Mensuel # 202 • Avril 2013
Cahier 1

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire présentant une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement (2).

DUOTRAV®
travoprost 40 µg/ml + timolol 5 mg/ml collyre en solution

Gagner en puissance

FORMULE CONSERVÉE AVEC POLYQUAD® (1)

1ÈRE ET SEULE
association prostaglandine/bêta-bloquant en flacon multidoses sans BAK* conservée avec POLYQUAD® (1)

* Chlorure de benzalkonium.
(1) Répertoire des spécialités pharmaceutiques sur le site de l'ANSM - www.ansm.sante.fr
(2) Résumé des Caractéristiques du Produit *DUOTRAV®*.

Alcon
a Novartis company

A153 - 12/10/63633802/PM/004 - Octobre 2012

7es JIFRO 30-31/01/2014 Versailles Palais des Congrès

Ce mois-ci, tournez la page, votre revue est à l'intérieur.

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire présentant une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement [2].

DUOTRAV®

travoprost 40 µg/ml + timolol 5 mg/ml collyre en solution

Gagner en puissance

FORMULE CONSERVÉE AVEC POLYQUAD® (1)

1ÈRE ET SEULE

association prostaglandine/bêta-bloquant en flacon multidoses sans BAK* conservée avec POLYQUAD® (1)

* Chlorure de benzalkonium.

(1) Répertoire des spécialités pharmaceutiques sur le site de l'ANSM - www.ansm.sante.fr

(2) Résumé des Caractéristiques du Produit *DUOTRAV®*.

Alcon®

a Novartis company

A153 - 12/10/63633802/PM/004 - Octobre 2012

DuoTrav 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution. **Composition** : Chaque ml de solution contient 40 microgrammes de travoprost et 5 mg de timolol (sous forme de maléate de timolol). Excipients : Chaque ml de solution contient du polyquaternium-1 (POLYQUAD) 10 µg, du propylène glycol (E1520) 5 mg, de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 (HCO-40) 1 mg, mannitol (E421), acide borique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (ajustement du pH), eau purifiée (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Indications thérapeutiques** : Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement (voir Propriétés pharmacodynamiques). **Posologie et mode d'administration** : Posologie : Utilisation chez les adultes et les sujets âgés : Une goutte de DuoTrav dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint(s), une fois par jour, le matin ou le soir. Il doit être administré tous les jours à la même heure. Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation suivante. La posologie ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil ou les yeux atteint(s). Populations particulières : Insuffisants hépatiques et rénaux : Aucune étude n'a été effectuée avec DuoTrav ou avec timolol 5 mg/ml collyre chez les insuffisants hépatiques ou rénaux. Travoprost a été étudié chez les insuffisants hépatiques modérés à sévères et chez les insuffisants rénaux modérés à sévères (clairance de la créatinine jusqu'à 14 ml/min). Les patients insuffisants hépatiques ou rénaux ne nécessitent pas d'adaptation de la posologie avec DuoTrav (voir Propriétés pharmacocinétiques). Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de DuoTrav chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Retirer le sachet protecteur juste avant la première utilisation. Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon. Le passage systémique peut être réduit par une occlusion nasolacrymale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale. En cas d'utilisation de plusieurs collyres, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). En cas de remplacement d'un autre médicament antiglaucomateux ophtalmique par DuoTrav, interrompre l'autre médicament et commencer DuoTrav le jour suivant. Les patients doivent enlever leurs lentilles de contact avant instillation de DuoTrav et attendre 15 minutes après l'instillation avant de poser des lentilles de contact. **Contre-indications** : Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. Hypersensibilité aux autres bêta-bloquants. Pathologies associées à une hyperréactivité bronchique notamment asthme ou antécédents d'asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive sévère. Bradycardie sinusale, maladie du sinus, bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré non contrôlé par un pacemaker, insuffisance cardiaque confirmée, choc cardiogénique. Rhinite allergique sévère et dystrophies cornéennes. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : *Effets systémiques* : Comme d'autres médicaments ophtalmiques à usage local, le travoprost et le timolol passent dans la circulation générale. Du fait de la présence d'un composant bêta-adrénergique, le timolol, des effets cardiovasculaires pulmonaires, et d'autres effets indésirables identiques à ceux rencontrés avec les agents bloquants bêta-adrénergiques administrés par voie systémique peuvent se produire. La fréquence des effets indésirables systémiques après administration par voie ophtalmique locale est plus faible qu'après administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique (voir Posologie et mode d'administration). *Troubles cardiaques* : Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (par exemple, maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et d'hypotension, le traitement par bêta-bloquants doit être soigneusement évalué et un traitement avec d'autres substances actives doit être considéré. Chez ces patients une surveillance doit être effectuée afin de rechercher des signes d'aggravation de ces pathologies ou des effets indésirables. En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants ne devront être prescrits qu'avec prudence aux patients atteints d'un bloc cardiaque de premier degré. *Troubles vasculaires* : Les patients atteints de troubles circulatoires périphériques sévères (c'est-à-dire des formes sévères de la maladie, ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence. *Troubles respiratoires* : Chez les patients asthmatiques, des manifestations respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme ont été rapportées après administration de certains bêta-bloquants ophtalmiques. DuoTrav doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et seulement si le bénéfice potentiel semble supérieur au risque potentiel. *Hypoglycémie / diabète* : Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou chez les patients présentant un diabète instable dans la mesure où les bêta-bloquants sont susceptibles de masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë. *Maladies cornéennes* : Les bêta-bloquants ophtalmiques peuvent entrainer une sécheresse oculaire. Les patients souffrant de maladies cornéennes doivent être traités avec prudence. *Décollement choroïdien* : Des décollements de la choroïde ont été observés après chirurgie filtrante du glaucome lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (ex: timolol, acétazolamide). *Autres bêta-bloquants* : L'effet sur la pression intra-oculaire ou les effets connus des bêta-bloquants systémiques peuvent être majorés en cas d'administration de timolol à des patients recevant déjà un bêta-bloquant par voie orale. La réponse de ces patients doit être surveillée attentivement. L'utilisation concomitante de deux agents bloquants bêta-adrénérgiques n'est pas recommandée (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). *Anesthésie chirurgicale* : Les bêta-bloquants utilisés en ophtalmologie peuvent bloquer les effets des agents bêta-agonistes systémiques tels que l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé lorsque le patient reçoit du timolol. Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes d'hyperthyroïdie. *Contact cutané* : Les prostaglandines et les analogues de prostaglandines sont des substances biologiquement actives pouvant être absorbées par la peau. Les femmes enceintes ou souhaitant le devenir devront prendre des précautions appropriées afin d'éviter une exposition directe au contenu du flacon. En cas de contact accidentel avec le contenu du flacon, laver immédiatement et soigneusement la zone concernée. *Réactions anaphylactiques* : Les patients traités par des bêta-bloquants et ayant des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques graves à différents allergènes peuvent être plus réactifs à des administrations répétées de tels allergènes et ne pas répondre aux doses d'adrénaline habituellement utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques. *Traitement concomitant* : Des interactions du timolol avec d'autres médicaments ont été décrites (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). L'utilisation de deux prostaglandines topiques n'est pas recommandée. (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). *Effets oculaires* : Le travoprost peut modifier progressivement la couleur des yeux en augmentant le nombre de mélanosomes (granules pigmentaires) dans les mélanocytes. Avant l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de changement permanent de la couleur de l'œil. Un traitement unilatéral peut avoir pour conséquence une hétérochromie définitive. Les effets à long terme sur les mélanocytes et leurs conséquences ne sont actuellement pas connus. La modification de couleur de l'iris évolue lentement et peut passer inaperçue pendant des mois, voire des années. Le changement de la couleur des yeux a surtout été observé chez des patients ayant l'iris bicolore, c'est-à-dire bleu-marron, gris-marron, jaune-marron et vert-marron ; cependant il a également été observé chez des patients ayant des yeux marron. Généralement, pour l'œil concerné, la pigmentation brune entourant la pupille s'étend de façon concentrique vers la périphérie, mais l'iris peut devenir, en partie ou en totalité, brun plus foncé. Après l'arrêt du traitement, aucune augmentation ultérieure de la pigmentation brune de l'iris n'a été observée. Au cours des essais cliniques contrôlés, un assombrissement de la peau périorbitaire et/ou palpébrale associé à l'utilisation du travoprost a été rapporté. Le travoprost peut modifier progressivement les cils de l'œil ou des yeux traité(s). Au cours des essais cliniques ces changements, représentés par une augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et/ou du nombre de cils, ont été observés chez la moitié des patients environ. Le mécanisme de modifications des cils et ses conséquences à long terme sont actuellement inconnus. Lors des études chez le singe, le travoprost a entraîné une légère augmentation de la fente palpébrale. Cependant, cet effet n'a pas été observé au cours des essais cliniques et est considéré comme étant spécifique à l'espèce. Il n'y a aucune donnée concernant l'utilisation de DuoTrav sur un œil inflammatoire, dans les glaucomes néovasculaires, à angle étroit ou à angle fermé ou congénitaux. L'expérience est encore limitée en ce qui concerne les atteintes oculaires d'origine thyroïdienne, le glaucome à angle ouvert des patients pseudophaques et les glaucomes pigmentaires ou pseudoexfoliatifs. Il est recommandé d'utiliser DuoTrav avec précaution chez des patients aphaques, pseudophaques présentant une rupture de la capsule postérieure ou porteurs d'implant de chambre antérieure ou chez des patients présentant des facteurs de risques connus d'oedème maculaire cystoïde. Chez les patients présentant des facteurs de risques connus aux iritis/uvéites, DuoTrav devra être utilisé avec précaution. *Excipients* : DuoTrav contient du propylène glycol qui peut entraîner une irritation cutanée. DuoTrav contient de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 qui peut entraîner des réactions cutanées. Les patients doivent être informés d'enlever leurs lentilles de contact avant instillation de DuoTrav et d'attendre 15 minutes après instillation de DuoTrav avant de poser des lentilles de contact. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été réalisée avec travoprost ou timolol. Un effet additif, entrainant une hypotension et/ou une bradycardie, peut être observé lors de l'administration simultanée de solution ophtalmique de bêta-bloquants et d'inhibiteurs des canaux calciques, d'agents bloquants bêta-adrénergiques, d'antiarythmiques (notamment l'amiodarone), de glycosides digitaliques, de parasympathomimétiques, de guanéthidine administrés par voie orale. La poussée hypertensive réactionnelle survenant lors de l'arrêt brutal de la clonidine peut être majorée en cas d'administration de bêta-bloquants. Une potentialisation de l'effet bêta-bloquant systémique (par exemple : diminution du rythme cardiaque, dépression) a été rapportée lors de l'association de traitements inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple : quinidine, fluoxétine, et paroxétine) et de timolol. Des mydriases ont été occasionnellement rapportées lorsque les bêta-bloquants ophtalmiques et l'adrénaline (épinéphrine) ont été utilisés de façon concomitante. Les bêta-bloquants peuvent majorer l'effet hypoglycémiant des médicaments antidiabétiques et peuvent masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Fécondité, grossesse et allaitement** : Femmes susceptibles d'être enceintes / contraception : DuoTrav ne doit pas être utilisé chez la femme susceptible d'être enceinte à moins qu'une contraception adéquate ne soit mise en place (voir Données de sécurité préclinique). Grossesse : Le travoprost a des effets pharmacologiques nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau né. Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation du timolol chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effet malformatif mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêta-bloquants sont administrés par la voie orale. De plus, les signes et les symptômes d'un effet bêta-bloquant (par exemple : bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêta-bloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement. Si DuoTrav est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement pendant les premiers jours de sa vie. DuoTrav ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique (voir Posologie et mode d'administration). Allaitement : Il n'existe pas de données concernant l'excrétion du travoprost collyre dans le lait maternel humain. Des études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du travoprost et de ses métabolites dans le lait maternel. Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol contenues dans les collyres, il est peu probable que la quantité passant dans le lait maternel suffise à produire les symptômes cliniques des bêta-bloquants chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique (voir Posologie et mode d'administration). L'utilisation du DuoTrav n'est pas recommandée pendant l'allaitement. Fécondité : Il n'existe pas de donnée sur les effets du DuoTrav sur la fécondité humaine. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du travoprost ou du timolol sur la fécondité à des doses 250 fois supérieures aux doses oculaires maximales recommandées chez l'homme. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Comme avec tout collyre, une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine. **Effets indésirables** : Au cours des études cliniques incluant 938 patients, DuoTrav (conservé avec du chlorure de benzalkonium) a été administré une fois par jour. L'effet indésirable le plus fréquent lié au traitement était l'hyperhémie oculaire (15,0%). La plupart des patients atteints d'hyperhémie (96%) n'a pas arrêté le traitement pour cette raison.

Les effets indésirables recensés ci-dessous ont été observés lors des essais cliniques ou après commercialisation. Ils sont présentés par classe de systèmes d'organes et listés ci-après de la façon suivante : très fréquents (≥1/10), fréquents (≥1/100 à <1/10), peu fréquents (≥1/1.000 à <1/100), rares (≥1/10.000 à <1/1.000), très rares (<1/10.000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **DuoTrav (conservé avec du chlorure de benzalkonium). Affections psychiatriques** : *Fréquente* : nervosité. *Indéterminée* : dépression. **Affections du système nerveux** : *Fréquentes* : étourdissement, maux de tête. *Indéterminée* : accident cérébrovasculaire, syncope, paresthésie. **Affections oculaires** : *Très fréquentes* : gêne oculaire, hyperhémie oculaire. *Fréquentes* : kératite ponctuée, inflammation de la chambre antérieure (effet Tyndall cellulaire et protéique), douleur oculaire, photophobie, gonflement oculaire, hémorragie conjonctivale, acuité visuelle réduite, trouble visuel, vision floue, sécheresse oculaire, prurit oculaire, conjonctivite, larmoiement augmenté, érythème des paupières, blépharite, asthénopie, croissance des cils. *Peu fréquentes* : érosion cornéenne, kératite, allergie oculaire, œdème conjonctival, œdème des paupières. *Rare* : iritis. *Indéterminées* : œdème maculaire, ptosis des paupières, affection cornéenne. **Affections cardiaques** : *Fréquentes* : rythme cardiaque irrégulier, diminution du rythme cardiaque. *Peu fréquente* : arythmie. *Indéterminées* : insuffisance cardiaque, tachycardie. **Affections vasculaires** : *Fréquentes* : augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : *Fréquente* : bronchospasme. *Peu fréquentes* : dyspnée, toux, douleur oro-pharyngée, irritation de la gorge, gêne nasale, rhinopharyngite. *Indéterminée* : asthme. **Affections hépatobiliaires** : *Peu fréquentes* : augmentation des alanine-aminotransférases, augmentation des aspartate-aminotransférases. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : *Fréquentes* : urticaire, hyperpigmentation de la peau (péri-oculaire). *Peu fréquente* : dermatite de contact. *Rare* : alopécie. *Indéterminées* : éruption cutanée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : *Fréquentes* : douleurs aux extrémités. **Affections du rein et des voies urinaires** : *Peu fréquente* : chromaturie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : *Peu fréquente* : soif. *Indéterminée* : douleur thoracique. Dans 3 études cliniques réalisées pour le développement de DuoTrav (conservé avec du polyquaternium-1), 372 patients/sujets ont été traités sur une période allant jusqu'à 12 mois. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté comme lié à DuoTrav (conservé avec du polyquaternium-1) était une hyperémie oculaire (11,8 %) incluant hyperémie oculaire ou conjonctivale. Chez la plupart des patients qui présentaient une hyperhémie (91%), le traitement n'a pas été arrêté pour cette raison. Les effets indésirables listés ci-dessous ont été rapportés lors des essais cliniques. **DuoTrav (conservé avec du polyquaternium-1). Affections du système immunitaire** : *Peu fréquentes* : hypersensibilité. **Affection du système nerveux** : *Peu fréquentes* : maux de tête. **Affections oculaires** : *Fréquentes* : douleur oculaire, gêne oculaire, sécheresse oculaire, prurit oculaire, hyperémie oculaire. *Peu fréquentes* : kératite ponctuée, iritis, photophobie, vision floue, conjonctivite, meibomite, croûtes sur le bord de la paupière, asthénopie, larmoiement augmenté, croissance des cils. **Affections cardiaques** : *Peu fréquentes* : bradycardie. **Affections vasculaires** : *Peu fréquentes* : hypotension. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : *Peu fréquentes* : dyschromie cutanée, croissance des cheveux anormale. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : *Peu fréquentes* : fatigue. **Examens** : *Peu fréquentes* : fréquence cardiaque diminuée. Effets indésirables supplémentaires qui ont été observés avec l'un des principes actifs et peuvent éventuellement survenir avec DuoTrav : Travoprost : **Affections oculaires** : uvéite, affection conjonctivale, follicules conjonctivaux, hyperpigmentation de l'iris. **Affections de la peau et du tissu sous cutané** : exfoliation cutanée. Timolol : Comme pour d'autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, ce médicament peut passer dans la circulation générale. Cela peut entrainer des effets indésirables semblables à ceux des bêta-bloquants pris par voie systémique. Les effets indésirables liés à la classe des bêta-bloquants ophtalmiques sont listés ci-dessous. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration topique ophtalmique est inférieure à celle d'une administration systémique. Afin de réduire l'absorption systémique, voir Posologie et mode d'administration. *Affections du système immunitaire* : Réactions allergiques systémiques incluant angiœdème, urticaire, rash localisé et généralisé, prurit, anaphylaxie. *Troubles du métabolisme et de la nutrition* : Hypoglycémie. *Troubles psychiatriques* : Insomnie, cauchemars, pertes de mémoire. *Affections du système nerveux* : Ischémie cérébrale, majoration des signes et symptômes de myasthénie gravis. *Affections oculaires* : Signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple, brûlure, picotements, démangeaisons, larmoiement, rougeur), décollement de la choroïde après une chirurgie filtrante (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), diminution de la sensibilité cornéenne, diplopie. *Affections cardiaques* : Douleur thoracique, palpitations, œdèmes, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque. *Troubles vasculaires* : Syndrome de Raynaud, mains et pieds froids. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : Bronchospasme (principalement chez les patients ayant une maladie bronchospastique préexistante). *Affections gastro-intestinales* : Dysgueusie, nausée, dyspepsie, diarrhée, bouche sèche, douleurs abdominales, vomissements. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : Éruption psoriasiforme ou exacerbation d'un psoriasis. *Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs* : Myalgies. *Troubles des organes de reproduction et des seins* : Troubles sexuels, diminution de la libido. *Troubles généraux et anomalie au site d'administration* : Asthénie. **Surdosage** : Un surdosage local avec du travoprost est peu probable et vraisemblablement pas associé à une toxicité. Les symptômes les plus fréquents d'un surdosage en timolol administré par voie générale sont bradycardie, hypotension, bronchospasme et insuffisance cardiaque. En cas de surdosage avec DuoTrav, le traitement devra être symptomatique et de soutien. Le timolol ne dialyse pas rapidement. **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Ophtalmologiques – préparations antiglaucomateuses et myotiques. Code ATC : S01E D51. Mécanisme d'action : DuoTrav associe deux composants : le travoprost et le maléate de timolol. Ces deux composants diminuent la pression intraoculaire par des mécanismes d'action complémentaires. L'effet combiné entraîne une diminution supplémentaire de la pression intraoculaire comparée à celle obtenue lors de l'administration de chaque composant seul. Le travoprost, analogue de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ est un agoniste complet hautement sélectif ayant une haute affinité pour le récepteur FP aux prostaglandines et diminue la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le système trabéculaire et les voies uvéosclérales. Chez l'homme, la diminution de la pression intraoculaire débute environ 2 heures après l'administration et l'effet maximal est atteint au bout de 12 heures. Avec une administration unique, une baisse significative de la pression intraoculaire peut être maintenue pour des périodes excédant 24 heures. Le timolol est un agent non sélectif bloquant les récepteurs adrénergiques, n'ayant ni effet sympathomimétique intrinsèque, ni effet dépresseur myocardique direct, ni effet de stabilisant de membrane. Des études tonographiques et fluorophotométriques chez l'homme suggèrent que son action prédominante est liée à la réduction de formation de l'humeur aqueuse et une légère augmentation de l'écoulement. Pharmacologie secondaire : Le travoprost augmente significativement le flux sanguin de la tête du nerf optique chez les lapins dans les 7 jours suivant l'instillation oculaire (1,4 microgrammes, une fois par jour). Effets pharmacodynamiques : *Effets cliniques* : Dans une étude clinique contrôlée sur 12 mois réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne de 25 à 27 mmHg, la baisse de la PIO moyenne sous DuoTrav (1 goutte par jour, le matin) était de 8 à 10 mmHg. La non infériorité du DuoTrav par rapport au latanoprost 50 microgrammes/ml + timolol 5 mg/ml pour la réduction de la PIO moyenne a été démontrée à tous les temps et à toutes les visites. Dans une étude clinique contrôlée sur 3 mois réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne de 27 à 30 mmHg, la baisse moyenne de la PIO sous DuoTrav (1 goutte par jour, le matin) était de 9 à 12 mmHg. Cette baisse pouvait aller jusqu'à 2 mmHg de plus qu'avec le travoprost 40 microgrammes/ml (1 goutte par jour, le soir), et jusqu'à 2 à 3 mmHg de plus qu'avec le timolol 5 mg/ml (2 fois par jour). La réduction de la PIO matinale (8h le matin, 24 heures après la dernière instillation de DuoTrav) était statistiquement supérieure à celle obtenue avec le travoprost à toutes les visites de l'étude. Dans deux études cliniques contrôlées sur 3 mois réalisées chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne de 23 à 26 mmHg, la baisse moyenne de la PIO sous DuoTrav (1 goutte par jour, le matin) était de 7 à 9 mmHg. Les réductions moyennes de la PIO étaient non inférieures, bien que numériquement plus faibles, à celles observées avec le traitement concomitant de travoprost 40 microgrammes/ml (1 fois par jour, le soir) et de timolol 5 mg/ml (1 fois par jour, le matin). Dans une étude clinique contrôlée sur 6 semaines réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne de 24 à 26 mmHg, la baisse moyenne de la PIO sous DuoTrav (conservé avec du polyquaternium-1) (1 goutte par jour, le matin) était de 8 mmHg et équivalente à celle obtenue sous DuoTrav (conservé avec du chlorure de benzalkonium). Les critères d'inclusion étaient communs à toutes les études cliniques, à l'exception du critère de PIO initiale et de la réponse au traitement précédent pour la PIO. Le développement clinique de DuoTrav a inclus des patients naïfs ou traités précédemment. Une réponse insuffisante à une monothérapie n'était pas un critrère d'inclusion. Des données suggèrent qu'une instillation le soir pourrait avoir quelques avantages sur la baisse moyenne de PIO. Le choix du moment de l'instillation (le matin ou le soir) devra prendre en compte la préférence du patient ainsi que sa capacité d'observance. **Propriétés pharmacocinétiques** : Absorption : Le travoprost et le timolol sont absorbés à travers la cornée. Le travoprost est une prodrogue qui subit une hydrolyse rapide par les estérases de la cornée en acide libre. Distribution : L'acide libre travoprost peut être dosé dans l'humeur aqueuse de l'animal dans les premières heures qui suivent l'administration du DuoTrav et dans le plasma humain pendant seulement la première heure suivant l'administration du DuoTrav. Chez l'homme, le timolol peut être dosé dans l'humeur aqueuse après instillation de timolol et dans le plasma jusqu'à 12 heures après l'instillation de DuoTrav. Biotransformation : Le métabolisme est la principale voie d'élimination du travoprost et de sa forme active (acide libre). Les mécanismes métaboliques systémiques sont équivalents à ceux de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ endogène, qui sont caractérisés par la réduction de la double liaison 13-14, l'oxydation de la fonction 15-hydroxyle ainsi que la scission par β-oxydation de la partie supérieure de la chaîne. La demi-vie plasmatique du timolol est de 4 heures après instillation de DuoTrav. Elimination : L'acide libre de travoprost et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. Moins de 2 % d'une dose oculaire de travoprost ont été retrouvés dans les urines sous forme d'acides libres. Le timolol et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. Environ 20 % d'une dose de timolol sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée et le reste est excrété dans l'urine, sous forme métabolisée. **Données de sécurité préclinique** : Chez le singe, l'administration de DuoTrav deux fois par jour, a induit une augmentation de la fente palpébrale et une augmentation de la pigmentation de l'iris similaire à ce qu'on observe avec une instillation de prostanoïdes. DuoTrav conservé avec le polyquaternium-1 a entrainé une toxicité minimale pour la surface oculaire par rapport aux collyres conservés avec du chlorure de benzalkonium, lors de l'application sur les cellules cornéennes humaines ou après administration locale oculaire chez le lapin. Travoprost : Chez le singe l'instillation de travoprost à des concentrations allant jusqu'à 0,012% dans l'œil droit, deux fois par jour pendant un an, n'a conduit à aucune toxicité systémique. Des études de toxicité de reproduction du travoprost par voie systémique ont été réalisées chez le rat, la souris et le lapin. Timolol : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse avec le timolol n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. **Durée de conservation** : 3 ans. Jeter 4 semaines après la première ouverture. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : EU/1/06/338/001 – CIP N° 3400937574945 (Boîte de 1). Prix : 20,88 €. - Remb. Séc. Soc. à 65%. Collect. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Alcon Laboratories (UK) Ltd. - Boundary Way - Hemel Hempstead – Herts HP2 7UD - Royaume Uni. **REPRESENTANT LOCAL EN FRANCE** : Laboratoires ALCON - 4, rue Henri Sainte-Claire Deville – F-92563 RUEIL-MALMAISON CEDEX. **Date de mise à jour du text**e : Février 2012.

Mensuel # 202 • Avril 2013
Cahier 1

réalités OPHTALMOLOGIQUES

7es JIFRO
30-31 / 01 / 2014
VERSAILLES
Palais des Congrès

12

L'Année Ophtalmologique
Quoi de neuf en 2012 ?

LA DMLA N'ATTEND PAS. AGISSONS DÈS LE 1ER SIGNE.

Hémorragie rétinienne et
néovascularisation choroïdienne
Cliché fourni par le CIL, Paris XV

Les patients présentant un des symptômes ou des signes de DMLA après un examen du fond d'œil doivent être pris en charge dans les plus brefs délais, car la DMLA peut entraîner une perte de la vision centrale en quelques semaines ou mois. Il y a urgence [1,2,3,4].

NOVARTIS

(1) Wiggins MN, Uwaydat SH. Age-related macular degeneration: options for earlier detection and improved treatment. J Fam Pract 2006;55(1):22-7.
(2) Anaes. Traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Septembre 2001.
(3) Soubrane G. Les DMLA. Société Française d'Ophtalmologie. Editions Masson, Paris, 2007.
(4) Flament J. Pathologies du système visuel – Abrégés Connaissances et Pratiques. Editions Masson, 2002.

DMLA
SURVEILLER
C'EST
AGIR

ARSENAL-CDM V65125 - 01/12

7es JIFRO

Journées Interactives de Formation de Réalités Ophtalmologiques

Jeudi 30 janvier 2014

Quand l'acuité visuelle baisse

(DMLA, myopie forte, presbytie, kératocône)

sous la présidence du Pr R. Tadayoni et du Dr D. Gatinel

Vendredi 31 janvier 2014

Surface oculaire

sous la présidence du Pr P.J. Pisella

Palais des Congrès – Versailles

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients atteints d'hypertonie oculaire (HTO) ou de glaucome à angle ouvert (GAO)

TRAVATAN®

travoprost 40 µg/ml collyre en solution

Puissant par nature

FORMULE CONSERVÉE AVEC POLYQUAD®

1ÈRE ET SEULE PROSTAGLANDINE EN FLACON MULTIDOSES SANS BAK* CONSERVÉE AVEC POLYQUAD®(1)

* Chlorure de benzalkonium.
(1) Répertoire des spécialités pharmaceutiques sur le site de l'ANSM - www.ansm.sante.fr

***TRAVATAN* 40 microgrammes/ml collyre en solution. Composition :** Chaque ml de solution contient 40 microgrammes de travoprost. Excipients : polyquaternium-1 (POLYQUAD) 10 µg/ml, propylène glycol (E1520) 7,5 mg/ml, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 (HCO-40) 2 mg/ml, acide borique (E284), mannitol (E421), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (ajustement du pH), eau purifiée. **Indications thérapeutiques :** Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert. **Posologie et mode d'administration* :** Adultes et sujets âgés : Une goutte de *TRAVATAN* dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint(s) une fois par jour, le soir. En cas d'utilisation de plusieurs collyres, les médicaments doivent être administrés avec au moins 5 minutes d'écart. La posologie ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'oeil ou les yeux atteint(s). En cas de remplacement d'un autre traitement antiglaucomateux ophtalmique par *TRAVATAN*, l'autre traitement doit être interrompu et *TRAVATAN* doit être commencé le jour suivant. Sujets pédiatriques : *TRAVATAN* n'est pas recommandé chez ces patients. Insuffisants hépatiques et rénaux : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez ces patients. Le patient doit retirer le sachet protecteur juste avant la première utilisation. Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon. **Contre-indications :** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* :** Avant l'instauration du traitement par *TRAVATAN*, les patients doivent être informés du risque de changement permanent de la couleur de l'oeil. Un traitement unilatéral peut avoir pour conséquence une hétérochromie définitive. Le changement de la couleur des yeux a surtout été observé chez des patients ayant l'iris bicolore ; cependant il a également été observé chez des patients ayant des yeux marron. Après l'arrêt du traitement, aucune augmentation ultérieure de la pigmentation brune de l'iris n'a été observée. Au cours des essais cliniques contrôlés, un assombrissement de la peau périorbitaire et/ou palpébrale associé à l'utilisation de *TRAVATAN* a été rapporté chez 0,4 % des patients. *TRAVATAN* peut augmenter progressivement la longueur, l'épaisseur, la pigmentation et/ou le nombre de cils de l'oeil ou des yeux traité(s). Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de *TRAVATAN* sur un œil inflammatoire, dans les glaucomes néovasculaire, congénital, à angle étroit ou à angle fermé. Il est recommandé d'utiliser *TRAVATAN* avec précaution chez des patients aphaques, pseudophaques présentant une rupture capsulaire du cristallin ou porteurs d'implant de chambre antérieure ou chez des patients présentant des facteurs de risques connus d'œdème maculaire cystoïde, aux iritis/uvéites. *TRAVATAN* contient du propylène glycol qui peut entrainer une irritation cutanée, et de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 qui peut entraîner des réactions cutanées. Les femmes enceintes ou souhaitant le devenir devront prendre des précautions appropriées pour éviter une exposition directe au contenu du flacon. En cas de contact accidentel avec le contenu du flacon, laver immédiatement et soigneusement la zone concernée. Les patients doivent être informés d'enlever leurs lentilles de contact avant instillation de *TRAVATAN* et d'attendre 15 minutes après l'instillation de *TRAVATAN* avant de poser des lentilles de contact. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Aucune étude d'interactions n'a été réalisée. **Fertilité, grossesse et allaitement*:** *TRAVATAN* ne doit pas être utilisé chez la femme susceptible d'être enceinte à moins qu'une contraception adéquate ne soit mise en place. *TRAVATAN* ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. *TRAVATAN* n'est pas recommandé pendant l'allaitement. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*. Effets indésirables* :** Au cours des études cliniques incluant plus de 4400 patients, *TRAVATAN* (conservé avec du chlorure de benzalkonium) a été administré en monothérapie ou en association avec du timolol 0,5 %. Aucun effet indésirable grave, ophtalmique ou systémique, lié au produit n'a été rapporté. L'effet indésirable, lié à *TRAVATAN* (conservé avec du chlorure de benzalkonium) en monothérapie, le plus fréquemment rapporté était une hyperémie oculaire (22,0 %) légère chez 83,6 % des patients et qui n'a pas entraîné d'arrêt du traitement chez la plupart des patients (98 %). Dans les études cliniques de phase III d'une durée de 6 à 12 mois, l'hyperémie a diminué avec le temps. Lors d'une étude clinique post-AMM à long terme d'une durée de 5 ans incluant 502 patients, aucun effet indésirable grave, ophtalmique ou systémique, lié à *TRAVATAN* n'a été rapporté. L'effet indésirable lié au traitement avec *TRAVATAN* le plus fréquemment rapporté était une hyperpigmentation de l'iris (29,5 %). L'hyperémie oculaire considérée comme liée à l'utilisation de *TRAVATAN* a été rapportée avec une incidence de 10,0 %, et 2 % des patients ont interrompu leur participation à l'étude en raison de cet effet indésirable. ***TRAVATAN* (conservé avec du chlorure de benzalkonium). Infections et infestations :** *Peu fréquentes**. **Affections du système immunitaire :** *Peu fréquentes**. **Affections du système nerveux :** *Fréquentes :* Céphalées. *Peu fréquentes**. **Affections oculaires :** *Très fréquentes :* Hyperémie oculaire, hyperpigmentation de l'iris. *Fréquentes :* Kératite ponctuée, inflammation de la chambre antérieure, douleur oculaire, photophobie, sécrétions oculaires anormales, gêne oculaire, baisse d'acuité visuelle, vision trouble, sécheresse oculaire, prurit oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale, érythème des paupières, œdème des paupières, croissance des cils, coloration des cils. *Peu fréquentes**. **Affections cardiaques :** *Peu fréquentes**. **Affections vasculaires :** *Peu fréquentes**. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : *Peu fréquentes**. **Affections gastro-intestinales :** *Peu fréquentes**. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** *Fréquentes :* Hyperpigmentation cutanée (péri-oculaire). *Peu fréquentes**. **Affections musculo-squelettiques, et systémiques :** *Peu fréquentes**. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** *Peu fréquents**. Dans 2 études cliniques réalisées pour le développement de *TRAVATAN* (conservé avec du polyquaternium), 201 patients ont été traités sur une période allant jusqu'à 3 mois. Aucun effet indésirable grave, ophtalmique ou systémique, lié au produit n'a été rapporté dans ces études cliniques. L'effet indésirable lié à *TRAVATAN* (conservé avec du polyquaternium) le plus fréquemment rapporté était une hyperémie oculaire (18,9 %). Un patient (0,5 %) a interrompu sa participation à l'essai pour hyperémie oculaire. ***TRAVATAN* (conservé avec du polyquaternium-1). Affections du système nerveux :** *Peu fréquentes**. Affections oculaires : *Très fréquentes :* Hyperémie oculaire. *Fréquentes :* Kératite ponctuée, douleur oculaire, photophobie, gêne oculaire, sécheresse oculaire, prurit oculaire. *Peu fréquentes**. **Affections gastro-intestinales :** *Peu fréquentes**. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** *Fréquentes :* Hyperpigmentation cutanée, dyschromie cutanée. **Propriétés pharmacodynamiques* :** Classe pharmacothérapeutique : Ophtalmologiques - préparations antiglaucomateuses et myotiques - analogues des prostaglandines. Code ATC : S01E E04. **Propriétés pharmacocinétiques*. Données de sécurité précliniques*. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** EU/1/01/199/001-002 - CIP N° 3400935847638 – (Boîte de 1 flacon). Prix : 18,35 €. Remb. Sec. Soc. à 65 %, agréé Collect. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :** Liste I. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Alcon Laboratories (UK) Ltd. - Boundary Way - Hemel Hempstead - Herts HP2 7UD - Royaume Uni. **REPRESENTANT LOCAL EN FRANCE :** Laboratoires Alcon - 4 rue Henri Sainte-Claire Deville - F-92563 RUEIL-MALMAISON CEDEX. **Date de mise à jour du texte :** Janvier 2012.

* Pour une information complète, le RCP est disponible sur demande auprès du laboratoire.

Alcon®

a Novartis company

A152 - 12/10/60/0806/PM/001 - Octobre 2012

Brèves

Oméga-3 et prévention de la DMLA : effet Hawthorne

Souied EH, Delcourt C, Querques G *et al.* Oral Docosahexaenoic Acid in the Prevention of Exudative Age-Related Macular Degeneration : The Nutritional AMD Treatment 2 Study. *Ophthalmology,* 2013 Feb 7 [Epub ahead of print].

Parmi les acides gras polyinsaturés à longue chaîne, ceux dont la dernière double liaison est en 3e position par rapport au groupement méthyle terminal, la famille des oméga-3, auraient un rôle protecteur vis-à-vis de la DMLA [1]. Il s'agit principalement de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et de l'acide docosahexéanoïque (DHA).

L'analyse rétrospective des données relatives aux patients de l'étude AREDS apportait déjà quelques éléments de preuve concernant l'effet bénéfique des oméga-3. Le rapport 20 de l'AREDS montre par exemple que l'apport total d'acides gras oméga-3 est associé à moins de formes néovasculaires de la DMLA, de même que pour les apports en DHA [2]. Une plus forte consommation de poisson était également associée à moins de formes néovasculaires de la DMLA. Dans le rapport 23, les auteurs montrent un moindre risque de progression des drusen vers une atrophie géographique chez les patients rapportant des apports élevés en EPA et en EPA + DHA [3]. Enfin, dans le rapport 30, les sujets ayant les apports en oméga-3 les plus élevés (en moyenne 0,11 % des apports énergétiques) avaient une réduction de 30 % du risque de développer une atrophie géographique et des néovaisseaux choroïdiens [4]. En dehors de l'AREDS, d'autres études plus récentes telles que la *Blue Mountain Study* [5], l'étude ALIENOR [6] ou l'étude *Women's Health Study* [7] ont aussi montré une diminution du risque de DMLA chez les hauts consommateurs d'EPA et de DHA.

L'étude NAT 2 menée par l'équipe de Créteil est la première étude prospective avec tirage au sort montrant l'intérêt des oméga-3, en l'occurrence du DHA, pour diminuer le risque de néovascularisation choroïdienne chez des patients présentant une DMLA évoluée au niveau du premier œil.

Deux cent soixante-trois patients entre 55 ans et 85 ans avec une maculopathie liée à l'âge sur un œil, une acuité visuelle minimale de 4/10e et une forme évoluée de DMLA avec néovaisseaux sur l'autre œil ont été suivis pendant 3 ans (***fig. 1***) [8]. Un tirage au sort permettait initialement de répartir les patients dans un groupe traité (840 mg de DHA et 270 mg d'EPA/jour) ou un groupe placebo (capsules d'huile d'olive). Le critère de jugement principal était le délai de survenue de néovaisseaux choroïdiens (NVC) dans l'œil étudié. Les critères secondaires de l'étude comportaient les variations d'acuité visuelle, la progression des drusen et les variations des taux de DHA et d'EPA au niveau de la membrane des hématies (ce dernier paramètre constitue un témoin objectif du métabolisme des oméga-3 ingérés).

Le délai de survenue et l'incidence des NVC dans les yeux étudiés ne se sont pas révélés significativement différents entre le groupe traité et le groupe placebo. Cependant, les auteurs observent que dans le groupe traité, les taux d'oméga-3 ont considérablement augmenté dans les membranes des hématies et que de façon inattendue, le même phénomène s'est produit, à moindre échelle dans le groupe placebo, ce qui suggère une augmentation des apports en DHA et EPA dans le groupe placebo. Dans le groupe traité, l'analyse statistique du sous-groupe tertile ayant le taux le plus élevé d'oméga-3 dans la membrane des hématies montre que ces patients avaient un risque plus faible de développer des néovaisseaux choroïdiens dans l'œil étudié (-68 % ; p = 0,047 ; Hazard ratio : 0,32 ; IC 95 % : 0,10-0,99) sur les 3 ans.

Ainsi, l'analyse du critère de jugement principal de l'étude ne démontre pas stricto sensu qu'une supplémentation en oméga-3 diminue le risque de développement d'une néovascularisation dans l'œil étudié. En revanche, l'analyse de sous-groupe chez les patients dont les membranes des hématies ont le taux le plus élevé d'oméga-3 suggère fortement un effet protecteur.

Comme le font remarquer les auteurs, il est très probable que, dans cette étude, l'augmentation du taux d'oméga-3 chez les patients du groupe placebo apporte aussi un effet protecteur et diminue ainsi la puissance statistique de l'étude. La modification du comportement des patients d'une étude est souvent appelée "effet Hawthorne". Cette notion correspond à la modification du comportement d'une population parce qu'elle est observée. C'est en voulant souligner l'impact de l'environnement sur la productivité dans une usine appartenant à Hawthorne Works dans l'Illinois, que des chercheurs américains ont pu identifier cet effet à la fin des années 1920. Tout comme l'effet placebo, l'effet Hawthorne répond à des facteurs complexes.

On retiendra bien sûr l'étude NAT 2 comme un élément majeur dans le faisceau d'argument qui précise progressivement l'intérêt des oméga-3, en particulier le DHA et l'EPA, pour la prévention de la progression de la MLA vers une DMLA. Ces éléments devraient être confirmés dans les résultats de l'étude AREDS 2 publiés dans quelques mois. On peut rappeler qu'en France l'Afssa a considéré que les études réalisées permettaient de modifier les apports nutritionnels conseillés (ANC) et de recommander un apport de DHA + EPA de 500 mg par jour, tout en évitant l'excès d'acides gras oméga-6.

Brèves

Bibliographie

1. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD *et al.* Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol,* 2001 ; 119 : 1191-1199.
2. San Giovanni JP, Chew EY, Clemons TE *et al.* The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study : AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol,* 2007 ; 125 : 671-679.
3. San Giovanni JP, Chew EY, Agron E *et al.* The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration : AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol,* 2008 ; 126 : 1274-1279.
4. Sangiovanni JP, Agron E, Meleth AD *et al.* Omega-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy : AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr,* 2009 ; 90 : 1601-1607.
5. Tan JS, Wang JJ, Flood V. Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration : the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol,* 2009 ; 127 : 656-665.
6. Merle B, Delyfer MN, Korobelnik JF *et al.* Dietary omega-3 fatty acids and the risk for age-related maculopathy : the Alienor Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 2011 ; 52 : 6004-6011.
7. Christen WG, Schaumberg DA, Glynn RJ et al. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol,* 2011 ; 129 : 921-929.
8. Souied EH, Benlian P, Chanu B *et al.* NAT1 : A Feasibility Study of Oral DHA Supplementation as a Nutritional AMD Treatment. *ARVO Meeting Abstracts,* 2003 ; 44 : 4994.

Comparer les anti-VEGF

Thomas M, Mousa S, Mousa S. Comparative effectiveness of aflibercept for the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*, 2013 ; 7 : 495-501.

Bien que leur efficacité à améliorer ou à maintenir l'acuité visuelle soit croissante, les traitements des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA restent encore très contraignants. Pour certains patients, cet aspect contraignant est au premier plan. Les différents schémas de surveillance et de retraitement tels que le PRN renforcé ou l'*Inject and Extend* permettent de diminuer notablement les contraintes tout en visant une efficacité similaire à celle d'un traitement mensuel. Néanmoins, les attentes concernant l'aflibercept (Eylea) disponible aux Etats-Unis depuis la fin de l'année 2011 sont importantes en Europe.

Le mécanisme d'action original et la longue durée d'action de l'Eylea peuvent en effet faire espérer des retraitements moins fréquents au cours de la première année de prise en charge des néovaisseaux choroïdiens mais également au cours des années suivantes. Les auteurs de cette méta-analyse ont repris les données de PubMed, Medline et ClinicalTrials.gov pour comparer l'efficacité des anti-VEGF. Des données ont également été recueillies sur le site du *National Eye Institute*.

Les auteurs reprennent d'abord des notions sur le mode d'action de l'Eylea. Contrairement aux autres inhibiteurs du VEGF, il s'agit d'une protéine de fusion comportant un récepteur au VEGF-1 (deuxième domaine de liaison), un récepteur au VEGF-2 (troisième domaine de liaison) fixés à une partie Fc d'immunoglobuline G humaine. L'Eylea agit comme un récepteur fictif pour le VEGF avec une affinité supérieure aux récepteurs naturels, ce qui permet de bloquer la réponse angiogénique. En outre, l'Eylea bloque l'activité du PIGF. L'affinité de l'Eylea pour le VEGF165 est plus importante que celle du Lucentis ou de l'Avastin [1].

Les auteurs de cette méta-analyse reprennent ensuite les notions publiées par Stewart sur la pharmacocinétique de la molécule [2, 3]. L'estimation de demi-vie sérique de l'Eylea après injection intravitréenne est d'environ 18 jours contre 4,7 jours pour le Lucentis et 8,2 jours pour l'Avastin). Stewart *et al.* ont estimé la demi-vie intravitréenne de l'Eylea à 7,1 jours. Le poids moléculaire relativement élevé (115 Kd) de la molécule contribuerait à expliquer sa pharmacocinétique intravitréenne.

Les auteurs comparent ensuite les prix d'une année de traitement par anti-VEGF aux Etats-Unis : $ 23 400 (12 doses) pour le Lucentis, $ 14,800 (8 doses), pour l'Eylea et $ 600 (12 doses) et pour l'Avastin.

Il reste bien sûr difficile de déterminer si ces éléments un peu théoriques auront une vraie corrélation clinique. Tous ces éléments demandent à être confrontés à l'expérience qui sera progressivement acquise lorsque le médicament sera disponible en France.

Bibliographie

1. Christoforidis JB, Williams MM, Kothandaraman S *et al.* Pharmacokinetic properties of intravitreal I-124-aflibercept in a rabbit model using PET/CT. 2012 ; 37 : 1171-4.
2. Stewart MW. Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in wet age-related macular degeneration : focus on aflibercept. *Clin Ophthalmol*, 2012 ; 6 : 1175-1186.
3. Stewart MW, Grippon S, Kirkpatrick P. Aflibercept. *Nat Rev Drug Discov*, 2012 ; 11 : 269-270.

Z&A CONSEIL RC BOBIGNY 997 506 001 GROUPE : Une Belle Agence

Congrès annuel Safir 2013

Samedi 11 & Dimanche 12 mai 2013

Salle Bleue • Palais des Congrès • Porte Maillot • Paris 17e

Au programme de cette édition

7 sessions

- **Lasik : actualités sur les techniques et les résultats**
- **Pratiques professionnelles**
- **Kératocône : comment le dépister et le traiter**
- **Les chirurgies conservatrices du kératocône : Cross linking, Anneaux photoablations**
- **Implants phaques et greffes de cornée**
- **Cataracte**
- **Implants : biomatériaux, optiques et fonctions**

5 flash-conférences

- **Lasik sans laser excimer, où en est-on ?**
- **Chirurgie cornéenne de la presbytie, inlays et presbylasik**
- **Les cornées à risques, du diagnostic aux indications chirurgicales**
- **Evolution des pratiques professionnelles**
- **Que vient faire le laser femtoseconde dans la chirurgie du cristallin ?**

Congrès organisé avec la participation de :

ZEISS Alcon BAUSCH+LOMB Chirurgie Abbott Medical Optics

Safir

	Jusqu'au **4 mai inclus**	Sur place	Uniquement **le dimanche matin**
Inscription au congrès 2013	200 € TTC	240 € TTC	120 € TTC
Pour les orthoptistes (justificatif et cotisation obligatoires)	65 € TTC	65 € TTC	40 € TTC
Pour les internes, chefs de clinique et assistants (justificatif et cotisation obligatoires)	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Cotisation SAFIR 2013 **Obligatoire**	**+50 € TTC**	**+50 € TTC**	**+50 € TTC**
TOTAL :	.....+50€TTC	.....+50€TTC	.....+50€TTC

Inscription en ligne sur **www.safir.org**

CB carte bleue Paiement par carte bancaire sécurisé

Renseignements 01 40 10 01 40

Une surface douce pour des yeux moins fatigués

Avec ses 11.000 clignements par jour, les paupières de vos patients parcourent près de 42 km par an sur la surface de leurs lentilles : une distance équivalente à celle d'un marathon[1] !

Le matériau de la lentille ACUVUE® OASYS® avec sa surface très douce due à un coefficient de friction très bas, permet aux paupières de glisser facilement sur la lentille.

ACUVUE® OASYS® offre un confort optimal tout au long de la journée et aide à prévenir la sensation de fatigue oculaire[2] !

Disponible en pack ECO 12 lentilles

2 PAIRES PAR MOIS

Proposez 2 paires par mois avec la gamme ACUVUE® OASYS®

www.proacuvue.fr - service@acuvue.fr - Tél 01 55 69 51 42 - Fax 01 55 69 51 43

1. Sulley A. Optician 2011, 241;6292:30-34. 2. JJVC data on file 2010 : Parallel group, single masked bilateral, randomized, dispensing study of habitual contact lens wearers. 1 week of Daily Wear 71% of patients agreed that ACUVUE® OASYS® was excellent/very good at keeping eyes from feeling tired throughout the day N=171. Medical Ltd 2012. ACUVUE®, ACUVUE® OASYS® et HYDRACLEAR® sont des marques déposées de Ethicon SAS. Johnson & Johnson Vision Care est une division de ETHICON SAS, 1 rue Camille Desmoulins. TSA 81002. 92787 Issy-Les-Moulineaux Cedex 9. RCS Nanterre B 612 030 619. Les lentilles de contact ACUVUE® sont destinées aux amétropes sous réserve d'une prescription médicale. Il s'agit d'un dispositif médical de classe IIa. Celui-ci est un produit de santé réglementé qui porte marquage CE. Avant toute utilisation, se référer à la notice d'utilisation qui accompagne le dispositif et respecter les consignes d'utilisation y figurant et figurant sur l'étiquetage. Mandataire Européen : Johnson & Johnson Medical Ltd. (Royaume-Uni). FR-APR-13-01-21. « Document réservé à l'usage des professionnels de santé »

ACUVUE®
LENTILLES DE CONTACT
INNOVATION VISION SANTÉ

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

Comité Scientifique
Pr J.P. Adenis, Pr J.L. Arné, Pr Ch. Baudouin,
Pr T. Bourcier, Pr A. Brézin, Pr A. Bron,
Pr E.A. Cabanis, Pr G. Chaîne, Pr B. Cochener,
Pr J. Colin, Pr Ch. Corbe, Pr G. Coscas,
Pr C. Creuzot-Garcher, Pr P. Denis, Pr J.L. Dufier,
Pr A. Gaudric, Pr T. Hoang-Xuan,
Pr J.F. Korobelnik, Pr P. Le Hoang, Dr S. Liotet,
Pr F. Malecaze, Pr P. Massin, Dr S. Morax,
Pr J.P. Nordmann, Pr J.P. Renard, Pr J.F. Rouland,
Pr J.A. Sahel, Pr G. Soubrane, Pr E. Souied,
Pr P. Turut, Pr M. Weber

Comité de Lecture
Dr M. Assouline, Dr C. Boureau,
Dr S. Defoort-Dhelemmes, Dr L. Desjardins,
Dr B. Fayet, Dr C. Albou-Ganem,
Dr S. Leroux-les-Jardins, Dr G. Quentel,
Dr B. Roussat, Dr E. Sellem,
Dr M. Tazartes, Dr M. Ullern

Comité de rédaction
Dr F. Auclin, Dr S.Y. Cohen,
Dr M.A. Espinasse-Berrod,
Dr F. Fajnkuchen, Dr J.L. Febbraro,
Dr M.N. George, Dr J.F. Girmens, Dr Y. Lachkar,
Dr Y. Le Mer, Dr D.A. Lebuisson, Dr F. Malet,
Dr M. Pâques, Dr C. Peyre, Dr J.J. Saragoussi,
Dr R. Tadayoni, Dr F. Vayr

Rédacteurs en Chef
Dr Thomas Desmettre, Dr Damien Gatinel

Conseiller de la rédaction
Dr Thierry Amzallag

Directeur de la Publication
Dr Richard Niddam

Secrétariat de Rédaction
Gaëlle Cauvin

Maquette, PAO
Marc Perazzi, Elodie Lelong

Publicité
Dominique Chargy

Réalités ophtalmologiques
est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax. : 01 47 00 69 99
e-mail : ophta@performances-medicales.com

Imprimerie
Impression : bialec – Nancy
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 – 54001 Nancy cedex
Commission paritaire : 0116 T 81115
ISSN : 1242–0018
Dépôt légal : 2e trimestre 2013

Cahier 1
Avril 2013
#202

L'Année ophtalmologique

Brèves

7 **Oméga-3 et prévention de la DMLA : effet Hawthorne**

8 **Comparer les anti-VEGF**
T. Desmettre

Quoi de neuf en 2012 ?

13 **Glaucome**
F. Aptel

21 **DMLA**
T. Desmettre

29 **Conjonctivites allergiques**
A. Poujade, B. Mortemousque

35 **Rétine**
S. Tick, F. Liang, M.H. Errera, M. Pâques

41 **Surface oculaire**
A. Muselier, C. Creuzot-Garcher

45 **Uvéites**
A. Quéant, M. Guedj, B. Terrier

49 **Contactologie**
M. Delfour-Malecaze

55 **Chirurgie de la cataracte**
T. Amzallag

68 **Chirurgie réfractive**
D. Gatinel

71 **Pathologies cornéennes**
P. Fournié

Un encart "Programme de l'association Corona", un encart "Sanotek", un cahier 2 "Revue Francophone des spécialistes de la Rétine" sont routés avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 39.

PEFC 10-31-1745

4 crédits FMC/an

Geltim LP

timolol 1mg/g - Gel ophtalmique en unidose

Diminution de la pression intra-oculaire élevée dans les conditions suivantes : Hypertonie intra-oculaire, glaucome chronique à angle ouvert

24 HEURES D'EFFICACITÉ DÉMONTRÉE

1 GOUTTE PAR JOUR

SANS CONSERVATEUR

EXPOSITION SYSTÉMIQUE NÉGLIGEABLE :

DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES GÉNÉRALEMENT EN DESSOUS DU SEUIL DE QUANTIFICATION (0,146ng/ml)

PRIX :

8,78 € - REMB. S.S : 65%

Agiter vigoureusement la dose tête en bas avant de mettre une goutte

Référence : 12/06/62942532/PM/043 - création : AGREESTUDIO - GLT AP 0812

GELTIM LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose

Composition: Timolol 1 mg sous forme de maléate de timolol pour 1 g de gel. Excipients. **Indications :** Diminution de la pression intra-oculaire élevée dans les conditions suivantes: hypertonie intra-oculaire. Glaucome chronique à angle ouvert. **Posologie :** ***Adultes :*** La posologie recommandée est de 1 goutte de GELTIM LP 1 mg/g dans l'œil (ou les yeux) malade(s), une fois par jour, le matin. ***Personnes âgées :*** Le timolol en préparation ophtalmique est largement utilisé chez le patient âgé. La posologie mentionnée ci-dessus est le reflet des données cliniques issues de cette expérience. ***Enfants et adolescents :*** Il n'y a pas de données expérimentales chez l'enfant et l'adolescent. L'utilisation de ce gel ophtalmique n'est donc pas recommandée chez ces patients. L'ophtalmologiste pourra, s'il le juge nécessaire, associer GELTIM LP 1 mg/g à un ou plusieurs autres traitements antiglaucomateux (par voie locale et/ou générale). Cependant, l'association de deux collyres bêta-bloquants est déconseillée (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Les autres collyres doivent être administrés au moins 15 minutes avant GELTIM LP 1 mg/g. Le gel ophtalmique doit être administré en dernier. Toutefois, la normalisation de la tension oculaire par GELTIM LP 1 mg/g requiert parfois plusieurs semaines, aussi l'évaluation du traitement doit-elle inclure une mesure de la tension intra-oculaire après une période de traitement d'environ 4 semaines. **Contre-indications :** Il convient de garder à l'esprit les contre-indications des bêta-bloquants administrés par voie générale, bien que les effets systémiques des bêta-bloquants ne soient observés que de façon exceptionnelle après instillation oculaire : hypersensibilité au timolol maléate, à d'autres bêta-bloquants ou à l'un des excipients, asthme, bronchopneumopathies chroniques obstructives, antécédents d'asthme, hyper-réactivité bronchique et rhinite allergique sévère, insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement, choc cardiogénique, blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés, angor de Prinzmetal, maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire), bradycardie (< 45-50 contractions par minute), maladie de Raynaud et troubles circulatoires périphériques, phéochromocytome non traité, hypotension, dystrophie cornéenne, association à la floctafénine, association au sultopride. **Effets indésirables :** Des effets indésirables observés avec les bêta-bloquants par voie orale peuvent survenir : troubles du système immunitaire, troubles du métabolisme et de la nutrition, troubles du système nerveux et psychiatriques, troubles oculaires, troubles cardiovasculaires , troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux, troubles gastro-intestinaux, troubles cutanés et des tissus sous-cutanés, troubles généraux et anomalies au site d'administration, biologie *(Pour plus de détails, se reporter au RCP disponible sur le site http://www.afssaps.fr).* **Conservation :** 30 mois. Après ouverture, utiliser le récipient unidose immédiatement et le jeter après utilisation. **Numero(s) d'autorisation :** 370 682-9 : 0,4 g en récipient unidose (PE) ; boîte de 30. Prix : 8.78€ Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect. Liste I. ***Pour de plus amples informations, se reporter au RCP disponible sur le site http://www.afssaps.fr.*** **Exploitant :** LABORATOIRES THEA - 12, rue Louis Blériot - 63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2. Tel : 04.73.98.14.36. **Date de mise à jour** : 26.03.2012.

LABORATOIRES Théa
Moteur d'innovation

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Glaucome : quoi de neuf ?

→ **F. APTEL**
Service d'Ophtalmologie, Clinique Ophtalmologique Universitaire, GRENOBLE.

Le domaine du glaucome profite largement des avancées permanentes des différentes sciences biotechnologiques, et cette année 2012 a ainsi été riche d'assez nombreuses nouveautés.

Dans le domaine de la physiopathologie et du diagnostic des glaucomes, les progrès des sciences de matériaux et des microcapteurs ont permis l'élaboration de dispositifs non invasifs permettant d'estimer la pression intraoculaire en continu pendant des durées de 24 heures ou plus. De nombreuses communications ou publications commencent à préciser les intérêts et limites de ces dispositifs. Dans le domaine du diagnostic et du suivi des neuropathies glaucomateuses, les progrès des logiciels de traitement des images et des algorithmes de reconnaissance des structures permettent de disposer de nouveaux paramètres d'analyse de l'anatomie tridimensionnelle de la tête du nerf optique, qui semblent être atteints plus précocement en cas de glaucome, et témoigner plus fidèlement d'une éventuelle évolution de la maladie. Dans le domaine du traitement chirurgical enfin, de nouvelles méthodes peu ou pas invasives continuent à être développées, telles que des drains ou implants permettant de faciliter l'évacuation de l'humeur aqueuse sans aboutir à la formation d'une bulle de filtration, ou telles que la coagulation du corps ciliaire par ultrasons focalisés. Des travaux publiés récemment permettent de mieux définir la place de ces nouvelles techniques par rapport aux chirurgies filtrantes conventionnelles.

Cet article se propose de présenter une brève revue des communications et publications de l'année 2012 abordant ces trois thèmes principaux de la physiopathologie, des méthodes diagnostiques et thérapeutiques des glaucomes.

Nouvelles méthodes de mesure en continu de la pression intraoculaire

De façon similaire à de nombreux paramètres et fonctions biologiques, la pression intraoculaire n'a pas une valeur constante et varie aussi bien au cours du nycthémère que sur des périodes de plusieurs mois ou années. Les mécanismes de ses variations, qui font intervenir plusieurs voies neuro-endocrines, ne sont pas encore parfaitement connus. Chez le sujet sain, les variations nycthémérales de la pression intraoculaire sont généralement caractérisées par des valeurs pressionnelles plus élevées la nuit et plus faibles le jour. Ces fluctuations varient assez fortement d'un individu à un autre, et chez un même individu au cours du temps, mais sont néanmoins modestes avec des amplitudes généralement inférieures à 5 mmHg. Chez les sujets hypertones ou glaucomateux, il est parfois observé une perte du caractère rythmique ou une inversion du rythme avec des pressions plus élevées le jour. Les amplitudes des fluctuations journalières sont également souvent plus importantes que chez le sujet sain.

Certaines études ont retrouvé une corrélation entre l'importance de ces fluctuations pressionnelles, aussi bien à court terme qu'à moyen ou long terme, et le risque de progression de la neuropathie optique glaucomateuse [1-3]. Même si toutes les études ne sont pas unanimes quant au rôle des fluctuations de la pression intraoculaire sur le risque de conversion d'une hypertonie en glaucome ou d'aggravation d'un glaucome avéré, il est donc probablement important, pour chaque patient, d'estimer ces fluctuations pressionnelles, et de privilégier un traitement qui les réduise au maximum.

Toutes les méthodes disponibles jusqu'il y a peu de temps ne permettaient qu'une estimation très imparfaite du rythme nycthéméral de la pression intraoculaire et des fluctuations de celle-ci. Les courbes pressionnelles diurnes – mesures à intervalle régulier de la pression intraoculaire pendant une journée – ou nycthémérales, réalisées dans des

Glaucome

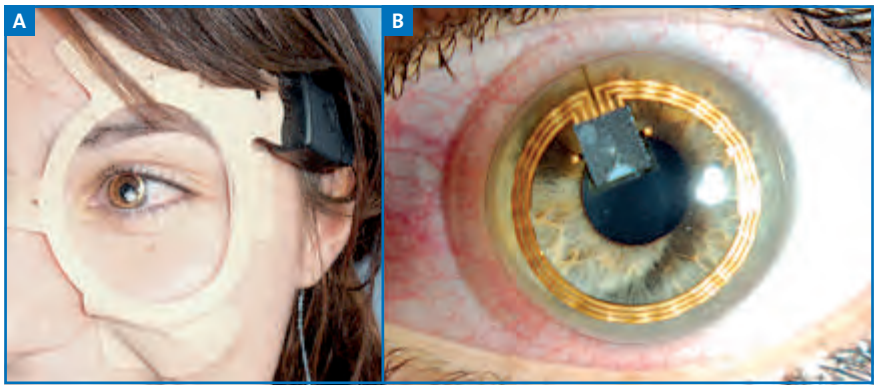


Fig. 1 : Antenne de réception du signal collée sur la peau (**A**) et lentille avec une jauge de contrainte intégrée (**B**) au cours d'une session de mesure de 24 heures.

laboratoires spécialisés en respectant les différents temps d'orthostatisme et de décubitus grâce à l'utilisation de tonomètres portables, restent imparfaites pour de nombreuses raisons. Les mesures, mêmes répétées, restent très ponctuelles, ne permettant pas d'évaluer les fluctuations à très court terme de la pression intraoculaire, telles que celles liées au cycle cardiaque. Les mesures ambulatoires ne sont pas possibles, nécessitant une hospitalisation qui modifie le rythme de vie des sujets étudiés. Les mesures sont toujours réalisées dans une position constante (assise ou couchée) et fixe, ne permettant pas une étude dynamique de la pression intraoculaire, par exemple lors d'activités telles que la marche, le travail, la pratique de sports, etc. Enfin, les mesures nocturnes nécessitent de fréquents réveils des sujets, perturbant les cycles biologiques de veille et de sommeil.

Différentes équipes ont travaillé à l'élaboration de dispositifs placés à la surface de l'œil et permettant par télémétrie l'enregistrement des fluctuations de la pression intraoculaire sur des durées pouvant dépasser 24 heures. Ces méthodes de mesure sont basées sur l'hypothèse d'une corrélation entre la pression intraoculaire et la courbure de la cornée. Des études ont par exemple montré qu'une variation de la pression intraoculaire de 1 mmHg produit un changement du rayon de courbure de la cornée centrale d'environ 3 µm [4]. La lentille Triggerfish, intégrant une jauge de contrainte dans une lentille de silicone, développée par des chercheurs de l'école polytechnique de Lausanne et distribuée maintenant par la société Sensimed (Lausanne, Suisse), est le premier de ces dispositifs à avoir obtenu un marquage CE et à pouvoir être utilisé en pratique courante. La jauge de contrainte est constituée par une couche de platine et de titane de 7 µm d'épaisseur et de 11,5 mm de diamètre, incluse dans une lentille en silicone d'une épaisseur de 600 µm au centre et de 260 µm en périphérie. La résistance électrique de la jauge de contrainte varie en fonction de sa déformation, donc de la courbure de la cornée. Trois géométries de lentilles sont disponibles et adaptées à la courbure cornéenne (rayon de courbure de 8,4, 8,7 ou 9 mm). Le signal est envoyé par télémétrie vers une antenne qui est collée sur la peau, autour de l'œil, puis recueilli et traité par un boîtier porté par le patient pendant la session de mesure. Le signal est enregistré toutes les 5 minutes pendant une durée de 30 secondes, avec un rythme de 10 mesures par seconde. A la fin de la session, le boîtier est connecté à un ordinateur, permettant d'exporter les données qui sont traitées par un logiciel développé par le fabricant. Une présentation synthétique des fluctuations nycthémérales du signal est fournie, avec la possibilité de visualiser les résultats détaillés. Il est à noter que le signal recueilli est un signal électrique, exprimé en millivolts, mais pas une pression exprimée en mm de mercure.

Plusieurs travaux réalisés à l'aide de cette lentille et publiés ou présentés cette

Fig. 2 : Données exportées à la fin d'une session de 24 heures. Graphique du milieu : variations du signal électrique sur une durée de 24 heures (exprimé en unités arbitraires, par convention la première mesure réalisée à la valeur 0 eqVm). Graphiques du bas : résultats détaillés de deux zones sélectionnées sur le graphique principal.

année apportent des informations intéressantes quant aux variations nycthémérales de la pression intraoculaire chez les sujets sains, hypertones et glaucomateux, et quant aux éventuelles applications cliniques de ces nouveaux outils. Mansouri *et al.* ont ainsi réalisé deux sessions de 24 heures de mesure à une semaine d'intervalle chez 21 patients glaucomateux et 19 patient hypertones ou suspects de glaucome [5]. La tolérance au port de la lentille était bonne, avec essentiellement des effets indésirables mineurs tels qu'un flou visuel (82 % des patients) et une hyperhémie conjonctivale (80 % des patients). La reproductibilité des profils pressionnels d'une session à une autre chez un même patient était souvent modeste (reproductibilité des valeurs du signal mesuré d'une session à une autre, r = 0,59 pour l'ensemble des patients). De façon intéressante, les valeurs enregistrées la nuit étaient significativement plus élevées que celles enregistrées le jour chez les patients non traités, mais pas chez les patients recevant un traitement médical hypotonisant, démontrant l'aptitude de ces traitements à réduire l'amplitude des fluctuations pressionnelles nycthémérales. Sur ces 23 patients 21 étaient traités par des analogues de prostaglandines, seules ou en association avec d'autres classes. Dans une autre publication, l'utilisation d'une méthode de modélisation appliquée aux données de l'étude précédente a permis de confirmer le caractère nocturne de l'acrophase chez 65,7 % et 74,3 % des patients (sessions 1 et 2) [6]. Des travaux de validation réalisés chez des sujets sains et présentés lors du congrès de la Société Européenne du Glaucome ont permis de montrer que ce dispositif était une méthode précise et reproductible pour estimer les principales caractéristiques du rythme nycthéméral de la pression intraoculaire (heure de maximum, heure de minimum, amplitude des variations, etc.), mais que les résultats obtenus n'étaient pas comparables ni corrélables à ceux obtenus avec les méthodes habituelles de tonométrie (tonométrie par aplanation ou tonométrie à jet d'air), et que le signal électrique mesuré ne pouvait donc pas être converti en une pression exprimée en millimètres de mercure [7].

Nouveaux paramètres d'analyse de la tête du nerf optique en OCT

La mise en évidence d'altérations caractéristiques de la tête du nerf optique et d'un amincissement de la couche des fibres optiques, puis l'étude de l'évolution dans les temps de ces atteintes, sont fondamentales au diagnostic et au suivi des glaucomes. Par rapport à l'examen clinique, les différentes méthodes d'imagerie ont l'avantage de permettre un examen quantitatif, reproductible et indépendant de l'habileté de l'opérateur qui le réalise. Il existe trois principales méthodes d'imagerie, la tomographie par cohérence optique (OCT), qui était initialement une méthode d'analyse de l'épaisseur de la couche des fibres optiques, la polarimétrie par balayage laser (SLP : GDx), qui est une méthode d'analyse de la couche des fibres optiques, et enfin la microscopie confocale par balayage laser (SLO : HRT) qui est une méthode d'étude de l'anatomie de la papille.

Parmi ces trois méthodes d'étude de la structure, l'OCT est la technologie la plus utilisée, notamment parce qu'elle est également utilisable pour l'étude des pathologies maculaires. L'OCT permet d'obtenir des coupes optiques des tissus, au niveau de la rétine et du nerf optique. Dans le domaine du glaucome, l'OCT a initialement été utilisée pour estimer l'épaisseur de la couche des fibres optiques (couche la plus interne de la rétine – RNFL) péripapillaires. Cette épaisseur est ainsi estimée pour un certain nombre de points qui décrivent un cercle entourant la papille, permettant ainsi de calculer une épaisseur globale, par quadrant et sectorielle de la couche des fibres optiques péripapillaires. Ces épaisseurs globales ou sectorielles peuvent être comparées à celles de sujet sain pour aider au diagnostic d'un glaucome, ou leur évolution dans le temps peut être étudiée pour rechercher une progression d'un glaucome. Des études ont ainsi montré que les épaisseurs globales ou sectorielles de la couche des fibres optiques péripapillaires pouvaient être utilisées pour distinguer des yeux glaucomateux, et que ces paramètres étaient assez fortement corrélés aux atteintes du champ visuel [8].

Très récemment, les fabricants d'OCT ont développé des algorithmes permettant une analyse directe de l'anatomie tridimensionnelle de la papille, aboutissant ainsi à proposer différents paramètres témoignant de l'excavation de la papille. Ainsi, les dernières générations d'OCT Cirrus (Zeiss Meditec) mentionnent l'aire de la papille, l'aire de l'anneau neuro-rétinien, le rapport cup/disc moyen et vertical, et le volume de l'excavation (***fig. 3***). L'épaisseur de l'anneau neurorétinien est également mesurée dans tous les quadrants, et représentée sur un graphique.

Des études récentes ont évalué l'aptitude diagnostique de ces nouveaux paramètres d'analyse de la tête du nerf optique en OCT, c'est-à-dire leur capacité à différencier des sujets glaucomateux ou atteints de glaucomes prépérimétriques de sujets sains.

Sung *et al.* ont évalué et comparé l'aptitude diagnostique des paramètres d'analyse de la tête du nerf optique et de la couche des fibres optiques de l'OCT Cirrus à l'aide de courbes *Receiver Operating Characteristics* (ROC) [9]. Le meilleur paramètre pour distinguer les patients glaucomateux débutants ou avancés des patients sains était l'épaisseur moyenne des fibres optiques (aires sous la courbe ROC : 0,94 et 0,98), sensiblement plus performante que l'aire de l'anneau neurorétinien (0,83 et 0,93),

Glaucome

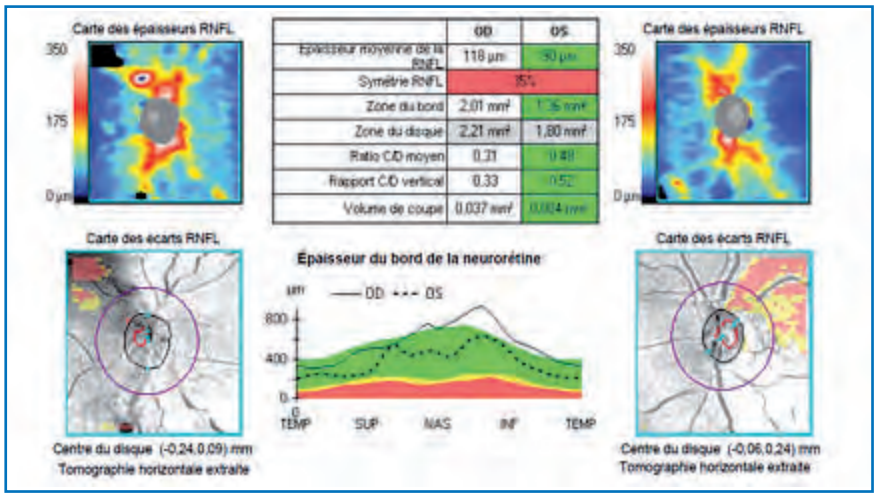


Fig. 3 : Paramètres d'analyse de la tête du nerf optique proposés par l'OCT Cirrus.

le rapport c/d vertical (0,77 et 0,94), le rapport c/d moyen (0,73 et 0,91), l'aire de la papille (0,61 et 0,55) et le volume de l'excavation (0,59 et 0,74). Une autre étude de Mwanza *et al.* ne retrouve pas cette plus faible aptitude diagnostique des récents paramètres d'analyse de la tête du nerf optique par rapport aux paramètres d'analyse de l'épaisseur de la couche des fibres optiques, avec des aptitudes comparables (épaisseur de l'anneau neurorétinien, aire sous la courbe ROC 0,96, aire de l'anneau 0,96, épaisseur de la couche des fibres optiques dans le quadrant inférieur 0,95, rapport c/d vertical 0,95, et épaisseur moyenne de la couche des fibres optiques 0,95) [10].

L'utilisation de la tomographie par cohérence optique pour l'analyse de la papille a également permis à l'équipe de Chauhan de réaliser des constatations extrêmement intéressantes et novatrices. La papille, zone de passage des fibres optiques, est schématiquement constituée de l'anneau neurorétinien, zone périphérique constituée des fibres optiques, et d'une excavation centrale, zone dépourvue de fibres optiques. L'anneau neurorétinien est délimité de façon externe par un tissu fibreux qui joint la sclère et la membrane de Bruch, appelé tissu bordant d'Elschnig, qui sépare ainsi la choroïde des fibres nerveuses. Il était jusqu'alors supposé que le tissu bordant et la sclère sous-jacente correspondaient au bord de la papille visible lors de l'examen clinique, que ces structures constituaient les limites les plus internes du bord de la papille, et donc que toutes les structures situées entre le bord visible de la papille et l'excavation constituaient l'anneau neurorétinien. De ce fait, l'examen des structures situées entre le bord visible de la papille (anneau scléral péripapillaire blanc) et l'excavation centrale, qui étaient supposées correspondre à l'anneau neurorétinien, était l'élément fondamental de l'évaluation clinique de la papille. Cette supposition d'une correspondance exacte entre le bord visible de la papille et le début de l'anneau neurorétinien était également à la base de l'examen de la papille avec certaines méthodes d'imagerie, telles que l'HRT ou le bord de la papille est placé manuellement par l'examinateur sur une image du fond d'œil.

Dans une première étude, Chauhan *et al.* ont simultanément réalisé chez des sujets sains et glaucomateux des coupes de la papille en OCT *spectral domain* et des photographies stéréoscopiques de la papille [11]. Les limites visibles de la papille ont été identifiées sur les photographies, puis projetées sur les coupes OCT de la papille. De façon extrêmement intéressante, ces projections ont montré que la terminaison de la membrane de Bruch était fréquemment située de façon beaucoup plus interne que les limites visibles de la papille. Dans cette configuration anatomique, l'anneau neurorétinien (fibres optiques) est donc beaucoup plus mince que ne pouvait laisser supposer l'étude de la zone située entre le bord visible de la papille et l'excavation, puisque les fibres optiques ne peuvent pas traverser la membrane de Bruch. Cette extension interne de la membrane de Bruch qui réduit la taille de l'anneau neurorétinien n'est pas visible sur des photographies ou à l'examen clinique de la papille, aboutissant donc à une estimation fausse de l'épaisseur de l'anneau neurorétinien. Cette configuration anatomique est fréquente, à la fois chez des sujets sains et glaucomateux.

Après avoir montré qu'il était souhaitable de mesurer l'espace situé entre la terminaison de la membrane de Bruch visible en OCT et l'excavation pour estimer l'épaisseur de l'anneau neurorétinien, plutôt que de mesurer l'espace situé entre le bord visible de la papille et l'excavation, Chauhan *et al.* se sont intéressés à la valeur clinique de ce nouveau paramètre qui est proposé sur les nouvelles générations d'OCT telles que les OCT Cirrus ou Spectralis ("épaisseur du bord de la neurorétine") [12]. Sur les OCT commercialisés, ce paramètre est défini comme la distance horizontale entre la terminaison de la membrane de Bruch et le début de l'excavation (BMO-HRW : *Bruch Membrane Opening Horizontal Rim Width*) (***fig. 4 et 5***). Le fait de mesurer l'épaisseur de l'anneau neurorétinien selon un axe horizontal peut cependant fausser la mesure. Si les fibres optiques de l'anneau neurorétinien ont un trajet très horizontal, l'épaisseur apparaîtra faussement élevée. A contrario, si les fibres optiques de l'anneau neurorétinien ont un trajet très

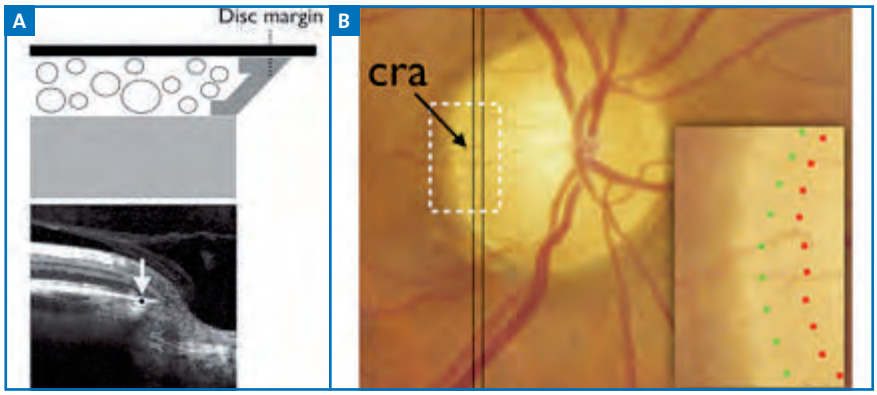


Fig. 4 : A : exemple d'une extension interne de la membrane de Bruch (ligne blanche horizontale) par rapport au bord de la papille visible cliniquement (flèche blanche). L'anneau neurorétinien réel s'étend donc de la terminaison de la membrane de Bruch jusqu'à l'excavation, et non du bord de la papille visible au fond d'œil jusqu'à l'excavation, et est donc beaucoup plus fin que l'examen clinique ou photographique ne laisse penser. **B :** projection sur une photographie des terminaisons de la membrane de Bruch (points rouges), alors que le bord visible de la papille est représenté en vert. De façon similaire, l'anneau neurorétinien réel s'étend donc de l'excavation jusqu'à la ligne rouge, et non pas de l'excavation jusqu'au bord de la papille (ligne verte), et est donc beaucoup plus fin que l'examen clinique ou photographique ne laisse penser. D'après [11].

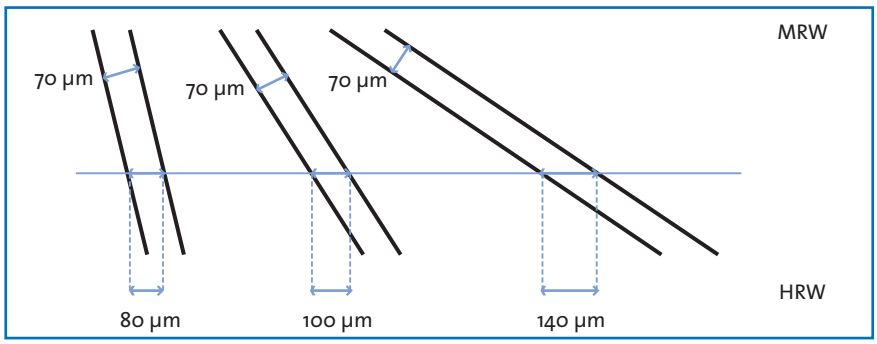


Fig. 5 : Illustration de l'effet de l'orientation des fibres optiques sur l'épaisseur de l'anneau neurorétinien mesurée selon un axe horizontal : l'épaisseur est d'autant plus surestimée que le trajet est horizontal.

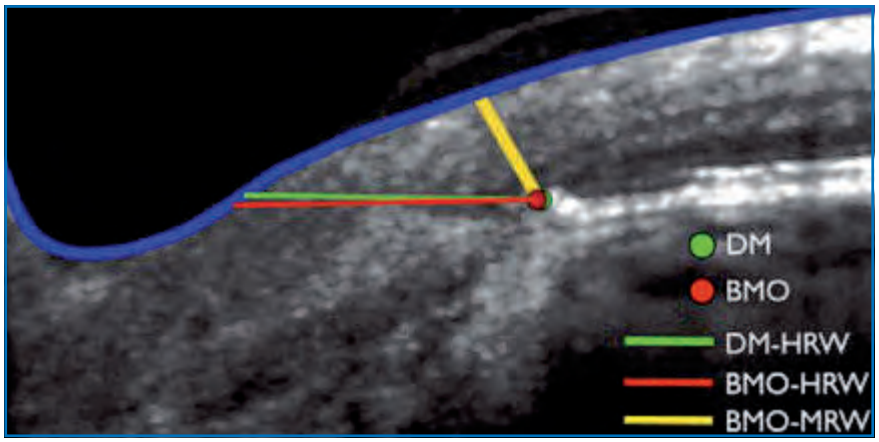


Fig. 6 : Exemple d'épaisseur minimale (BMO-MRW, jaune) de l'anneau neurorétinien significativement plus faible que l'épaisseur horizontale (BMO-HRW, rouge), du fait d'un trajet horizontal des fibres optiques. D'après [12].

vertical, l'épaisseur apparaîtra faible. Pour éviter ce biais lié à l'orientation des fibres dans l'anneau neurorétinien, Chauhan *et al.* ont défini un nouveau paramètre correspondant à la distance minimale entre la terminaison de la membrane de Bruch et l'excavation appelé BMO-MRW (*Bruch Membrane Opening Minimal Rim Width*). Le fait de mesurer l'épaisseur minimale, et non plus selon un axe horizontal, permet de s'affranchir des différentes orientations des fibres optiques dans l'anneau neurorétinien (***fig. 6***).

Dans une dernière publication, Chauhan *et al.* ont évalué l'aptitude de ce nouveau paramètre à distinguer des patients glaucomateux de sujets sains [13]. L'aptitude diagnostique du BMO-MRW était élevée, et supérieure à celles de tous les autres paramètres d'analyse de la tête du nerf optique et de la couche des fibres optiques. Pour une spécificité de 95 %, la sensibilité de ce nouveau paramètre pour la détection d'un glaucome était de 81 %, alors que celles du paramètre BMO-HRW et de l'épaisseur globale de la couche des fibres optiques n'étaient que de 51 % et 70 % respectivement. Il est donc très probable que ce nouveau paramètre soit rapidement intégré dans les logiciels par les fabricants d'OCT, et que son utilisation en pratique courante permette d'augmenter les performances des OCT dans le domaine du glaucome.

Nouvelles techniques chirurgicales mini-invasives et non invasives

Les chirurgies filtrantes conventionnelles, telles que la trabéculectomie et la sclérectomie profonde non perforante, aboutissent au passage de l'humeur aqueuse de la chambre antérieure jusqu'aux espaces sous-conjonctivaux, puis à la résorption de l'humeur aqueuse au travers de la conjonctive, formant ainsi une bulle de filtration. Cette voie d'élimination de l'humeur aqueuse

Glaucome

présente un certain nombre d'inconvénients. A court terme, un défaut ou un retard de cicatrisation peuvent entraîner une fuite d'humeur aqueuse, une hypotonie et une athalamie. A long terme, une filtration excessive peut entraîner une hypotonie chronique, la porosité de la conjonctive en cas d'utilisation per- ou postopératoire d'antimitotiques peut aboutir à une infection bactérienne de la bulle de filtration puis de l'œil, et a contrario une cicatrisation excessive de la conjonctive et des espaces sous-conjonctivaux peut s'opposer au passage de l'humeur aqueuse et s'accompagner d'une réascension pressionnelle.

Afin d'éviter ces complications potentielles des chirurgies filtrantes conventionnelles, ont été développées ces dernières années des procédures destinées à faciliter l'évacuation de l'humeur aqueuse en dehors de l'œil, mais sans l'intermédiaire d'une bulle de filtration. Ces chirurgies sont dites "mini-invasives", *Minimally Invasive Glaucoma Surgery* (MIGS), ou *Conjunctival Independent Glaucoma Surgery*. D'autres méthodes non invasives telles que la cyclocoagulation par ultrasons focalisés peuvent également être proposées en alternatives aux chirurgies filtrantes.

Les chirurgies mini-invasives peuvent être classées en procédures réalisées *ab externo*, telles que la pose du drain Express (Alcon) ou la procédure de canaloplastie (iScience Interventional), ou réalisées *ab interno*, telles que le drain iStent (Glaukos), la trabéculotomie par le dispositif Trabectome (NeoMedix), ou les drains suprachoroïdiens Cy Pass (Transcend Medical), Goldshunt (Solx) ou STARflo (iStar) :

>>> **Le drain Express** est un drain en acier de 0,4 × 3 mm, inséré sous un volet scléral, 0,5 mm en arrière du limbe, après perforation de la sclère avec une aiguille de 25 G (***fig. 7***). Il a pour avantage le fait de permettre d'obtenir une sclérotomie de diamètre constant (50 µm), et ainsi un débit de filtration contrôlé. Une étude récente a montré une efficacité similaire à la trabéculectomie en termes de réduction pressionnelle, mais avec moins de complications (hyphéma, hypotonie, etc.) [14]. La procédure semble néanmoins aboutir à la formation d'une bulle de filtration dans la majorité des cas.

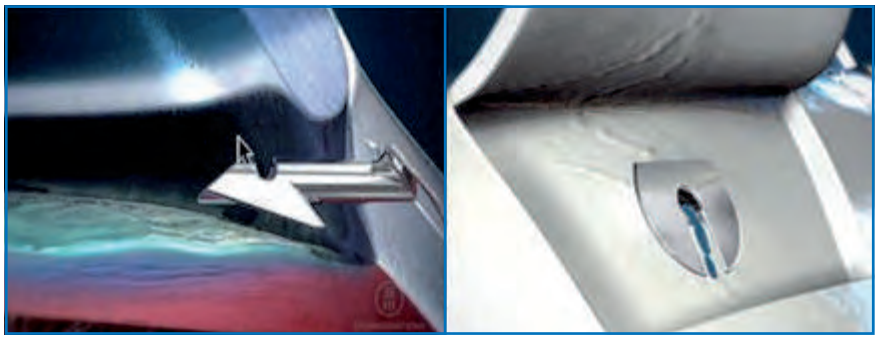


Fig. 7 : Implantation du drain Express sous le volet scléral.

>>> **La canaloplastie** est une méthode relativement similaire à la viscocanalostomie, mais permettant une distension circonférentielle (360°) du canal de Schlemm. Après un abord identique à celui réalisé lors d'une sclérectomie profonde, un microcathéter flexible est inséré dans le canal de Schlemm et avancé jusqu'à décrire une circonférence entière. Une source laser émettant de façon intermittente permet de vérifier le positionnement de l'extrémité distale du flexible. Lors la cathétérisation, une substance viscoélastique est régulièrement injectée de façon à distendre le canal et les ostia des canaux collecteurs. Lorsque la cathétérisation est terminée, un fil de prolène 10.0 est attaché à l'extrémité distale du flexible, et celui-ci est lentement retiré afin de laisser le fil en place dans le canal de Schlemm. Le fil est ensuite serré progressivement de façon à étirer la paroi du canal de Schlemm. En fin de procédure, le volet scléral est soigneusement suturé, de façon à éviter la formation d'une bulle de filtration. Une étude récente a comparé cette nouvelle procédure à la viscocanalostomie, en réalisant ces procédures sur les deux yeux des patients atteints de glaucomes bilatéraux [15]. La canaloplastie permettait de réduire la PIO d'une moyenne préopératoire de 26,5 ± 2,7 mmHg avec 2,1 ± 1,0 traitements hypotonisants à une moyenne postopératoire de 14,5 ± 2,6 mmHg avec 0,3 ± 0,5 traitement hypotonisant 18 mois après. La viscocanalostomie réalisée sur les yeux controlatéraux permettait de réduire la PIO d'une moyenne de 24,3 ± 2,8 mmHg avec 1,9 ± 0,8 traitement hypotonisant à une moyenne de 16,1 ± 3,9 mmHg avec 0,4 ± 0,5 traitement.

Fig. 8 : Schéma du drain iStent (gauche) et vue gonioscopique après implantation de deux drains.

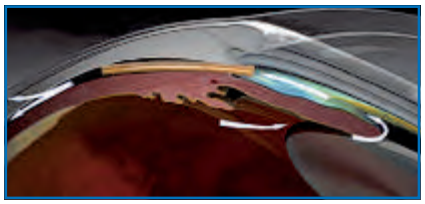


Fig. 9 : Schéma du drain supra-choroïdien CyPass.

>>> **Le drain iStent** est un drain en titane inséré par une incision cornéenne et sous contrôle d'un verre gonioscopique dans le trabéculum (***fig. 8***). La pose peut être réalisée lors d'une chirurgie de la cataracte. La mise en place du drain n'est néanmoins par toujours aisée. Une étude randomisée récente comparant la chirurgie de la cataracte seule à une procédure combinée cataracte et pose d'un iStent a retrouvé une réduction pressionnelle supérieure à 20 % chez 66 % des yeux opérés de procédure versus 48 % des yeux opérés de chirurgie de la cataracte seule 1 an après la procédure [16]. La différence semble se maintenir après deux ans de suivi [17].

>>> **Le shunt supraciliaire CyPass** est un dispositif destiné à être inséré entre la sclère et la choroïde à partir de la racine de l'iris, à la fin d'une procédure de chirurgie de la cataracte (***fig. 9***). Le dispositif permettrait un drainage de l'humeur aqueuse de la chambre antérieure jusque dans les espaces supra-choroïdiens. Des essais cliniques destinés à évaluer l'efficacité et la sécurité de ce nouveau dispositif sont en cours, mais il n'existe pas à ce jour de données publiées.

>>> **Le Goldshunt** est également un shunt supraciliaire destiné à être inséré entre la sclère et la choroïde à partir de la racine de l'iris. Une étude récente a réalisé le suivi 55 patients présentant un glaucome réfractaires et ayant bénéficié de l'implantation d'un drain Goldshunt [18]. Deux ans après la procédure, la baisse pressionnelle était supérieure à 33 % chez 37 des 55 yeux opérés. Les cas d'échecs semblaient être souvent liés au développement d'une membrane fibreuse tapissant l'orifice antérieur du trajet du drain.

>>> **La cyclocoagulation par ultrasons focalisés de haute intensité** est également une méthode nouvelle qui peut être proposée en alternative aux chirurgies filtrantes conventionnelles. Un dispositif circulaire et miniaturisé est appliqué contre l'œil de façon à générer six faisceaux d'ultrasons qui vont coaguler une partie du corps ciliaire (***fig. 10***) [19, 20]. Une première étude clinique pilote ayant pour objectifs principaux d'évaluer la faisabilité et la sécurité de cette nouvelle méthode de traitement, ainsi que d'estimer son efficacité sur un nombre limité de patients, a été conduite à partir de mars 2010 chez 12 patients atteints de glaucomes réfractaires aux chirurgies filtrantes [21]. La destruction du corps ciliaire à l'aide d'ultrasons focalisés semblait être une méthode efficace et bien tolérée pour réduire la PIO de patients atteints de glaucomes réfractaires. Aucune complication per- ou postopératoire majeure n'est survenue lors de cet essai clinique, et une réduction pressionnelle moyenne de 29,5 % 6 mois après traitement, et de 33,9 % lors de la dernière visite de suivi, a été obtenue. Aucun œil traité n'a développé d'hypotonie majeure ou de phtyse. Un deuxième essai clinique multicentrique évaluant l'efficacité à long terme et la tolérance de cette procédure sur un effectif plus important de patients atteints de glaucomes moins évolués a été réalisé à partir d'avril 2011 [22]. Soixante patients atteints de glaucomes primitifs à angle ouvert ont été traités, avec une dose de 4 secondes de temps de tir par secteur ou de 6 secondes de temps de tir par secteur. Les résultats préliminaires ont été présentés cette année, confirmant l'aptitude de cette nouvelle méthode à réduire la pression intraoculaire et son excellente tolérance. La PIO était diminuée d'une moyenne de 28,6 ± 4,7 mmHg dans le 1er groupe (dose de 4 secondes) et 28,1 ± 8,6 mmHg dans le groupe 2 (dose de 6 secondes) à une moyenne de 16,1 ± 2,8 mmHg dans le 1er groupe et 16,7 ± 4,4 mmHg dans le deuxième groupe lors de la dernière visite de suivi. Un succès (réduction pressionnelle > 20 % et PIO > 5 mmHg) était atteint chez 67 % des patients du 1er groupe et 71 % des patients du deu-

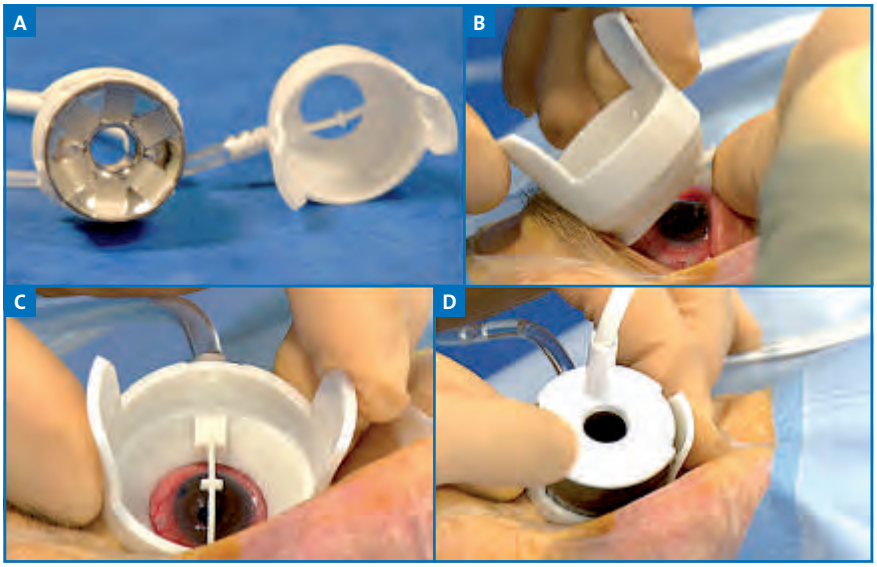


Fig. 10 : Sonde de traitement et support (**A**). Positionnement du support (**B**). Centrage du support (**C**). Insertion de l'anneau sur son support (**D**).

Glaucome

xième groupe. La tolérance était bonne, avec essentiellement des effets indésirables mineurs tels qu'une hyperhémie conjonctivale ou une kératite ponctuée superficielle. Un troisième essai clinique multicentrique vient d'être débuté chez des patients naïfs de toute chirurgie.

Bibliographie

1. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Gaasterland D *et al.* Prediction of visual field progression in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004 ; 45 : 4 346-4 351.
2. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology,* 2008 ; 115 : 1 123-1 129.
3. Leske MC, Heijl A, Hyman L *et al.* EMGT Group. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*, 2007 ; 114 : 1 965-1 972.
4. Leonardi M, Pitchon EM, Bertsch A *et al.* Wireless contact lens sensor for intraocular pressure monitoring : assessment on enucleated pig eyes. *Acta Ophthalmol*, 2009 ; 87 : 433-437.
5. Mansouri K, Medeiros FA, Tafreshi A *et al.* Continuous 24-Hour Monitoring of Intraocular Pressure Patterns With a Contact Lens Sensor : Safety, Tolerability, and Reproducibility in Patients With Glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 2012 ; 130 : 1 534-1 539.
6. Mansouri K, Liu JH, Weinreb RN *et al.* Analysis of Continuous 24-h Intraocular Pressure Patterns in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012 ; 53 : 8 050-8 056.
7. Mottet B, Aptel F, Romanet JP *et al.* 24-hour intraocular pressure rhthym in young healthy subjects evaluated with continuous monitoring using concatct lens sensor. *Submitted to Arch Ophthalmol.*
8. Aptel F, Sayous R, Fortoul V *et al.* Structure-function relationships using spectral domain optical coherence tomography : comparison with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmo*, 2010 ; 150 : 825-833.
9. Sung K, Na J, Lee Y. Glaucoma diagnostic capabilities of optic nerve head parameters as determined by Cirrus HD Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma*, 2012 ; 21 : 498-504.
10. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL *et al.* Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness : comparison with nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology*, 2012 ; 119 : 1 151-1 158.
11. Reis ASC, Sharpe GP, Yang H *et al.* Optic disc margin anatomy in glaucoma patients and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 2012 ; 119 : 738-747.
12. Reiss ASC, O'Leary N, Yang H *et al.* Influence of Clinically Invisible, but Optical Coherence Tomography Detected, Optic Disc Margin Anatomy on Neuroretinal Rim Evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012 ; 53 : 1 852-1 860.
13. Chauhan BC, O'Leary N, Almobarak FA *et al.* Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology*, 2012 dec 21.
14. Good TJ, Kahook MY. Assessment of bleb morphologic features and postoperative outcomes after Ex-PRESS drainage device implantation versus trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*, 2011 ; 151 : 507-513.
15. Koerber NJ. Canaloplasty in one eye compared with viscocanalostomy in the contralateral eye in patients with bilateral open-angle glaucoma. *J Glaucoma,* 2012 ; 21 : 129-134.
16. Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM *et al.* US iStent Study Group. Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract. *Ophthalmology*, 2011 ; 118 : 459-467.
17. Craven ER, Katz LJ, Wells JM *et al.* iStent Study Group. Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract : two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*, 2012 ; 38 : 1 339-1 345.
18. Figus M, Lazzeri S, Fogagnolo P *et al.* Supraciliary shunt in refractory glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 2011 ; 95 : 1 537-1 541.
19. Aptel F, Charrel T, Palazzi X *et al.* Histologic effects of a new device for high-intensity focused ultrasound cyclocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010 ; 51 : 5 092-5 098.
20. Charrel T, Aptel F, Birer A *et al.* Development of a miniaturized HIFU device for glaucoma treatment with conformal coagulation of the ciliary bodies. *Ultrasound Med Biol*, 2011 ; 37 : 742-754.
21. Aptel F, Charrel T, Lafon C *et al.* Miniaturized high-intensity focused ultrasound device in patients with glaucoma : a clinical pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011 ; 52 : 8 747-8 753.
22. Aptel F, Denis P, Rouland JF *et al.* Ultrasonic Circular Cyclo Coagulation in patients with Primary Open-Angle Glaucoma : preliminary results of a Multicenter Clinical Trial. Presented at EVER 2012.

L'auteur a déclaré être consultant pour les laboratoires Alcon et la société Eyetechcare.

PureVision2 pour presbytes

Bausch+Lomb lance PureVision2 pour presbytes, une nouvelle lentille mensuelle en silicone hydrogel. Dotée d'une géométrie de nouvelle génération dite 3-Zone-Progressive, cette lentille à vision centrale de près a été conçue pour améliorer la vision de près et intermédiaire tout en offrant une netteté en vision de loin. PureVision2 pour presbytes bénéficie par ailleurs de la technologie ComfortMoist qui, grâce à la solution hydratante contenue dans le blister et au profil fin et arrondi des bords de la lentille, confère un excellent confort dès la pose de la lentille et jusqu'en fin de journée.

La géométrie innovante de la lentille a été conçue pour une adaptation prédictible et donc plus rapide : la puissance délivrée est précise sur toute la gamme disponible dès à présent et couvrant les puissances de -10.00D à +6.00D, et ce par pas de 0.25D.

J.N.

D'après un communiqué de presse de Bausch+Lomb

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

DMLA : quoi de neuf ?

→ **T. DESMETTRE**
Centre de Rétine Médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.

En France, dans le domaine de la DMLA, l'année 2012 a certainement été marquée par l'optimisation progressive de nos schémas de traitement par Lucentis et en même temps par une expectative vis-à-vis de l'Eylea, disponible aux Etats-Unis depuis décembre 2011.

Les rythmes fixes "proactifs" de traitement utilisés aux Etats-Unis pour ce dernier anti-VEGF viendront prochainement rencontrer nos habitudes de prise en charge "réactives", très influencées par les contrôles en imagerie.

Nous reprenons ici les éléments publiés qui nous ont semblés importants concernant les aspects diagnostiques et thérapeutiques de la DMLA.

Epidémiologie, facteurs de risque

1. Epidémiologie de la DMLA en Angleterre

Une étude publiée par une équipe anglaise permet de reprendre quelques notions sur l'épidémiologie de la DMLA de l'autre côté de la Manche pour les années 2007 à 2009 [1]. Dans cette étude, la prévalence globale de la DMLA était de 2,4 % dans la population générale (soit 513 000 cas), et les auteurs prévoient une augmentation de la prévalence à 679 000 cas pour 2020. Chez les sujets de plus de 65 ans, les auteurs rapportent une prévalence de 4,9 %. Le chiffre passe à 12,2 % chez les plus de 80 ans. La prévalence des femmes est plus importante que celle des hommes (60 % contre 40 % environ). A partir d'un échantillon de 1 000 femmes, l'incidence annuelle des formes évoluées de DMLA a été évaluée à 4,1 %. Celle des formes néovasculaires de 2,3 % et celle des formes atrophiques de 2,4 %. Pour les hommes, l'incidence des formes évoluées est calculée à 2,6 %, celle des formes néovasculaires à 1,4 % et celle des formes atrophiques à 1,7 %. Les auteurs estiment à 71 000 le nombre de nouveaux cas de DMLA chaque année.

2. Facteurs de risque génétiques et mécanismes impliqués dans la DMLA

L'inflammation, le métabolisme lipidique et le stress oxydatif font partie des mécanismes fondamentaux de la pathogénie de la DMLA. Ces mécanismes sont étroitement liés à des facteurs génétiques.

Le gène du facteur H du complément (CFH) sur le chromosome 1 comporte plusieurs variants, identifiés en 2005 comme des éléments importants de susceptibilité de la DMLA. Ainsi, les homozygotes pour l'allèle CFH Y402H ont un risque de DMLA majoré d'environ quatre fois. La cascade du complément est impliquée à d'autres niveaux dans la pathogénie de la maladie (variants du C3, du facteur B et du C2). Les variants à risque expriment un certain défaut de régulation des processus inflammatoires.

Un autre gène situé sur la région q26 du chromosome 10 a également été associé à la DMLA. Il s'agit du gène *ARMS2* (*Age Related Maculopathy Susceptibility* ou LOC387715 A69S). Les porteurs de l'allèle LOC387715 A69S auraient une majoration du risque de DMLA de cinq à six fois lorsqu'ils sont homozygotes [2].

L'association des deux types de variants sur le facteur H du complément (CFH Y402H) et sur le gène *ARMS2* (LOC387715 A69S) serait présente chez plus de 60 % des DMLA. Les homozygotes pour les deux variants ont un risque relatif de DMLA multiplié par 50 [2].

En outre, le polymorphisme de l'apolipoprotéine E (apoE) lié au métabolisme des lipides avait été décrit comme associé à la maladie. Plus récemment, d'autres gènes du métabolisme lipidique ont été identifiés depuis 2010 comme liés à la DMLA (gènes *LIPC* et *CETP*) ou le gène *SCARB1* qui serait associé à l'élimination du cholestérol et au transport de la lutéine [3].

DMLA

Ces éléments ont été retrouvés dans la méta-analyse de Hollyday comportant des tests génétiques chez 4 089 patients présentant des stades divers de MLA et de DMLA [4]. Les auteurs montrent une influence moindre des facteurs génétiques sur les formes précoces par comparaison aux formes tardives de la maladie.

3. Aspirine

L'utilisation de l'aspirine reste très banalisée dans nos pays occidentaux. En ophtalmologie, il est remarquable que, lorsque le bilan étiologique d'une occlusion de la veine centrale de la rétine est négatif, on prescrive souvent une faible dose quotidienne d'aspirine à visée préventive d'une récidive. Cette prescription est parfois effectuée même si aucun élément du bilan sanguin ne laisse envisager un intérêt à utiliser l'aspirine pour son effet anti-agrégant plaquettaire.

Concernant la DMLA, plusieurs publications récentes pourraient faire revenir sur la banalisation de l'aspirine chez nos patients âgés, tout au moins au long cours. Dans la *Beaver Dam Eye Study*, la prise régulière d'aspirine pendant 10 ans était associée à une augmentation de l'incidence de la DMLA [5]. Il s'agit d'une augmentation modérée mais significative au plan statistique, du risque de présenter une forme évoluée ou une forme néovasculaire de DMLA. Une autre étude, publiée cette année par une équipe australienne rapporte également une majoration du risque de DMLA chez les patients consommateurs d'aspirine au long cours [6].

Par jeu, on pourrait citer une autre étude récente qui montre que la consommation quotidienne d'aspirine pourrait permettre de réduire la mortalité par cancer colorectal [7].

L'utilisation d'un médicament au long cours n'implique pas sa banalisation. Une prescription relève bien sûr d'une logique thérapeutique.

Imagerie

1. OCT

Pour la DMLA, les progrès de l'imagerie restent surtout liés à l'amélioration des OCT. L'utilisation plus fréquente des protocoles d'OCT en face est à l'origine d'une nouvelle sémiologie. Dans un avenir proche, l'utilisation d'appareils comportant une diode avec une longueur d'onde déplacée vers les infrarouges facilitera l'imagerie de la choroïde. Le couplage de l'OCT avec la technologie Doppler améliorera l'imagerie des structures vasculaires [8]. Certains auteurs ont par exemple montré avec l'OCT spectral la possibilité de quantifier la diminution d'épaisseur rétinienne en fonction de l'anti-VEGF utilisé [9]. Les auteurs montrent ainsi sur une série de 122 patients que l'Avastin diminue deux fois mieux l'œdème rétinien que le Macugen. Dans une revue extensive, les mêmes auteurs font remarquer que la rapidité de l'évolution technologique des OCT est une source de difficulté d'interprétation et même de mise à niveau pour les rétinologues [10].

2. Place et rôle des examens

Une étude de l'équipe de Créteil a comparé l'intérêt respectif de l'OCT, de l'autofluorescence "classique" dans le spectre bleu et de l'autofluorescence infrarouge pour évaluer l'épargne de la zone fovéale au cours des formes atrophiques de la DMLA [11]. L'étude réalisée chez 83 patients (158 yeux) a montré que l'OCT spectral était un outil adapté pour évaluer la persistance ou non d'une épargne centrale chez ces patients par le biais de la persistance ou non d'une fixation centrale stable. L'autofluorescence infrarouge et l'autofluorescence en bleu sont apparues moins performantes.

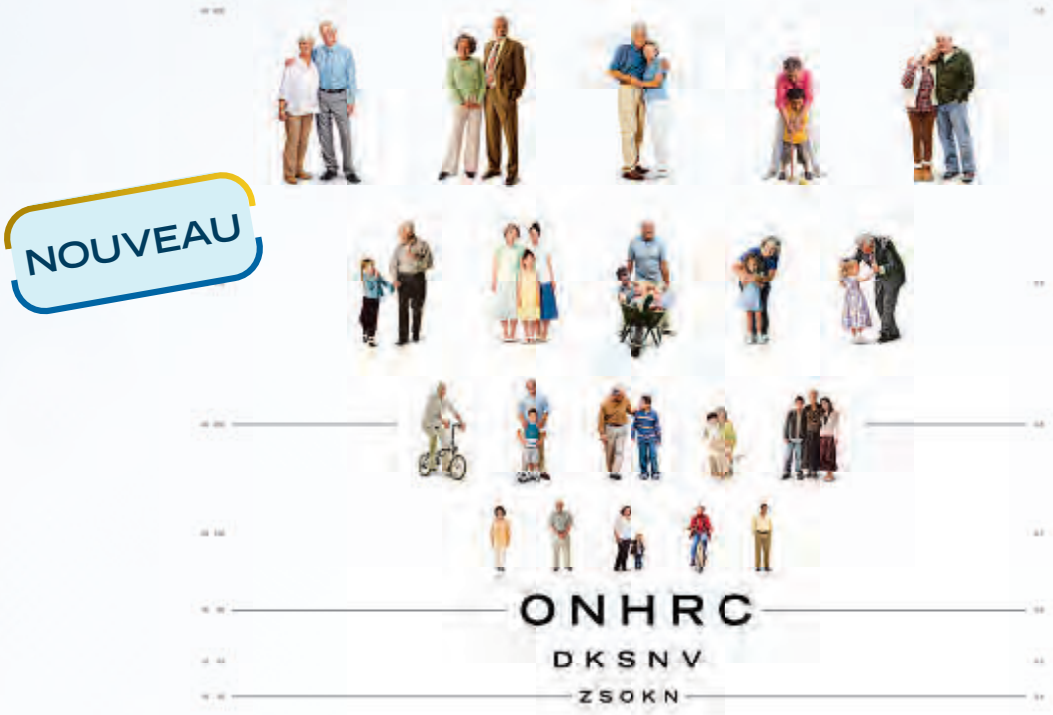
L'équipe de l'Université Johns Hopkins dans le Maryland a évalué l'intérêt d'une analyse automatisée des photographies du fond d'œil pour détecter et classifier les stades de DMLA [12]. Les auteurs ont comparé les performances de leur système d'analyse avec celles des lecteurs de l'étude AREDS. L'étude a été réalisée à partir des images téléchargées sur le site de l'AREDS. L'analyse de 2 145 images rétiniennes montre une sensibilité et une spécificité élevées, tout à fait comparables à celles des lecteurs de l'étude AREDS. Un tel système, s'il était intégré dans un système d'imagerie couplé au rétinographe, pourrait avoir un rôle dans le dépistage ou la surveillance de nos patients.

Les néovaisseaux de type 3 (ou *retinal angiomatous proliferation* [RAP]) évoquent des anastomoses pour lesquelles il est difficile de déterminer si elles sont rétino-choroïdiennes ou chorio-rétiniennes selon l'origine de la néovascularisation. La pathogénie de ces néovaisseaux reste l'objet d'hypothèses. Certains auteurs ont noté des facteurs génétiques différents des autres types de néovaisseaux [13]. Une équipe coréenne a récemment utilisé l'OCT pour comparer l'épaisseur choroïdienne et l'étendue et la densité des drusen chez des patients présentant une RAP avec celles des patients présentant des néovaisseaux choroïdiens d'un autre type. Ces auteurs montrent un amincissement de la choroïde en regard de la foveola dans les cas de RAP, ainsi que des drusen plus nombreux et plus étendus. Les auteurs évoquent l'implication d'un défaut de perfusion choroïdienne dans la pathogénie des RAP [14].

Les pseudodrusen réticulés ou drusen bleus sont une forme particulière de dépôts sous-rétiniens historiquement mieux repérés sur le cliché monochromatique bleu. Depuis quelques années, l'utilisation courante de l'autofluorescence a facilité leur repérage au quotidien. L'équipe de S. Y. Cohen avait montré il y a quelques années le rôle prédictif de ce type de drusen pour le

EYLEA® est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA)

POUR AIDER VOS PATIENTS À VOIR LA VIE AU-DELÀ DES LETTRES



La dose recommandée d'EYLEA® est de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 50 microlitres.

A l'instauration du traitement, EYLEA® est injecté une fois par mois pendant 3 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections.

Après les 12 premiers mois de traitement par EYLEA®, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques. Dans ce cas, le calendrier de suivi doit être déterminé par le médecin administrant le traitement et ces visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les injections programmées(1).

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : EYLEA® 40 mg/ml, solution injectable en flacon ou en seringue pré-remplie. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** 1 mL de solution pour injection contient 40 mg d'aflibercept. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable. **4. DONNÉES CLINIQUES. Indications thérapeutiques :** EYLEA® est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). **Posologie et mode d'administration :** Injection intravitréenne par des médecins qualifiés, expérimentés dans l'administration d'injections intravitréennes. Posologie : La dose recommandée d'EYLEA® est de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 50 microlitres. Populations particulières. Mode d'administration : Contient plus que la dose recommandée de 2 mg. Le volume excédentaire à éliminer avant l'injection. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active aflibercept ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit. Infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée. Inflammation intraoculaire sévère active. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Endophtalmie. Élévation de la pression intraoculaire. Immunogénicité. Effets systémiques. Autre. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions. Fécondité, grossesse et allaitement :** Grossesse : Utilisation non recommandée. Allaitement :Utilisation non recommandée. Fécondité. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas récupéré une fonction visuelle suffisante. **Effets indésirables :** Effets indésirables graves liés à la procédure d'injection (observés dans moins de 1 injection intravitréenne d'EYLEA® sur 1 000) : endophtalmie, cataracte traumatique et élévation passagère de la pression intraoculaire. Effets indésirables les plus fréquents (chez au moins 5% des patients traités par EYLEA®) : hémorragie conjonctivale, douleur oculaire, décollement du vitré, cataracte, corps flottants vitréens et élévation de la pression intraoculaire. **Surdosage :** Peut entraîner une élévation de la pression intraoculaire. **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES. Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : médicaments ophtalmiques/médicaments contre la néovascularisation. Code ATC : S01LA05. **Propriétés pharmacocinétiques. Données de sécurité préclinique. 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES. Liste des excipients. Incompatibilités :** Ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **Durée de conservation :** 2 ans. **Précautions particulières de conservation :** A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon ou la seringue pré-remplie dans son blister dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. **Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Boîte de 1. **Précautions particulières d'élimination et manipulation :** Usage unique exclusivement. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Bayer Pharma AG. D-13342 Berlin. Allemagne. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/12/797/001 - 267 835-0 ou 34009 267 835 0 1 : EYLEA® 40 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie – Seringue pré-remplie (verre) – Boîte de 1 seringue pré-remplie. EU/1/12/797/002 - 267 836-7 ou 34009 267 836 7 9 : EYLEA® 40 mg/ml, solution injectable en flacon – Flacon (verre) – Boîte de 1 flacon. Code CIP flacon : 267 836-7 ou 34009 267 836 7 9. Code CIP seringue prérempli : 267 835-0 ou 34009 267 835 0 1. 9. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Décembre 2012. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** Septembre 2012. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE :** Liste I. Uniquement sur ordonnance. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Produit non disponible, non remboursable Sec. Soc, non agrée coll. à la date du 31 décembre 2012. Demandes à l'étude. **Représentant local** : Bayer Santé. 220 avenue de la recherche 59120 Loos. Tél (N° vert) : 0 800 87 54 54. www.bayerhealthcare.fr. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/. Pour plus d'informations, vous pouvez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site internet de l'ANSM ou sur demande auprès de notre laboratoire.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit.

Produit non disponible, non remboursable à la date du 31/12/2012.
Demandes d'admission à l'étude.

EYLEA®
(aflibercept 40 mg/ml, solution injectable)

HAVAS LIFE PARIS - 20127-1012 - Visa n°12/10/69613703/PM/001 - L.FR.SM.10.2012.0112 - Bayer Santé - SAS au capital de 47 857 291,14 € - 706 580 149 RCS Lille.

DMLA

risque de néovascularisation choroïdienne [15]. Une équipe de Kyoto au Japon a comparé différentes technique pour le repérage de ces pseudodrusen réticulés (cliché bleu, autofluorescence, angiographie ICG, OCT *spectral domain*) sur une série de 220 yeux. Ces auteurs montrent que l'OCT spectral a la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité pour le diagnostic de ces drusen. Néanmoins, ils montrent aussi l'intérêt de confirmer les données de l'OCT avec une autre technique pour une meilleure efficacité [16].

3. Vasculopathie polypoïdale idiopathique

La vasculopathie polypoïdale idiopathique (VPI) constitue une "forme frontière" de la DMLA caractérisée par la présence de dilatations vasculaires en forme de polypes développées sur un réseau néovasculaire à la partie interne de la choroïde. Les polypes peuvent être révélés par des hémorragies sous-rétiniennes parfois importantes. Le traitement repose sur l'occlusion des polypes "actifs", initialement par photocoagulation puis, plus récemment, par la thérapie photodynamique et/ou les anti-VEGF suivant les auteurs.

Le bilan d'imagerie repose classiquement sur l'angiographie ICG. Yannuzzi avait d'ailleurs basé sa description de l'affection sur l'aspect observé en angiographie ICG avec un système à caméra. Certains auteurs ont plus récemment montré l'intérêt de l'OCT pour objectiver les polypes sous la forme de soulèvements de l'épithélium pigmentaire à bords abrupts [17]. Depuis peu, l'amélioration des OCT avec la diffusion des appareils en *spectral domain* est en passe de faire évoluer l'OCT d'un simple complément à l'angiographie ICG vers celui d'un examen de référence [18]. Certains auteurs ont même montré que le suivi des traitements pouvait reposer sur l'OCT [19]. La technologie d'OCT en face a également été proposée dans ce cadre [20].

Traitements

1. Les retraitements par Lucentis : du p.r.n. à l'*Inject & Extend*

En pratique clinique courante, après trois injections mensuelles initiales, les stratégies de retraitement des patients traités par anti-VEGF reposent actuellement surtout sur deux techniques :
– le pRONTO avec des contrôles mensuels et retraitements si reprise de l'exsudation ;
– et l'*Inject & Extend* avec des IVT réalisées après chaque contrôle en imagerie, mais une extension progressive du délai des contrôles lorsque les phénomènes exsudatifs sont résolus.

L'étude LUMIERE est une étude observationnelle, rétrospective, analysant la pratique de 16 centres français. Les résultats de cette étude avaient été présentés en 2011 à l'ARVO par H. Oubraham et à la SFO par G. Mimoun. L'objectif de l'étude était de décrire l'évolution de l'acuité visuelle des patients atteints de DMLA exsudative (selon échelle ETDRS) et traités par Lucentis dans les conditions réelles par des rétinologues. L'effectif de l'étude était de 551 yeux. L'acuité visuelle de base était de 53,2 ± 19,33 lettres ETDRS. L'étude comportait 54,7 % de néovaisseaux occultes et 22, 8 % de néovaisseaux de type visible.

Les résultats à un an de cette étude figurent sur le ***tableau I***.

Les résultats de l'étude montrent d'abord la vraie difficulté à assurer un suivi mensuel, même dans des centres sélectionnés. Le gain moyen d'acuité visuel est inférieur à celui des études MARINA, ANCHOR, ou à ceux de l'étude pRONTO. Les auteurs avaient ainsi démontré la réelle difficulté à mettre en place un schéma "réactif" de type p.r.n comportant un suivi régulier avec des contrôles en imagerie guidant les retraitements.

	n = 551
AV moyenne à l'inclusion	53,4
Respect du suivi mensuel (visites tous les 30 jours ± 7 jours)	0 %
Nombre de visites de suivi sur 12 mois	8,6
Nombre moyen d'IVT sur les 12 mois	5,1
Gain moyen d'AV à 12 mois (lettres ETDRS)	+ 3,2
% de patients avec gain ≥ 15 lettres	19,6

Tableau I : Résultats de l'étude LUMIERE.

Cette étude a incité à améliorer la prise en charge avec un suivi plus strict des patients ou surtout l'utilisation d'une stratégie de traitement réactive de type *Inject & Extend* (I & E). Dans une autre étude, l'auteur a ainsi montré la possibilité de maintenir un gain de 10.8 ± 8.8 lettres dans un groupe I & E (38 patients) contre +2,3 ± 17,4 lettres (52 patients) à un an [21]. D'autres techniques de retraitement utilisent un p.r.n. dit "renforcé" impliquant des séries de quelques IVT espacées d'un mois en réponse à une reprise des phénomènes exsudatifs observés en OCT.

Le ***tableau II*** reprend les résultats des principales études françaises publiées

A 12 mois	Lumière	LUEUR 2	Querques	Cohen
Nbre yeux	551	79	96	125
Gain moyen d'AV (lettres ETDRS)	+3,2	+1,3	+9	+6,0
Nbre moyen d'injections	5,1	3,3	5,1	5,0
Nbre de visites	8,6	5,4	12	7,8

Tableau II : Résultats comparatifs des études françaises récentes (LUMIERE : H. Oubraham, ARVO 2011 ; LUEUR 2 : M. Weber, SFO 2012 ; Querques : Br J Ophthalmol, 2010 ; Cohen : SFO 2012).

montrant l'amélioration progressive des résultats utilisant des schémas réactifs.

On remarquera que le nombre moyen des injections n'est pas très différent entre l'étude LUMIERE et les séries de Querques et Cohen. En revanche, le gain moyen d'acuité visuelle est différent, ce qui reflète une meilleure adéquation du traitement aux épisodes de récidive des phénomènes exsudatifs.

2. Traiter tôt

Malgré une démographie ophtalmologique en perte de vitesse, nous avons tous observé que nos patients atteints de DMLA consultaient souvent plus tôt dans l'évolution de la maladie et plus particulièrement en cas de métamorphopsies. La campagne de dépistage mise en place conjointement par la SFO et Novartis a certainement joué un rôle favorable dans ce phénomène. Il est ainsi souvent possible de traiter les néovaisseaux choroïdiens au début de leur évolution.

Plusieurs auteurs avaient déjà montré l'importance d'un délai court entre le diagnostic des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA et le début du traitement [22, 23]. L'arrivée des néovaisseaux sous la neurorétine et surtout l'œdème et le décollement séreux rétinien (DSR) qui leur sont associés provoquent des lésions rétiniennes qui sont majorées avec le temps et la survenue d'une fibrose. Le risque de survenue d'une hémorragie sous-rétinienne augmente aussi avec le temps. L'importance des lésions rétiniennes explique logiquement le pronostic visuel. On peut rappeler que la croissance des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA a été estimée entre 10 et 18 µm par jour [24, 25]. Le temps semble donc jouer un rôle essentiel dans la progression de des lésions rétiniennes associées aux néovaisseaux choroïdiens de la DMLA.

L'étude rétrospective de Rauch comportant 45 patients traités pour des néovaisseaux choroïdiens a montré qu'un délai court entre les premiers symptômes et le début du traitement a été corrélée avec un meilleur résultat visuel après ce traitement [26].

En pratique, il est souvent plus facile de mobiliser un patient pour initier le traitement rapidement que de maintenir le résultat visuel au long cours avec les retraitements itératifs relativement contraignants. Ces notions peuvent être présentées au patient pour l'inciter à ne pas retarder un traitement dans la situation où le diagnostic est fait mais la symptomatologie pas encore très bruyante parce qu'il s'agit de l'atteinte du "premier œil" ou de néovaisseaux un peu décalés par rapport à la foveola.

3. Résultats à deux ans de l'étude CATT

Aux Etats-Unis, en 2010, le Lucentis représentait à lui seul environ 10 % du budget médicament du Medicare (partie B). Le caractère surtout suspensif du traitement avec dans de nombreux cas la poursuite de traitements itératifs chez des patients de plus en plus nombreux implique un coût qui ne peut qu'augmenter. Le rapport de prix entre le Lucentis et l'Avastin qui est de l'ordre de 40 fait discuter la similarité des effets thérapeutiques mais aussi la possibilité d'une différence des effets secondaires.

La publication sur les résultats à deux ans de l'étude CATT reprenait le schéma initial avec quatre groupes de traitement suivant l'anti-VEGF utilisé (Lucentis ou Avastin) et le rythme d'administration (mensuel strict ou p.r.n.). En outre, les patients qui avaient été traités en mensuel strict pendant la première année (que ce soit avec du Lucentis ou avec de l'Avastin) ont été répartis par tirage au sort entre un groupe poursuivant une administration mensuelle et un groupe p.r.n.

Un total de 1 107 patients ont été suivis pendant deux ans sur les 1 185 qui avaient été inclus initialement dans l'étude.

Chez les patients pour lesquels le rythme d'administration est resté le même pendant deux ans, le gain moyen d'acuité visuel était identique pour les deux anti-VEGF (différence Avastin/Lucentis de -1,4 lettre (IC à 95 % {-3,7 ; 0,8} p = 0,21). Le gain moyen d'acuité visuelle était plus important dans les groupes traités mensuellement que dans les groupes traités en p.r.n. (différence p.r.n/mensuel de -2,4 lettres (IC à 95 % {-4,8 ; 0,1} p = 0,046) (***fig. 1***). La pro-

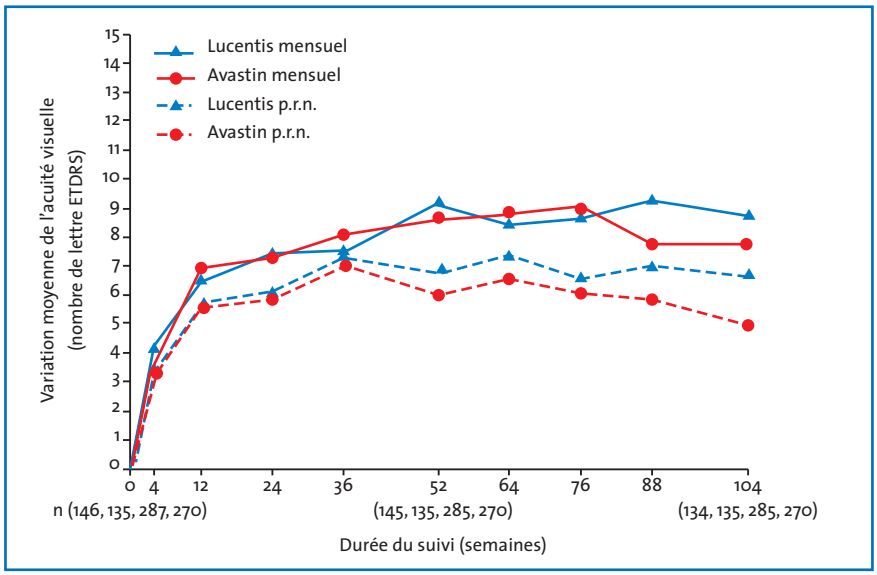


Fig. 1 : Variations d'acuité visuelle (ETDRS) dans chaque groupe de patients.

DMLA

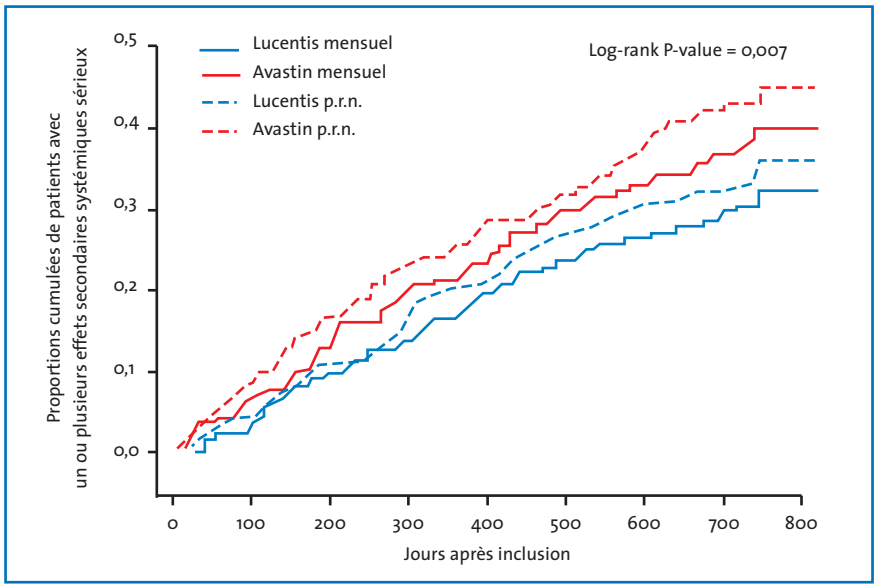


Fig. 2 : Proportions cumulées des effets secondaires systémiques sérieux dans chaque groupe de patients.

portion des patients dont les phénomènes exsudatifs étaient complètement résolus était la meilleure dans le groupe Lucentis mensuel (46,5 %) et dans le groupe Avastin p.r.n (13,9 %). Le fait de passer d'un rythme d'administration mensuel à un rythme p.r.n. était associé à davantage de pertes de vision (-2,2 lettres ; p = 0,03) et à une majoration des phénomènes exsudatifs. Les taux de décès par accidents thrombo-emboliques artériels étaient similaires dans les différents groupes. En revanche, la proportion des patients avec un ou des effets indésirables sévères était plus élevée dans chez les patients traités par Avastin que chez ceux traités par Lucentis (39,9 % vs 31,7 %) (***fig. 2***). Le ratio du risque ajusté en fonction des comorbidités et des données démographiques était de 1,30 (IC à 95 % {1,7 ; 1,57} p = 0,009). La plupart de ces effets indésirables n'ont pas été en rapport avec des effets secondaires connus des anti-VEGF.

Les auteurs concluent donc que l'Avastin et le Lucentis restent comparables en termes d'efficacité sur une période de deux ans, que le traitement en p.r.n ne permet pas de gagner autant d'acuité visuelle qu'un traitement mensuel strict, et enfin que les accidents thombo-emboliques artériels surviennent dans une proportion similaire avec les deux médicaments.

La plus grande proportion des effets indésirables graves avec l'Avastin déjà identifiée lors de la publication des résultats à un an reste d'interprétation difficile en raison de leur faible spécificité vis-à-vis du blocage du VEGF. On notera que ces effets secondaires ne comportent pas de décès. Selon les auteurs, une étude qui aurait inclus davantage de patients aurait tout à fait pu apporter une conclusion inverse sur la répartition de ces effets indésirables non spécifiques. Il reste que l'aspect cumulatif d'effets secondaires associés à un traitement administré pendant de longues années est une préoccupation importante.

Il sera intéressant de disposer prochainement des résultats de l'étude française GEFAL.

4. Schémas de traitement

L'une des études de phase II du Lucentis avait utilisé des injections toutes les deux semaines avec des doses croissantes de Lucentis de 0,3 mg jusque 2,0 mg. Les résultats de cette étude étaient également favorables sur le plan de l'efficacité et de la sécurité [27].

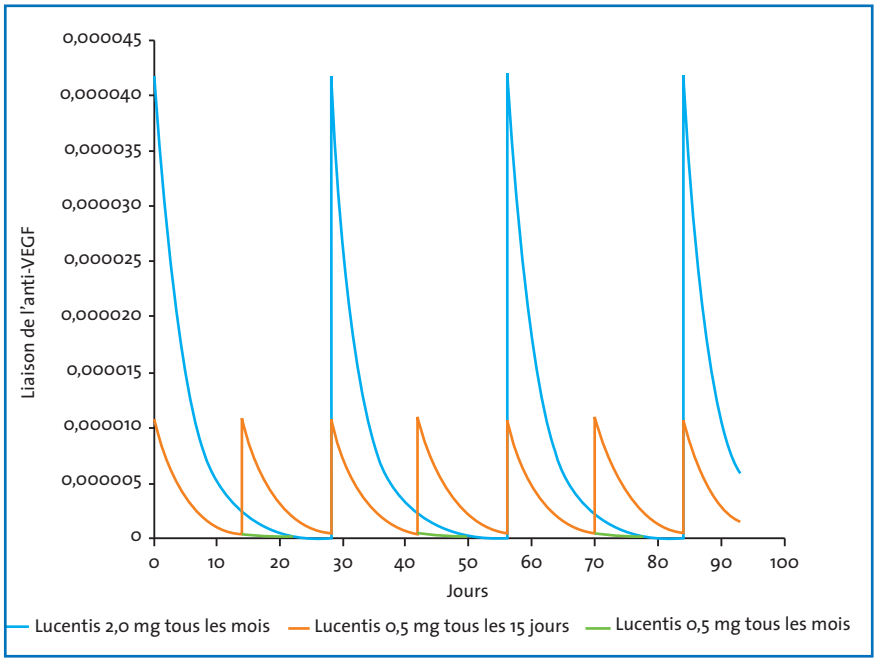


Fig. 3 : Cinétique de l'activité anti-VEGF après injections de Lucentis suivant divers rythmes et dosages.

Pour quelques patients, les injections mensuelles initiales ne permettent pas de résoudre complètement l'œdème rétinien ou le décollement séreux rétinien (DSR), et il est difficile d'établir une stratégie de retraitement qui permette de préserver la fonction rétinienne au long terme. Dans ces cas, on peut se poser la question de l'opportunité d'augmenter les doses d'anti-VEGF ou de rapprocher les injections pour maintenir au mieux l'activité anti-VEGF.

Certains auteurs ont montré la possibilité de réaliser des injections toutes les deux semaines avec le Lucentis, l'Avastin et l'Eylea [28]. Ces auteurs montrent qu'il est préférable de rapprocher les IVT plutôt que d'augmenter la dose mensuelle d'anti-VEGF injectée. En effet, la dose résiduelle d'anti-VEGF serait plus importante que l'importance du pic de concentration qui suit l'injection. Les demi-vies intravitréennes du Lucentis, de l'Avastin et de l'Eylea ont été calculées à 3,2, 5,6 et 4,8 jours, respectivement (***fig. 3***).

Dans les cas de lésions difficiles à traiter sur un œil unique, la méthode permettrait peut être de "passer un cap", la contrainte pour le patient étant ensuite diminuée avec un retour à des IVT mensuelles. A l'avenir, il serait utile de comparer ce type d'injections rapprochées avec l'effet des traitements qui combinent la thérapie photodynamique aux anti-VEGF.

Eylea

Le VEGF-trap (aflibercept ou Eylea) est une protéine de fusion qui agit comme un récepteur-leurre soluble du VEGF-A et du facteur de croissance placentaire (PlGF). La fixation du VEGF ou du PlGF sur l'aflibercept empêche une fixation de ces molécules sur les vrais récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 présents sur la surface des cellules endothéliales. On empêche ainsi l'activation des récepteurs du VEGF et la cascade d'événements qui en découle, provoquant inflammation, hyperperméabilité vasculaire et néovascularisation [29].

Fig. 4 : A l'instauration du traitement, Eylea est injecté une fois par mois pendant 3 mois consécutifs, puis une fois tous les 2 mois. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections (mais ces visites ne sont pas interdites).

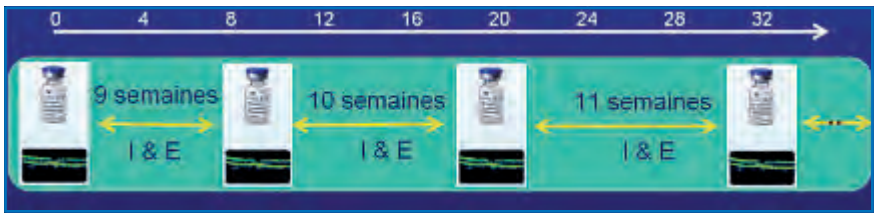


Fig. 5 : Après les 12 premiers mois de traitement par Eylea, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé.

Les études de phase III VIEW 1 et VIEW 2 sont des études de non-infériorité comparant l'efficacité du traitement de référence des formes exsudatives de la DMLA, le ranibizumab avec l'aflibercept.

En décembre 2011, Bayer et son partenaire Regeneron avaient annoncé les résultats des études de phase III VIEW 1 et VIEW 2 à deux ans qui confirment les résultats précédents. Fin novembre 2011, le VEGF-trap a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis [30]. Le schéma de traitement utilisé aux Etats-Unis est le suivant : 2 mg une fois par mois pendant les trois premiers mois, puis 2 mg une fois tous les deux mois.

Une AMM européenne a été accordée il y a quelques mois. En France, l'Eylea devrait être disponible au cours de l'été 2013. Contrairement au schéma de traitement utilisé aux Etats-Unis, il est prévu que des contrôles en imagerie puissent être réalisés pour vérifier la réponse au traitement (***fig. 4 et 5***).

Au cours de cette première année, des visites de monitoring (paramètres anatomiques et fonctionnels) devront être effectuées conformément aux recommandations de l'HAS pour la DMLA.

Après les 12 premiers mois de traitement par Eylea, l'intervalle entre deux injections pourra être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques. Dans ce cas, le calendrier de suivi sera déterminé par le médecin administrant le traitement et ces visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les injections programmées.

La ***figure 5*** comporte un schéma *Inject & Extend* (I & E), mais on pourra choisir un p.r.n. en fonction des habitudes et des possibilités des patients et des praticiens.

DMLA

Conclusion

Le début des années 2010 a été marqué par l'optimisation de nos protocoles d'utilisation du Lucentis. La publication des résultats à deux ans de l'étude CATT est finalement surtout intéressante pour l'aspect comparatif entre les deux protocoles de retraitements mensuel ou p.r.n. sur un grand échantillon. L'arrivée prochaine de l'Eylea va probablement bénéficier de la maturité acquise pour nos protocoles de retraitements.

Au cours des années 2000, la démocratisation des OCT et le travail "aidé" ont majoré la quantité des images réalisées pour le diagnostic et la surveillance des traitements des patients traités par anti-VEGF. Cette profusion d'images influencera en France les règles de traitement par anti-VEGF avec des schémas de traitements plus réactifs qu'ailleurs.

Bibliographie

1. Owen CG, Jarrar Z, Wormald R *et al.* The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. *Br J Ophthalmol*, 2012 ; 96 : 752-756.
2. Schaumberg DA, Hankinson SE, Guo Q *et al.* A prospective study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. *Arch Ophthalmol*, 2007 ; 125 : 55-62.
3. Zerbib J, Seddon JM, Richard F *et al.* rs5888 variant of SCARB1 gene is a possible susceptibility factor for age-related macular degeneration. *PLoS One*, 2009 ; 4 : e7341.
4. Holliday EG, Smith AV, Cornes BK *et al.* Insights into the genetic architecture of early stage age-related macular degeneration : a genome-wide association study meta-analysis. *PLoS One*, 2013 ; 8 : e53830.
5. Klein BE, Howard KP, Gangnon RE *et al.* Long-term use of aspirin and age-related macular degeneration. *JAMA*, 2012 ; 308 : 2469-2478.
6. Liew G, Mitchell P, Wong TY *et al.* The association of aspirin use with age-related macular degeneration. *JAMA Intern Med*, 2013 ; 173 : 258-264.
7. Mc Cowan C, Munro AJ, Donnan PT *et al.* Use of aspirin post-diagnosis in a cohort of patients with colorectal cancer and its association with all-cause and colorectal cancer specific mortality. *Eur J Cancer*, 2013 ; 49 : 1049-1057.
8. Adhi M, Duker JS. Optical coherence tomography – current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol*, 2012 ; 2013 : 20.
9. Keane PA, Heussen FM, Ouyang Y *et al.* Assessment of differential pharmacodynamic effects using optical coherence tomography in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012 ; 53 : 1152-1161.
10. Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S *et al.* Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography. *Surv Ophthalmol*, 2012 ; 57 : 389-414.
11. Forte R, Querques G, Querques L *et al.* Multimodal evaluation of foveal sparing in patients with geographicatrophy due to age-related macular degeneration. *Retina*, 2013 ; 33 : 482-489.
12. Kankanahalli S, Burlina PM, Wolfson Y *et al.* Automated Classification of Severity of Age-related Macular Degeneration from Fundus Photographs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013 ; 54 : 1789-1796.
13. Hayashi H, Yamashiro K, Gotoh N *et al.* CFH and ARMS2 variations in age-related macular degeneration, polypoidal choroidal vasculopathy, and retinal angiomatous proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010 ; 51 : 5914-5919.
14. Kim JH, Kim JR, Kang SW *et al.* Thinner Choroid and Greater Drusen Extent in Retinal Angiomatous Proliferation Than in Typical Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2013 ; 155 : 743-749.
15. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R *et al.* Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration with newly diagnosed choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*, 2007 ; 91 : 354-359.
16. Ueda-Arakawa N, Ooto S, Tsujikawa A *et al.* Sensitivity and specificity of detecting reticular pseudodrusen in multimodal imaging in Japanese patients. *Retina*, 2013 ; 33 : 490-497.
17. Otsuji T, Takahashi K, Fukushima I *et al.* Optical coherence tomographic findings of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmic Surg Lasers*, 2000 ; 31 : 210-214.
18. Ojima Y, Hangai M, Sakamoto A *et al.* Improved visualization of polypoidal choroidal vasculopathy lesions using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*, 2009 ; 29 : 52-59.
19. Ueno C, Gomi F, Sawa M *et al.* Correlation of indocyanine green angiography and optical coherence tomography findings after intravitreal ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 2012 ; 32 : 2006-2013.
20. Saito M, Iida T, Nagayama D. Cross-sectional and en face optical coherence tomographic features of polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 2008 ; 28 : 459-464.
21. Oubraham H, Cohen SY, Samimi S *et al.* Inject and extend dosing versus dosing as needed : a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2011 ; 31 : 26-30.
22. Algvere PV, Steen B, Seregard S *et al.* A prospective study on intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration of different durations. *Acta Ophthalmol*, 2008 ; 86 : 482-489.
23. Oliver-Fernandez A, Bakal J, Segal S *et al.* Progression of visual loss and time between initial assessment and treatment of wet age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*, 2005 ; 40 : 313-319.
24. Vander JF, Morgan CM, Schatz H. Growth rate of subretinal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1989 ; 96 : 1422-1426 ; discussion 1426-1429.
25. Klein ML, Jorizzo PA, Watzke RC. Growth features of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1989 ; 96 : 1416-1419 ; discussion 1420-1421.
26. Rauch R, Weingessel B, Maca SM *et al.* Time to first treatment : The significance of early treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2012 ; 32 : 1260-1264.
27. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006 ; 355 : 1419-1431.
28. Stewart MW, Rosenfeld PJ, Penha FM *et al.* Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye). *Retina*, 2012 ; 32 : 434-457.
29. Stewart MW, Rosenfeld PJ, Penha FM *et al.* Pharmacokinetic Rationale for Dosing Every 2 Weeks Versus 4 Weeks with Intravitreal Ranibizumab, Bevacizumab, and Aflibercept (Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye). *Retina*, 2011 ; 2011 : 18.
30. Traynor K. Aflibercept approved for macular degeneration. *Am J Health Syst Pharm*, 2012 ; 69 : 6.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Conjonctivites allergiques : quoi de neuf ?

→ A. POUJADE,
B. MORTEMOUSQUE
CHU, RENNES.

C'est avec plaisir que nous nous retrouvons pour faire le point sur les publications portant sur les conjonctivites allergiques en 2012. Cette année encore, de nombreux travaux ont porté sur la physiopathologie et les potentielles cibles thérapeutiques, l'épidémiologie et la thérapeutique, avec toujours un engouement croissant pour l'immunothérapie.

Quoi de neuf en épidémiologie ?

Il devient évident qu'il existe un lien entre le développement socio-économique et l'incidence de l'allergie, notamment oculaire. Alors que la prévalence des conjonctivites allergiques dans les pays développés se situe aux alentours de 20-25 %, elle ne représente que 17,2 % des motifs de consultation chez les moins de 15 ans dans l'Ouest du Bengale, en Inde [1]. Il a également été montré que l'incidence des rhino-conjonctivites allergiques est plus faible chez les enfants exposés à l'embargo de Cuba dans les années 1990 [2]. Le rôle des infections et de la dénutrition est évoqué. Appuyant l'hypothèse que l'exposition accrue aux infections diminue le risque d'allergie, une étude japonaise montre une diminution significative de la prévalence de la conjonctivite allergique selon le rang de naissance dans la fratrie [3].

Plusieurs facteurs de risque ont pu être mis en évidence parmi les publications. Etonnant, il semblerait exister dans une étude de cohorte américaine une association significative (AOR à 1,49 IC 95 %) entre rhino-conjonctivite et prévalence du cancer, et notamment du sein [4]. Moins surprenant, il est montré qu'une exposition aux chats pendant la première année de vie est associée aux allergies, spécialement dans les pays moins riches, et une exposition aux chats et chiens est un facteur de risque d'allergie chez les adolescents [5]. Mais connaissiez-vous les composés volatils microbiens ? Et pourtant, leur présence au domicile, tel que le 1-octène-3-ol, est associée à la conjonctivite allergique (OR à 3,5 IC 95 %) mais pas aux autres types d'allergie [6].

On connaissait le lien entre consommation excessive de viande et la goutte, mais pas pour la rhinoconjonctivite allergique ! C'est pourtant ce qui a été mis en évidence sur une étude sur 1 745 Japonaises enceintes, non retrouvé pour le poisson et les graisses [7]. Sur la même population, pas non plus de lien retrouvé avec le tabac [8]. Concernant le tabagisme parental, le lien avec l'asthme chez les enfants est établi, mais il est moins certain pour la rhinoconjonctivite et l'eczéma [9].

Enfin, une association significative est une fois de plus retrouvée entre troubles psychiques et maladies allergiques (comprenant les rhinoconjonctivites), notamment avec le stress psycho-social [10] et les troubles de types déficit de l'attention, hyperactivité et tics [11].

Quoi de neuf en physio-pathologie et potentielles cibles thérapeutiques ?

Les intégrines jouent un rôle important dans le recrutement des éosinophiles. Des molécules antagonistes des alpha-1 et bêta-4 intégrines ont été identifiées et pourraient faire l'objet de nouvelles thérapeutiques [12].

Les récepteurs aux chémokines (CCR) sont mis sur le devant de scène dans l'allergie oculaire. En effet, le CCR3 participe dans la phase précoce et tardive. Fukuda K *et al.* montrent après test de provocation conjonctival une diminution des symptômes, du recrutement des éosinophiles et de la production des cytokines inflammatoires chez les souris sensibilisées dépourvues du gène codant pour CCR3 [13]. Quant au CCR7, il est impliqué dans le recrutement des cellules dendritiques contribuant à l'immunopathogenèse de l'allergie. Schlereth S *et al.* ont montré que le blocage expérimental par des anticorps anti-CCR7 diminue l'apparition des conjonctivites allergiques [14].

Conjonctivites allergiques

L'histamine n'est pas le seul acteur impliqué dans le prurit, les leucotriènes jouent aussi un rôle, comme en témoigne une étude expérimentale japonaise. Une action contre cette molécule ajoutée à l'action anti-histaminique serait donc probablement efficace contre ce symptôme si désagréable ! [15]. Par ailleurs, l'histamine par l'intermédiaire de ses 4 sous-récepteurs induit une production excessive de mucus par les cellules caliciformes conjonctivales, comme en témoigne une étude expérimentale japonaise [16].

Parmi les acteurs moléculaires de l'allergie, Lan W *et al.* rappellent l'importance du *nuclear factor kappaB* (NF-KB) dans la transcription de nombreux processus biologiques (inflammation, allergie, cicatrisation, angiogenèse…) et son inhibition est particulièrement étudiée, notamment avec le mapracorat, la bésifloxacine ou encore l'émodine [17]. Par ailleurs, il a été retrouvé une hyperexpression du récepteur de haute affinité aux IgE-β (FcεRIβ) dans les papilles géantes des kératoconjonctivites vernales (KCV). Ainsi, cibler l'interaction entre la tyrosine kinase Lyn et FcεRIβ indispensable pour l'activation des mastocytes médiée par FcεRIβ pourrait être efficace [18].

Le rôle des bactéries dans l'allergie avait déjà été signalé par augmentation de la production d'IgE provoquée par l'endotoxine B staphylococcique. Figurez-vous que celle-ci est non seulement retrouvée de manière plus fréquente au niveau de la conjonctive et sur la peau périoculaire dans la kératoconjonctivite atopique (KCA) que dans la conjonctivite allergique saisonnière, mais également plus dans la KCV et la KCA avec ulcère que sans [19].

La prostaglandine D2 libérée par les mastocytes est bien connue pour jouer un rôle dans la phase précoce et tardive de l'allergie. Une étude expérimentale américaine a mis en évidence une efficacité similaire aux corticoïdes et aux antihistaminiques d'un antagoniste (AM156) agissant sur les récepteurs de hautes affinités au DP2 [20].

Enfin, sur le plan génétique, pour étayer l'hypothèse d'une part innée à l'allergie, l'implication du gène ADAM33 déjà connue dans l'asthme a été mise en évidence dans la rhinoconjonctivite allergique. En effet, une étude japonaise confirme une association avec certains *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) et certains haplotypes de ce gène [21].

Quoi de neuf sur le plan diagnostique ?

Les kits de détection des IgE dans les larmes : utiles ou gadgets ? L'apport est relativisé par rapport aux critères cliniques dont nous disposons, mais reste utile comme test auxiliaire [22]. Cependant, le dosage des IgE totaux lacrymaux par méthode *allerwatch* peut être intéressant car il est corrélé à la sévérité de la conjonctivite allergique saisonnière [23]. Mais concernant les kératoconjonctivites allergiques, principalement non IgE-médiées, le dosage des IgE, qu'il soit lacrymal ou sérique, ne peut être utilisé, contrairement à l'ECP (*eosinophil cationic protein*) qui en est un bon marqueur [24]. Par ailleurs, d'autres marqueurs moléculaires de l'allergie oculaire récemment mis en évidence sont cités dans la littérature, tels que la *protein receptor actived-2*, la *heat shock protein-70*, ou l'hémopexine [25].

La microscopie confocale peut avoir son intérêt dans l'allergie, en précisant notamment la sévérité de l'atteinte. Il a ainsi été mis en évidence chez les patients atteints de KCV une atteinte de toutes les couches de la cornée, à savoir une altération de l'épithélium et des cellules stromales, des nerfs au niveau sous-basal et stromal, une activation des cellules épithéliales et des kératocytes, la présence de cellules inflammatoires dans le stroma antérieur [26]. Une autre équipe s'est intéressée aux glandes de Meibomius dans la KCA à l'aide de cet instrument. Elle montre une atteinte plus sévère dans cette pathologie que dans la dysfonction des glandes de Meibomius isolée [27].

Enfin, une étude allemande montre une fiabilité et une reproductibilité du *rhino conjunctivitis allergy-control-Score* (RC-ACS) dans l'évaluation de la gravité de la rhino-conjonctivite. Pourquoi s'en priver dans les essais et études observationnelles ? [28].

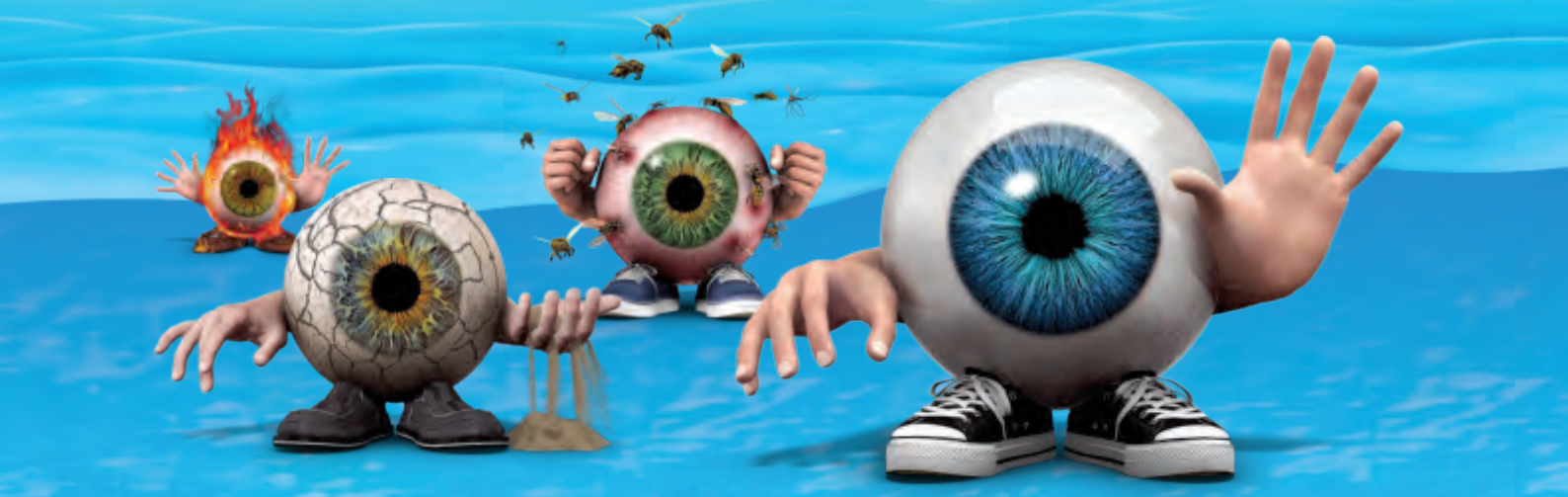
Quoi de neuf en thérapeutique ?

Vous vous en doutiez, l'immunothérapie fait désormais partie intégrante de l'arsenal disponible dans le traitement des conjonctivites allergiques. Concernant la rhinoconjonctivite au pollen de graminées, une revue de littérature américaine analysant les essais contre placebo nous rappelle l'efficacité, la sûreté et la praticité de l'immunothérapie sublinguale (SLIT) [29]. A propos de l'innocuité de l'immunothérapie sous-cutanée, une étude allemande a comparé contre placebo les effets en fonction de la dose (de 20 à 120 mg) chez 50 patients. Il a été relevé huit réactions anaphylactiques de grades 1 et 2, et aucune réaction grave (grades 3 et 4) [30]. En ce qui concerne les effets indésirables de la SLIT, Wessel *et al.* nous rapportent les résultats de 628 patients traités sur trois saisons consécutives. Les effets indésirables minimes et tolérables sont fréquents initialement, mais diminuent au cours du traitement et d'année en année. Les effets non tolérables sont rares et diminuent également avec le temps [31]. L'administration de la SLIT de manière perannuelle ou pré-/cosaisonnière ne semble pas modifier son efficacité, excepté pour les symptômes nasaux, à en croire cette étude polonaise [32]. Enfin, en alternative aux voies sublinguale et sous-cutanée, la voie cutanée à l'aide de patchs hebdomadaires sur 6 semaines semble également sûre et efficace, comme nous le signale cet essai suisse [33].

L'efficacité des corticoïdes dans la conjonctivite allergique n'est plus à

AU REVOIR SÉCHERESSE OCULAIRE,

BONJOUR OPTIVE®



OPTIVE® est une solution stérile qui lubrifie la surface de l'oeil et hydrate les cellules de la surface oculaire en restaurant l'équilibre osmotique naturel.

Pour soulager durablement

optive®

profondément différent

Lisez attentivement la notice d'utilisation.

Prix limite de vente : 14,50 € – Prise en charge LPPR : 11,50 €
Conditions de prise en charge : prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kérato conjonctivite sèche notamment par un test colorimétrique réalisé à lampe à fente, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. Dans cette population, la solution **OPTIVE®** est contre-indiquée chez les porteurs de lentilles de contact. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique.

Optive® est un dispositif médical de classe IIa marqué CE 0459 fabriqué par Allergan Pharmaceuticals Ireland.

ALLERGAN
Ophtalmologie

FR/0862/2012 – Décembre 2012

Conjonctivites allergiques

démontrer, cependant leurs complications au long cours en limitent l'usage. Un petit nouveau encore non disponible en France fait son apparition dans plusieurs publications. Il s'agit du lotéprednol étabonate [34], fabriqué à partir de la prednisone. Il a une haute affinité pour le récepteur et une forme non liée métabolisée en forme inactive. Le moindre risque d'apparition de cataractes cortico-induites serait dû à l'absence de cétone se transformant en base de Schiff et se liant aux protéines du cristallin. L'élévation plus rare de la pression intraoculaire rapportée par le laboratoire est confortée par cette étude turque randomisée, qui montre dans le traitement de la KCV moins d'élévation du tonus oculaire par rapport à la prednisolone, et par ailleurs une efficacité supérieure au fluorométholone [35]. Cette efficacité est également rapportée dans cet essai chinois [36] qui met en évidence une non-infériorité du lotéprednol étabonate 0,2 % à l'olopatadine 0,1 % dans le traitement de la conjonctivite allergique saisonnière. C'est sur l'efficacité des sprays nasaux de corticoïdes que se sont portées les deux publications suivantes. Ainsi, il est noté dans cette étude comparative belge [37] une diminution de la substance P et de l'histamine dans les larmes, ainsi qu'une efficacité sur les symptômes après test de provocation au pollen. Une diminution du réflexe naso-oculaire est évoquée dans la revue de littérature de Lightman *et al.* [38]. Il n'y aurait pas d'incidence sur le tonus oculaire et l'apparition de cataracte, mais il existe cependant peu de données sur ce sujet. Pour finir avec les corticoïdes, Zaouali S *et al.* nous rappellent l'efficacité de l'injection supratarsale d'acétonide de triamcinolone dans la KCA et KCV avec amélioration significative et disparition des complications cornéennes des 35 patients [39]. Ils relèvent un épisode d'hypertonie intraoculaire et l'apparition des premières rechutes sévères à 9 et 11 mois.

Concernant l'autre pierre angulaire du traitement des conjonctivites allergiques, les anti-histaminiques, la bépotastine bésilate non disponible en France a fait l'objet de deux publications américaines. Un essai de phase III contre placebo [40] montre son efficacité après 3 minutes d'instillation et durant plus de 8 heures avec des effets indésirables mineurs. Dans une autre étude randomisée [41] sur 30 patients, la bépotastine bésilate est préférée à l'olopatadine à 66,7 %. Par ailleurs, une étude expérimentale japonaise [42] confirme la propriété anti-inflammatoire de l'olopatadine en plus de l'action anti-histaminique et anti-dégranulante en montrant une diminution de la substance P. Pour l'anecdote, malgré le peu d'effets indésirables connus avec les anti-histaminiques, il est rapporté dans un *case report* turc [43] un cas d'érythème pigmenté fixe à l'olopatadine chez une enfant de 14 ans. Enfin, pour clore ce chapitre sur les anti-histaminiques, Allaire C *et al.* nous rapportent l'intérêt de la lévocabastine non conservée par rapport à la forme conservée dans une étude randomisée [44]. La forme non conservée est légèrement mieux tolérée, plus efficace si le collyre est instillé juste avant le test de provocation conjonctival mais d'efficacité similaire en cas d'instillation plusieurs heures avant.

Tacrolimus pommade 0,1 % et ciclosporine 2 %, même combat ? C'est ce que l'on pourrait croire d'après cette étude thaïlandaise [45] sur la KCV de l'enfant après 4 semaines de traitement. Faut-il prolonger les traitements immunosuppresseurs dans la KCV ? La question mérite d'être posée lorsqu'on lit la publication coréenne de Ryu EH *et al.* [46] qui montre une efficacité similaire à 6 mois après 2 ou 6 mois de traitements par pommade tacrolimus 0,03 %. Les effets systémiques des inhibiteurs de la calcineurine en usage local sont peu probables. En effet, d'après Ebihara N *et al.* [47], le dosage sanguin de tacrolimus a été négatif chez 75 % des patients traités pendant 12 mois par tacrolimus 0,1 % uniquement en collyre. Le dosage est plus souvent positif en cas d'application associée de pommade, mais avec une concentration sanguine maximale inférieure à 2 ng/mL. Nous ne disposons pas que des inhibiteurs de la calcineurine pour traiter les KCV réfractaires. En effet, l'interféron alpha-2b topique semble être une alternative sûre et efficace en cure courte. Turan-Vural E *et al.* [48] nous rapportent son efficacité immédiate et maintenue à l'arrêt du traitement sur 12 patients turcs.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont-ils leur place dans le traitement de l'allergie ? A vous de juger en lisant cette étude chinoise comparative [49] qui rapporte une efficacité similaire du pranoprofène et du fluorométholone dans les conjonctivites chroniques, avec cependant une efficacité plus rapide du corticoïde la première semaine. Enfin, pour les amateurs de cuisine, la curcumine contenue dans le curcuma, déjà connue pour son efficacité dans l'asthme et la dermatite atopique, aurait également une action bénéfique dans la conjonctivite allergique, à en croire cette étude expérimentale sur des souris de Chung SH *et al.* [50].

Bibliographie

1. Biswas J, Saha I, Das D *et al.* Ocular morbidity among children at a tertiary eye care hospital in Kolkata, West Bengal. *Indian J Public Health*, 2012 ; 56 : 293-296.
2. Van der Werff SD, Polman K, Ponce MC *et al.* Childhood atopic diseases and early life circumstances : an ecological study in Cuba. *PLoS One*, 2012 ; 7 : e39892.
3. Kusunoki T, Mukaida K, Morimoto T *et al.* Birth order effect on childhood food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012 ; 23 : 250-254.
4. Chae YK, Neagu S, Kim J *et al.* Association between common allergic symptoms and cancer in the NHANES III female cohort. *PLoS One*, 2012 ; 7 : e42896.
5. Brunekreef B, Von Mutius E, Wong G *et al.* ; ISAAC Phase Three Study Group. Exposure to cats and dogs, and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema. *Epidemiology*, 2012 ; 23 : 742-750.
6. Araki A, Kanazawa A, Kawai T *et al.* The relationship between exposure to microbial volatile organic compound and allergy prevalence in single-family homes. *Sci Total Environ.* 2012 ; 423 : 18-26.
7. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H *et al.* Dietary meat and fat intake and prevalence of rhinoconjunctivitis in pregnant Japanese women : baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Nutr J*, 2012 ; 11 : 19.
8. Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M. Smoking and prevalence of allergic disorders in Japanese pregnant women : baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Environ Health*, 2012 ; 11 : 15.
9. Mitchell EA, Beasley R, Keil U *et al.* ; ISAAC Phase Three Study Group. The association

between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents : analyses from Phase Three of the ISAAC programme. *Thorax*, 2012 ; 67 : 941-949.
10. Lee MR, Son BS, Park YR *et al.* The relationship between psychosocial stress and allergic disease among children and adolescents in Gwangyang Bay, Korea. *J Prev Med Public Health*, 2012 ; 45 : 374-380.
11. Chen MH, Su TP, Chen YS *et al.* Attention deficit hyperactivity disorder, tic disorder, and allergy : Is there a link ? A nationwide population-based study. *J Child Psychol Psychiatry*, 2012. [Epub ahead of print].
12. Baiula M, Bedini A, Carbonari G *et al.* Therapeutic targeting of eosinophil adhesion and accumulation in allergic conjunctivitis. *Front Pharmacol*, 2012 ; 3 : 203.
13. Fukuda K, Kuo CH, Morohoshi K *et al.* The murine CCR3 receptor regulates both eosinophilia and hyperresponsiveness in IgE-mediated allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol*, 2012 ; 96 : 1 132-1 136.
14. Schlereth S, Lee HS, Khandelwal P *et al.* Blocking CCR7 at the ocular surface impairs the pathogenic contribution of dendritic cells in allergic conjunctivitis. *Am J Pathol*, 2012 ; 180 : 2 351-2 360.
15. Andoh T, Sakai K, Urashima M *et al.* Involvement of leukotriene B4 in itching in a mouse model of ocular allergy. *Exp Eye Res*, 2012 ; 98 : 97-103.
16. Hayashi D, Li D, Hayashi C *et al.* Role of histamine and its receptor subtypes in stimulation of conjunctival goblet cell secretion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012 ; 53 : 2 993-3 003.
17. Lan W, Petznick A, Heryati S *et al.* Nuclear Factor-κB : central regulator in ocular surface inflammation and diseases. *Ocul Surf*, 2012 ; 10 : 137-148.
18. Okayama Y, Kashiwakura JI, Matsuda A *et al.* The interaction between Lyn and FcεRIβ is indispensable for FcεRI-mediated human mast cell activation. *Allergy*, 2012 ; 67 : 1 241-1 249.
19. Fujishima H, Okada N, Dogru M *et al.* The role of Staphylococcal enterotoxin in atopic keratoconjunctivitis and corneal ulceration. *Allergy*, 2012 ; 67 : 799-803.
20. Stebbins KJ, Broadhead AR, Musiyenko A *et al.* DP2 (CRTh2) antagonism reduces ocular inflammation induced by allergen challenge and respiratory syncytial virus. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012 ; 157 : 259-268.
21. Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. ADAM33 genetic polymorphisms, smoking, and rhinoconjunctivitis in Japanese women : the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Hum Immunol*, 2012 ; 73 : 411-415.
22. Shojio J, Uchio E, Ebihara N *et al.* Evaluation of the efficacy of subjective symptoms, objective findings, and of a total tear IgE detection kit in diagnosis of allergic conjunctival diseases. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 2012 ; 116 : 485-93.
23. Mimura T, Usui T, Yamagami S *et al.* Relation between total tear IgE and severity of acute seasonal allergic conjunctivitis. *Curr Eye Res*, 2012 ; 37 : 864-870.
24. Wakamatsu TH, Satake Y, Igarashi A *et al.* IgE and eosinophil cationic protein (ECP) as markers of severity in the diagnosis of atopic keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol*, 2012 ; 96 : 581-586.
25. Enriquez-de-Salamanca A, Bonini S, Calonge M. Molecular and cellular biomarkers in dry eye disease and ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012 ; 12 : 523-533.
26. Leonardi A, Lazzarini D, Bortolotti M *et al.* Corneal confocal microscopy in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*, 2012 ; 119 : 509-515.
27. Ibrahim OM, Matsumoto Y, Dogru M *et al.* In vivo confocal microscopy evaluation of meibomian gland dysfunction in atopic-keratoconjunctivitis patients. *Ophthalmology*, 2012 ; 119 : 1 961-1 968.
28. Hafner D, Reich K, Zschocke I *et al.* Prospective validation of the "rhino conjunctivitis allergy-control-SCORE©" (RC-ACS©). *Clin Transl Allergy*, 2012 ; 2 : 17.
29. Nelson H, Lehmann L, Blaiss MS. Treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis with a once-daily SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *Curr Med Res Opin*, 2012 ; 28 : 1 043-1 051.
30. Klimek L, Schendzielorz P, Pinol R *et al.* Specific subcutaneous immunotherapy with recombinant grass pollen allergens : first randomized dose-ranging safety study. *Clin Exp Allergy*, 2012 ; 42 : 936-945.
31. Wessel F, Chartier A, Meunier JP *et al.* Safety and tolerability of an SQ-standardized GRAss ALlergy immunotherapy tablet (GRAZAX) in a real-life setting for three consecutive seasons – the GRAAL trial. *Clin Drug Investig*, 2012 ; 32 : 451-463.
32. Stelmach I, Kaluzinska-Parzyszek I, Jerzynska J *et al.* Comparative effect of precoseasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children. *Allergy*, 2012 ; 67 : 312-320.
33. Senti G, von Moos S, Tay F *et al.* Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis : A double-blind, placebo-controlled dose escalation study. *J Allergy Clin Immunol*, 2012 ; 129 : 128-135.
34. Comstock TL, Decory HH. Advances in corticosteroid therapy for ocular inflammation : loteprednol etabonate. *Int J Inflam*, 2012 ; 2012 : 789623.
35. Oner V, Turkcu FM, Tas M *et al.* Topical loteprednol etabonate 0.5 % for treatment of vernal keratoconjunctivitis : efficacy and safety. *Jpn J Ophthalmol*, 2012 ; 56 : 312-318.
36. Gong L, Sun X, Qu J *et al.* Loteprednol etabonate suspension 0.2 % administered QID compared with olopatadine solution 0.1 % administered BID in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis : a multicenter, randomized, investigator-masked, parallel group study in Chinese patients. *Clin Ther*, 2012 ; 34 : 1259-1272.e1.
37. Callebaut I, Vandewalle E, Hox V *et al.* Nasal corticosteroid treatment reduces substance P levels in tear fluid in allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012 ; 109 : 141-146.
38. Lightman S, Scadding GK. Should intranasal corticosteroids be used for the treatment of ocular symptoms of allergic rhinoconjunctivitis ? A review of their efficacy and safety profile. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012 ; 158 : 317-325.
39. Zaouali S, Kahloun R, Attia S *et al.* Supratarsal injection of triamcinolone acetonide and childhood allergic keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol*, 2012 ; 32 : 99-106.
40. Meier EJ, Torkildsen GL, Gow JA *et al.* Bepotastine Besilate Ophthalmic Solutions Study Group. Integrated phase III trials of bepotastine besilate ophthalmic solution 1.5 % for ocular itching associated with allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Proc*, 2012 ; 33 : 265-274.
41. McCabe CF, McCabe SE. Comparative efficacy of bepotastine besilate 1.5 % ophthalmic solution versus olopatadine hydrochloride 0.2 % ophthalmic solution evaluated by patient preference. *Clin Ophthalmol*, 2012 ; 6 : 1 731-1 838.
42. Tamura T. Olopatadine ophthalmic solution suppresses substance P release in the conjunctivitis models. *Asia Pac Allergy*, 2012 ; 2 : 115-121.
43. Bilgili SG, Karadag AS, Karadag R *et al.* Fixed drug eruption induced by topical olopatadine ophthalmic solution. *Hum Exp Toxicol*, 2012 ; 31 : 1 292-1 294.
44. Allaire C, Siou-Mermet R, Bassols A. Safety and efficacy of a new preservative-free levocabastine ophthalmic solution (Levofree®) using the conjunctival provocation test. *J Fr Ophtalmol*, 2012 ; 35 : 491-498.
45. Labcharoenwongs P, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N *et al.* A double-masked comparison of 0.1 % tacrolimus ointment and 2 % cyclosporine eye drops in the treatment of vernal keratoconjunctivitis in children. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2012 ; 30 : 177-184.
46. Ryu EH, Kim JM, Laddha PM *et al.* Therapeutic effect of 0.03 % tacrolimus ointment for ocular graft versus host disease and vernal keratoconjunctivitis. *Korean J Ophthalmol*, 2012 ; 26 : 241-247.
47. Ebihara N, Ohashi Y, Fujishima H *et al.* Blood level of tacrolimus in patients with severe allergic conjunctivitis treated by 0.1 % tacrolimus ophthalmic suspension. *Allergol Int*, 2012 ; 61 : 275-282.
48. Turan-Vural E, Acar BT, Acar S. The efficacy of topical interferon alpha 2b treatment in refractory vernal keratoconjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2012 ; 20 : 125-129.
49. Li Z, Mu G, Chen W *et al.* Comparative Evaluation of Topical Pranoprofen and Fluorometholone in Cases With Chronic Allergic Conjunctivitis. *Cornea*, 2012 Sep 27.
50. Chung SH, Choi SH, Choi JA *et al.* Curcumin suppresses ovalbumin-induced allergic conjunctivitis. *Mol Vis*, 2012 ; 18 : 1 966-1 972. [Epub 2012 Jul 18].

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Ozurdex®
(implant intravitréen à base de dexaméthasone 0,7 mg)

Amélioration prolongée de la vision jusqu'à 6 mois avec une injection unique[1,2]

Indiqué en première intention[3,4] dans le traitement des patients adultes présentant :

OVR — **Un œdème maculaire suite à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)**

Uvéite — **Une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse**

OZURDEX® est un médicament d'exception qui doit être prescrit en conformité avec sa fiche d'information thérapeutique.
Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Un implant contient 700 microgrammes de dexaméthasone. Excipients* FORME PHARMACEUTIQUE* **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'oeil de type uvéite non-infectieuse. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** OZURDEX doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intravitréennes. Posologie* : La dose recommandée est d'un implant OZURDEX à administrer dans le vitré de l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée. Les patients chez qui une amélioration de la vision est maintenue ne doivent pas être traités à nouveau. Les patients présentant une détérioration de leur vision, qu'OZURDEX ne parvient pas à ralentir, ne doivent pas être traités à nouveau. A ce jour, il n'existe pas d'expérience d'administration de doses répétées dans l'uvéite non-infectieuse du segment postérieur ou allant au-delà de 2 administrations dans l'occlusion veineuse rétinienne. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour permettre une prise en charge précoce en cas d'infection ou d'augmentation de la pression intraoculaire. Groupes de patients particuliers* : Patients âgés (65 ans et plus) : Aucune adaptation de la dose. Insuffisance rénale : Aucune précaution particulière. Insuffisance hépatique : Aucune précaution particulière. Population pédiatrique* : Utilisation non justifiée pour l'occlusion veineuse. Aucune donnée disponible pour l'uvéite. Mode d'administration* : Implant intravitréen à usage unique avec applicateur réservé à la voie intravitréenne uniquement. Chaque applicateur ne peut être utilisé qu'une seule fois pour le traitement d'un seul oeil. **CONTRE-INDICATIONS** OZURDEX est contre-indiqué dans les situations suivantes : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ; Infection peri-oculaire ou oculaire active ou suspectée, incluant notamment la plupart des maladies virales de la cornée et de la conjonctive, dont la kératite épithéliale active à Herpès simplex (kératite dendritique), la vaccine, la varicelle, les infections mycobactériennes et les mycoses ; Glaucome avancé ne pouvant être correctement maîtrisé par la seule prise de médicaments ; oeil aphaque avec rupture de la capsule postérieure du cristallin ; oeil avec implant dans la chambre antérieure (ICA) et rupture de la capsule postérieure du cristallin. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI*** Toute injection intravitréenne peut être associée à une endophtalmie, une inflammation intraoculaire, une augmentation de la pression intraoculaire et un décollement de la rétine. Il convient de toujours appliquer les techniques d'asepsie appropriées à l'injection. De plus, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection ou d'augmentation de la pression intraoculaire. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou toute autre pathologie citée précédemment doit être signalé sans délai. Tous les patients présentant une déchirure de la capsule postérieure du cristallin, par exemple ceux qui ont un implant postérieur et/ou ceux qui présentent une perte de substance de l'iris (suite à une iridectomie, par exemple) avec ou sans antécédents de vitrectomie, ont un risque de migration de l'implant vers la chambre antérieure. Chez ces patients, hormis les patients présentant une contre-indication qui ne doivent pas recevoir OZURDEX, OZURDEX doit être administré avec prudence et uniquement après une évaluation attentive des risques et bénéfices. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe de migration de l'implant. L'administration de corticostéroïdes peut provoquer des cataractes sous-capsulaires postérieures, un glaucome, et peut entraîner des infections oculaires secondaires. Suite à la première injection, l'incidence de la cataracte apparaît plus élevée chez les patients présentant une uvéite non-infectieuse du segment postérieur par comparaison aux patients présentant une OBVR/OVCR. Dans les études cliniques portant sur l'OBVR/OVCR, la cataracte a été rapportée plus fréquemment chez les patients phaques recevant une seconde injection. La prévalence d'une hémorragie conjonctivale chez les patients présentant une uvéite non-infectieuse du segment postérieur apparaît plus élevée par comparaison aux patients présentant une OBVR/OVCR. Comme attendu avec les traitements corticostéroïdes oculaires et les injections intravitréennes, une augmentation de la pression intraoculaire (PIO) peut être observée. Par conséquent une surveillance régulière de la PIO, quelle que soit la PIO initiale, est nécessaire et toute augmentation doit être prise en charge de manière adaptée après l'injection. Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'Herpès simplex oculaire et ne doivent pas être utilisés en cas d'Herpès simplex oculaire actif. Un traitement bilatéral de façon simultanée n'est pas recommandé. Non recommandé chez les patients souffrant d'un œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine rétinienne avec ischémie rétinienne significative. Utiliser avec précaution chez les patients traités par anticoagulants ou antiagrégant plaquettaires. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS*** Absorption systémique minime. Aucune interaction n'est attendue. **FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT*** Grossesse : Non recommandé. Allaitement : Non recommandé. Fécondité : Absence de données. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES* EFFETS INDESIRABLES*** OBVR/OVCR : L'augmentation de la pression intraoculaire (24 %) et l'hémorragie conjonctivale (14,7 %) étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu OZURDEX dans les deux études cliniques de phase III. Au cours de ces deux études cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés comme liés au traitement par OZURDEX. Affections du système nerveux : Fréquent : Maux de tête, Affections oculaires : Très fréquents : Augmentation de la pression intraoculaire, hémorragie conjonctivale ; Fréquents : Hypertension oculaire, décollement du vitré, cataracte, cataracte sous-capsulaire, hémorragie du vitré, trouble de la vision, opacités du vitré (notamment corps flottants du vitré), douleurs oculaires, photopsie, œdème conjonctival, inflammation de la chambre antérieure (effet Tyndall cellulaire), hyperémie conjonctivale ; Peu fréquents : Déchirure rétinienne, inflammation de la chambre antérieure (effet Tyndall protéique). Le profil de tolérance chez les 341 patients suivis après une seconde injection d'OZURDEX était similaire à celui faisant suite à la première injection. L'incidence globale des cataractes était plus élevée après 1 an qu'après les 6 premiers mois de traitement. UVEITE : L'hémorragie conjonctivale (30,3 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (25,0 %) et la cataracte (11,8 %) étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu OZURDEX dans une étude clinique de phase III. Au cours de cette étude, les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés comme liés au traitement par OZURDEX. Affections du système nerveux : Fréquent : Migraine ; Affections oculaires Très fréquents : Augmentation de la pression intraoculaire, cataracte, hémorragie conjonctivale ; Fréquents : Décollement de la rétine, myodésopsies, opacités du vitré, blépharite, hyperémie de la sclère, altération de la vision, sensation anormale dans l'œil, prurit de la paupière. Effets indésirables considérés comme liés à la procédure d'injection intravitréenne plutôt qu'à l'implant de dexaméthasone lui-même. Expérience post-commercialisation : Affections oculaires : Endophtalmie (liée à l'injection), hypotonie de l'œil (associée à une issue du vitrée due à l'injection) ; Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Complication de l'implantation du dispositif (mauvais positionnement de l'implant), migration de l'implant avec ou sans œdème de la cornée. **SURDOSAGE*** Surveiller la pression intraoculaire et la corriger par un traitement, si le médecin le juge nécessaire. **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES*** Classe pharmacothérapeutique : ophtalmologie, anti-inflammatoires, Code ATC : S01BA01. **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES*. DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE*. DONNEES PHARMACEUTIQUES*** Durée de conservation : 3 ans. OZURDEX est à usage unique. **DONNEES ADMINISTRATIVES** CIP N° 3400949407118 : implant intravitréen avec applicateur – Boite de 1 sachet (aluminium). Prix public TTC : 1069,27 €. Médicament d'exception. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Agréé aux collectivités. Remboursé Séc. Soc. à 100%. Liste I. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Février 2013 - OZURR01_13. **Représentant local du titulaire de l'AMM** : ALLERGAN FRANCE SAS 12, place de la Défense 92 400 COURBEVOIE.

* Pour une information complète, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du produit disponible auprès du laboratoire.

FR/0804/2012 - VISA N° 13/01/67392081/PM/001

1. Haller JA et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular oedema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2010;117(6):1134-1146. 2. Lowder C et al. Dexamethasone Intravitreal Implant for Noninfectious Intermediate or Posterior Uveitis. Arch Ophthalmol. 2011 ; 129:545-553. 3. HAS-Avis de la commission de la transparence OZURDEX® 0,7 mg de dexaméthasone. 17 Novembre 2010. 4. HAS Avis de la commission de transparence OZURDEX® 0,7 mg de Dexaméthasone, 19 Septembre 2012.

ALLERGAN
Ophtalmologie

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Rétine : quoi de neuf ?

→ S. TICK, F. LIANG, M.H. ERRERA, M. PAQUES
Service d'Ophtalmologie IV, Hôpital des Quinze-Vingts, PARIS.

→ S. TICK

Vers une prise en charge personnalisée du mélanome choroïdien

La prise en charge thérapeutique des mélanomes choroïdiens dépend de sa localisation intraoculaire, de sa taille, d'une éventuelle extériorisation extrasclérale tumorale mais aussi de l'état général du patient, de son âge, ainsi que de son statut visuel controlatéral. Nous cherchons actuellement à rendre cette prise en charge la plus personnalisée possible en l'adaptant notamment aux risques métastatiques élevés et aux complications post-radiques possibles parfois très sévères.

1. Rappel : prise en charge thérapeutique des mélanomes choroïdiens

L'énucléation (avec mise en place d'une bille d'hydroxyapatite sur laquelle seront greffés les muscles oculomoteurs) est une intervention mutilante mais reste indiquée dans les cas de tumeurs volumineuses (épaisseur supérieure à 12 mm ou diamètre supérieur à 20 mm), ou s'accompagnant d'un envahissement annulaire du corps ciliaire ou de la chambre antérieure, d'une hypertonie majeure par glaucome néovasculaire, d'un décollement total de la rétine, d'extension extrasclérale majeure ou d'envahissement du nerf optique (dans ces deux derniers cas, l'indication de radiothérapie externe complémentaire sera à discuter avec un radiothérapeute au cours de réunions de concertation pluridisciplinaire obligatoires [RCP]). L'œil énucléé est obligatoirement examiné par l'anatomopathologiste qui précisera le type histologique (fusiforme, épithélioïde ou mixte) et l'extension locorégionale. L'étude cytogénétique et immunologique de la tumeur sera également réalisée [4].

Le "gold standard" thérapeutique des mélanomes choroïdiens (en dehors des cas cités ci-dessus) repose aujourd'hui sur l'irradiation tumorale : **protonthérapie** (***fig. 1***) dans la plupart des cas sauf les volumineuses tumeurs antérieures supéro-externes et les petites tumeurs antérieures qui sont mieux traitées par **disque d'iode.**

La protonthérapie permet de délivrer 60 grays RBE en 4 fractions après repérage chirurgical de la tumeur (mise en place de clips de Tantale). Les complications observées après traitement par faisceau de protons sont variées et dépendent de la taille et de la localisation tumorale : décollement de rétine exsudatif parfois massif, glaucome, cataracte, syndromes secs voire rarement une kératite, maculopathie ou papillopathie radique, inflammation, glaucome néovasculaire (en général, en cas d'irradiation de tumeurs volumineuses et de syndrome de "tumeur toxique" accompagnée d'un relargage massif de VEGF).

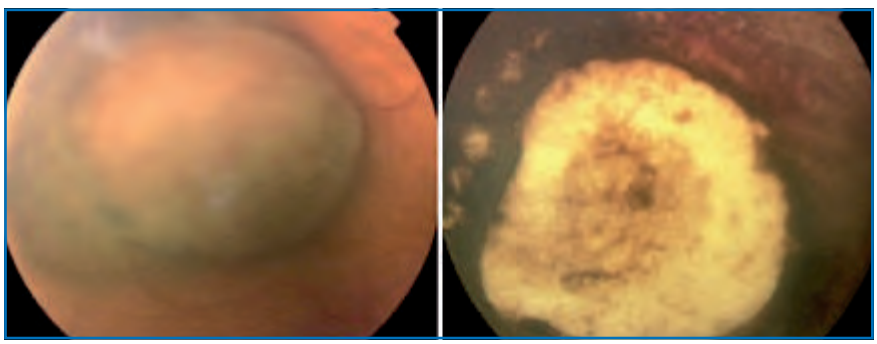


Fig. 1 : Mélanome choroïdien avant traitement (image de gauche) et après traitement par faisceau de protons et endorésection tumorale. Images N. Cassoux (Institut Curie), thèse de doctorat en médecine S. Cayette.

Rétine

2. Vers une meilleure évaluation du risque métastatique

La prise en charge des mélanomes choroïdiens s'accompagne obligatoirement d'un bilan général à la recherche de lésions secondaires principalement hépatiques ou pulmonaires. Les métastases sont présentes au diagnostic dans moins de 5 % des cas mais les grandes séries publiées dans la littérature montrent un taux de métastases à 10 ans après protonthérapie compris entre 25 % et 30 % [1-3]. Les facteurs pronostiques identifiés sont :

>>> La taille tumorale

Le taux de survie associé aux tumeurs de moins de 8 mm de diamètre basal était en 1983 de 80 % à 18 ans et diminuait progressivement avec la taille de la tumeur [5]. Les petits mélanomes (< inférieure 2,5 mm) sont à l'origine d'une mortalité à 5 ans d'environ 10 %, alors que les gros mélanomes (> 10 mm d'épaisseur) de 50 % [6].

>>> L'extension extrasclérale ou **le décollement de rétine exsudatif** (dans lequel on peut retrouver des migrations cellulaires tumorales pigmentées).

>>> La localisation tumorale antérieure

Les mélanomes localisés au pôle postérieur sont souvent symptomatiques et diagnostiqués plus précocement. Inversement, les mélanomes plus périphériques sont découverts de façon fortuite ou lorsque leur taille est importante et entraîne alors une symptomatologie. Par ailleurs, l'agressivité de ces mélanomes est aussi possiblement due à la vascularisation particulière du corps ciliaire en réseau (Seregard, 1995).

>>> L'âge supérieur à 60 ans

>>> Critères histologiques : formes épithélioïdes, index mitotique élevé, présence de boucles vasculaires.

>>> Les critères génétiques d'évaluation du risque métastatique

La forte corrélation entre des anomalies caryotypiques du mélanome uvéal et son pronostic vital, décrite d'abord par Prescher en 1996 prend une part aujourd'hui importante dans la prise en charge des mélanomes choroïdiens.

Le profil génomique permet une prédiction pronostique avec plus de 85 % de sensibilité et de spécificité, meilleure que celle des facteurs cliniques et anatomopathologiques [7, 8]. Des anomalies caryotypiques sont recherchées et peuvent permettre de qualifier une tumeur à haut risque métastatique, en particulier la présence d'une monosomie 3 (perte d'un chromosome de la paire), un gain de 6p (bras court du chromosome 6), et des isochromosomes 8q aboutissant à un excès de bras long de chromosome 8.

De nombreuses techniques d'analyses ont été ou sont évaluées afin de permettre une évaluation rapide, à moindre coût et d'une sensibilité et spécificité satisfaisante (analyse caryotypique, technique de FISH, la MLPA [*multiplex ligation-dependent probe amplification*], l'array-CGH ou hybridation génomique comparative sur "puces" à ADN, le SNP-array ou *Single Nucleotid polymorphism array*) [7]. Les puces à ADN qui permettent l'analyse simultanée du niveau d'expression en ARN de dizaines de milliers de gènes (transcriptome), sera probablement utilisée dans un avenir proche en routine pour l'identification des patients à risques [7, 9].

Cette analyse peut être réalisée sur des fragments tumoraux obtenus après énucléation mais aussi sur des cellules obtenues par biopsie tumorale transclérale lors de la pose de clips avant traitement par protonthérapie (aiguille 25 ou 23 G) voire par biopsie transvitréenne. A l'issue de cette analyse, des patients à fort risque génétique de métastase peuvent être identifiés et le suivi général sera alors intensifié. Actuellement, ces patients peuvent être également inclus en France dans un protocole coordonné par l'institut Curie, randomisé, multicentrique comparant la surveillance simple à une chimiothérapie adjuvante par fotémustine intraveineuse.

Une meilleure identification caryotypique et génique à terme (par analyse des transcriptomes) permet donc actuellement une prise en charge plus spécifique des patients à haut risque de dissémination métastatique (surveillance accrue, protocole de chimiothérapie adjuvante).

Les patients atteints de métastases (dans la plupart des cas hépatiques) sont aujourd'hui traités par une ou plusieurs des options suivantes : hépatectomie partielle, ablation par radiofréquence ; immunothérapie par ipilimumab, radiothérapie interne sélective, chimiothérapie intrahépatique et systémique [13].

3. Vers une prévention plus efficace des complications de la protonthérapie dans le traitement des mélanomes de grande taille : l'endorésection tumorale

Pour les volumineuses tumeurs mesurant plus de 15 mm de diamètre ou plus de 8 mm d'épaisseur, le risque de complications oculaires et d'énucléation secondaire est important ; en particulier le taux de glaucomes néovasculaires est de 52 % à 5 ans, le taux de décollements de rétine de 27 % à 5 ans. Le taux d'énucléations secondaires est alors de 13 % à 5 ans sur un œil en général douloureux, inflammatoire rendant la mise en place d'une bille d'hydroxyapatite plus compliquée et le risque d'extrusion de la prothèse plus important. Ces phénomènes peuvent être expliqués par l'association d'une ischémie rétinienne et de la sécrétion par la tumeur nécrotique de chimiokines pro-inflam-

matoires et de facteurs vasoprolifératifs (VEGF) [10]. Il a donc été proposé pour ces tumeurs volumineuses de compléter le traitement par protonthérapie par une endorésection tumorale afin de diminuer le risque d'évolution vers un glaucome néovasculaire. Ce traitement pourra être proposé pour les tumeurs de plus de 5 mm d'épaisseur et de plus grand axe supérieur à 10 mm, uniquement en cas d'épargne de la papille et du corps ciliaire [10, 11]. La plupart des auteurs (Bechrakis 2004, Schilling 2006, Hadden 2004) recommandent de faire précéder l'endorésection par une radiothérapie du fait du risque de dissémination tumorale endoculaire et de récidive sclérale si seule l'endorésection est réalisée [12].

La technique chirurgicale décrite est celle d'une vitrectomie centrale et périphérique (20 ou 23 G) suivie d'une endodiathermie et d'une photocoagulation autour du lit tumoral. La rétine est ouverte par une pique en regard de la tumeur et on y introduit le vitréotome. Les fragments tumoraux seront récupérés dans la cassette du vitréotome en vue de l'analyse histologique et caryotypique. Le PFLC est utilisé pour réappliquer les bords de la rétinotomie, favoriser l'hémostase et réappliquer un décollement de rétine. Il s'ensuit un échange PFLC/silicone qui est laissé en place pendant 4 à 6 mois. L'étude menée à l'institut Curie sous la direction du Dr N. Cassoux a permis de montrer une diminution du risque de 82 % de glaucome néovasculaire par rapport aux mélanomes de grande taille uniquement traités par protonthérapie et une tendance à la réduction des énucléations secondaires [11]. Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité de l'endorésection après protonthérapie dans la prévention des glaucomes néovasculaires après traitement des mélanomes choroïdiens. Cette étude compare chez 171 patients le traitement par endorésection + protonthérapie (63 patients) à la protonthérapie seule (57 patients) ou à la combinaison thérapeutique protonthérapie + thermothérapie transpupillaire (51 patients).

L'avènement de techniques thérapeutiques complémentaires telles que l'injection intraoculaire d'anti-VEGF et l'endorésection tumorale après protonthérapie peuvent permettre d'espérer une meilleure tolérance des traitements conservateurs des mélanomes de grande taille et une réduction à terme des glaucomes néovasculaires et des énucléations secondaires.

Bibliographie

1. Zografos L. Tumeurs intraoculaires. Rapport de la Société française d'ophtalmologie, ed. Masson. 2002, Paris : Masson.
2. Egan KM *et al.* Survival implications of enucleation after definitive radiotherapy for choroidal melanoma : an example of regression on time-dependent covariates. *Arch Ophthalmol*, 1998 ; 116 : 366-370.
3. Courdi A *et al.* Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45 : 5-11.
4. Shammas F *et al.* Orbital extension of Choroidal and ciliary body melanomas. *Arch Ophthalmol*, 1977, 95 : 2 002-2 005.
5. Seddon JM *et al.* A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*, 1983 ; 101 : 1 894-1 899.
6. Margo CE. The Collaborative Ocular Melanoma Study : an overview. *Cancer Control*, 2004 ; 11 : 304-309.
7. Desjardins L. Chapitre prise en charge des mélanomes choroïdiens uvéaux. Livre Rétine. SY Cohen et A. Gaudric. 2012
8. Trolet J *et al.* Genomic profiling and identification of high-risk uveal melanoma by array CGH analysis of primary tumors and liver metastases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009 ; 50 : 2 572-2 580.
9. Harbour JW. Molecular prognostic testing and individualized patient care in uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*, 2009 ; 148 : 823-829 e1.
10. Bechrakis NE, Foerster MH. Neoadjuvant proton beam radiotherapy combined with subsequent endoresection of choroidal melanomas. *Int Ophthalmol Clin,* 2006 ; 46 : 95-107.
11. Cassoux N *et al.* Choroidal melanoma : Does Endoresection Prevent Neovascular Glaucoma in Patient Treated with Proton Beam Irradiation ? *Retina*, 2013.
12. Hadden PW *et al.* Histopathology of eyes enucleated after endoresection of choroidal melanoma. *Ophthalmology*, 2004 ; 111 : 154-160.
13. Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye* (Lond). 2012 ; 26 : 1 157-1 172.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

→ **F. LIANG, M. PAQUES**

SD-OCT peropératoire dans la chirurgie du segment postérieur

L'imagerie rétinienne par tomographie en cohérence optique s*pectral domain* (SD-OCT) est un outil essentiel dans le diagnostic et la prise en charge des pathologies vitréorétiniennes. Néanmoins, la configuration de la table d'examen nécessite une position assise du patient. L'arrivée d'OCT portable permet d'examiner les patients en position déclive et offre la possibilité d'effectuer des examens en temps réel pendant une intervention chirurgicale sous anesthésie [1, 2].

L'appareil d'OCT portable est constitué d'un module d'acquisition relié à un ordinateur par un bras flexible, ce qui permet d'ajuster l'orientation de l'œil pour l'acquisition des images. La résolution axiale de l'image est < 5 µm, identique au SD-OCT traditionnel [1, 2].

En 2009, Dayani *et al.* ont comparé l'imagerie par OCT portable (Bioptigen) avant et immédiatement après pelage

Rétine

de limitante interne ou membrane épimaculaire [3]. Les images peropératoires ont démontré la présence de lésions traumatiques induites par la chirurgie à la surface de la rétine, et aussi la normalisation du profil maculaire après le pelage. Les résidus de limitante interne ou membrane épirétinienne non visualisés par le colorant sont plus facilement détectés [3, 4].

Dans la chirurgie du décollement de rétine rhegmatogène, Lee et Srivastava ont reporté la faisabilité d'obtenir l'imagerie de l'architecture rétinienne à haute résolution en peropératoire à travers le perfluoro-n-octane et l'huile de silicone. La présence du liquide sous-rétinien résiduel non visible au microscope est visualisée en peropératoire sous le tamponnement par le perfluoro-n-octane [5].

Par ailleurs, l'OCT portable (iVue SD-OCT) possède une grande reproductibilité dans la mesure du disque optique (surface du disque, surface du cup et volume de l'anneau). La mesure de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses n'est pas modifiée chez les individus sains et glaucomateux par la position assise ou déclive [6].

L'OCT portable est actuellement en développement intense. Des associations OCT-microscope en temps réel sont en cours d'essai. Dans le futur, il sera certainement un outil important pour la chirurgie du segment postérieur, dont les indications restent cependant à définir et à réévaluer en fonction des progrès techniques.

Bibliographie

1. Huang LL, Hirose T. Portable optical coherence tomography in management of vitreoretinal diseases : current developments, indications, and implications. *Semin Ophthalmol*, 2012 ; 27 : 213-220.
2. Hahn P, Migacz J, O'Connell R *et al.* The use of optical coherence tomography in intraoperative ophthalmic imaging. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2011 ; 42 Suppl : S85-94.
3. Dayani PN, Maldonado R, Farsiu S *et al.* Intraoperative use of handheld spectral domain optical coherence tomography imaging in macular surgery. *Retina*, 2009 ; 29 : 1457-1468.
4. Wykoff CC, Berrocal AM, Schefler AC *et al.* Intraoperative OCT of a full-thickness macular hole before and after internal limiting membrane peeling. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2010 ; 41 : 7-11.
5. Lee LB, Srivastava SK. Intraoperative spectral-domain optical coherence tomography during complex retinal detachment repair. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2011 ; 42 Online : e71-4.
6. Mansouri K, Liu JH, Tafreshi A *et al.* Positional independence of optic nerve head and retinal nerve fiber layer thickness measurements with spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 2012 ; 154 : 712-721.e1.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

→ **M.H. ERRERA**

Un nouveau système de délivrance de corticothérapie en intravitréen dans le traitement des uvéites

La corticothérapie sous différentes formes d'administration, topique, locale ou systémique représente le traitement de première ligne dans les uvéites non infectieuses.

Les injections locales sont importantes dans la démarche thérapeutique et les molécules utilisées sont la méthylprednislone et la triamcinolone par voie périoculaire (injection sous-ténonienne…) ou intravitréenne. Ces dernières voies d'administration permettent d'obtenir des concentrations maximales dans le cadre d'inflammations atteignant le segment postérieur et/ou intermédiaire de l'œil, et donc d'atteindre la macula et le nerf optique.

Les effets secondaires au niveau systémique sont ainsi minimisés, ce qui fait l'avantage de ce mode d'administration chez les patients susceptibles de présenter des contre-indications ou lorsque l'uvéite est unilatérale. Ces injections périoculaires et intravitréennes présentent cependant des risques en commun : l'élévation du tonus oculaire et la cataracte. Généralement, l'effet pharmacologique de l'injection intravitréenne de triamcinolone (4 mg) dure 3 à 7 mois [1, 2]. Cette injection s'accompagne d'une apparition de cataracte dans 15-30 % des cas avec une incidence augmentée en rapport avec la répétition des injections ; les augmentations de tonus intraoculaire sont rapportés chez 25-45 % des patients [2]. De façon importante, la triamcinolone n'a pas l'AMM en injection péri- ou intraoculaire.

Récemment, les protocoles de recherches développent des systèmes d'administration locaux dans des implants corticoïdes. Le Rétisert (Bausch+Lomb) contenant de l'acétonide de fluocinolone a été le premier approuvé par la FDA (aux Etats-Unis) dans le traitement des uvéites postérieures non infectieuses sévères. Plus récemment, l'Ozurdex (Allergan), contenant de la dexaméthasone biodégradable, a été approuvé par la FDA et a obtenu l'AMM en France dans cette même indication. Il est également utilisé dans le traitement de l'œdème maculaire associé aux occlusions de la veine de la rétine. Ce système de délivrance de la dexaméthasone est

fait d'un polymère solide biodégradable, composé d'une matrice de PLGA (*acid-co-glycolic acid*). Cette matrice dissout ses composants, l'acide lactique et l'acide glycolique in vivo ; ces produits sont ensuite convertis en dioxyde de carbone et eau qui seront éliminés dans les tissus oculaires. Cette matrice biodégradable est saturée à 0,7 mg de dexaméthasone, libérée au fur et à mesure de la dégradation du polymère dans le vitré et la rétine. Cet implant est injecté par un applicateur 22 G à travers la pars plana en intravitréen, en conditions stériles, comme pour toute injection intravitréenne.

L'étude de phase III dans les uvéites postérieures et intermédiaires non infectieuses a montré que 47 % des yeux traités avec la dose commercialisée de 0,7 mg ont obtenu une diminution du score de hyalite de 0 à 8 semaines, s'accompagnant d'un gain d'acuité visuelle de 2 à 6 fois supérieur à celui du groupe placebo. L'implant a également permis une réduction de l'épaisseur centrale maculaire en Optical Coherence tomographie, montrant son effet thérapeutique dans l'œdème maculaire. De plus, il était toujours efficace à 6 mois. Les effets secondaires de l'Ozurdex sont favorables par rapport à ceux rapportés avec la triamcinolone, ce qui en fait son avantage. La fréquence d'apparition de cataractes après une période d'évaluation de 26 semaines était de 15 % et la fréquence d'élévation du tonus intraoculaire à une valeur ≥ 25 mmHg était de 7 %. Aucun des patients n'a eu recours à une chirurgie ou à un traitement laser pour augmentation de tonus intraoculaire. Chez 27 % de ces patients, un traitement antiglaucomateux a été instauré. Notons qu'un seul implant avait été injecté et que tout antécédent d'hypertonie oculaire sous corticothérapie était un critère d'exclusion à l'entrée de l'étude [3].

Une étude récente ayant pour objet de comparer les implants Retisert et Ozurdex a montré de façon intéressante que 45 % des 11 yeux du groupe Ozurdex ont nécessité un second implant pour récidive inflammatoire dans un délai moyen de 13 mois [4].

Une autre étude portant sur l'administration d'Ozurdex pour œdème maculaire persistant lors d'uvéites ou dans le syndromes d'Irvine-Gass a montré une amélioration de l'acuité visuelle à 90 jours [5]. Ces résultats déboucheraient sur des possibilités de recherche et d'utilisation dans ces indications.

Enfin, une efficacité comparable des implants Retisert et Ozurdex en termes de contrôle de l'inflammation dans les uvéites et en termes de bénéfice visuel a été montrée. Cependant, le taux de progression de cataractes et le recours à des thérapies antiglaucomateuses au laser ou à la chirurgie était plus important pour les yeux traités par Retisert [4].

Bibliographie

1. Sallam A, Comeer RM, Chang JH *et al.* Short term safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for uveitis macular oedema in children. *Arch Ophthalmol*, 2008 ; 126 : 200-205.
2. Sallam A, Taylor SRJ, Lightman S. Review and update of intraocular therapy in non infectious uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*, 2011 ; 22 : 517-522.
3. Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S *et al.* Dexamethasone intraivtreal implant for non infectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthamol*, 2011 ; 129 : 545-553.
4. Arcinue CA, Ceron OM, Foster CS. A comparison between the fluocinolone acetonide (Retisert) and dexamethasone (Ozurdex) intravitreal implants in uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013. [Epub ahead of print]
5. Williams GA, Haller JA, Kuppperman BD *et al.* Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol*, 2009 ; 147 : 1048-1054.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

réalités Bulletin d'abonnement

Je m'abonne à **réalités** Ophtalmologiques

Médecin	☐ 1 an : 60 €	☐ 2 ans : 95 €
Etudiant/Interne (joindre un justificatif)	☐ 1 an : 50 €	☐ 2 ans : 70 €
Etranger (DOM-TOM compris)	☐ 1 an : 80 €	☐ 2 ans : 120 €

Bulletin à retourner à :
Performances Médicales
91, avenue de la République
75011 Paris

Déductible des frais professionnels

Nom

Prénom

Adresse

Ville

E.mail

Code Postal

Règlement ☐ **Par chèque** (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ **Par carte bancaire** (sauf American Express)

Signature

carte n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

cryptogramme |_|_|_| **date d'expiration** |_|_|_|_|

SENSATIONS MODÉRÉES ET SÉVÈRES
DE LA SÉCHERESSE OCULAIRE

VISMED®

Hyaluronate de sodium 0,18 %

Référence SOULAGEMENT

VISMED® unidoses
- Prix Public Conseillé : 10,00 €
- Prise en charge Séc. Soc.* : 3,25 €

VISMED® multi
- Prix Limite de Vente : 15,00 €
- Prise en charge Séc. Soc.* : 12,00 €

SANS CONSERVATEUR

Prise en charge SÉCURITÉ SOCIALE*

PVIS170-04/13 / © IDESPACE 04 92 000 851.

***Conditions de prise en charge :** Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kérato-conjonctivite sèche et en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et les gels. Prescription ne pouvant excéder 6 mois. Renouvellement possible seulement après examen ophtalmologique.

Horus PHARMA
148, av. G. Guynemer - 06700 Saint-Laurent du Var
Tél. : 04 93 19 54 03 - Fax : 04 93 19 54 09
www.horus-pharma.fr

Dispositif médical de classe IIb ; CE0123 (Tüv Rheinland) - Fabricant : TRB Chemedica. Lire attentivement les instructions d'utilisation figurant dans la notice.

CE 0123

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Surface oculaire : quoi de neuf ?

→ A. MUSELIER,
C. CREUZOT-GARCHER
Service d'Ophtalmologie,
CHU, Dijon.

Glaucome et surface oculaire sont au cœur des débats, tout comme les conservateurs. Nous allons donc vous présenter quelques données récentes sur la surface oculaire et certaines publications récentes qui ont pu marquer ces derniers mois.

Les traitements antiglaucomateux et la surface oculaire

L'incidence et la prévalence de la pathologie glaucomateuse sont croissantes et nombreux sont les patients qui bénéficient d'un ou plusieurs traitements locaux. L'évolution chronique de l'atteinte impose un traitement long, le plus souvent pendant de nombreuses années. Il est clairement établi que les traitements antiglaucomateux au long cours sont à l'origine de modifications du film lacrymal et notamment d'une instabilité de ce dernier, mais aussi d'une anesthésie cornéenne, d'une altération des barrières épithéliales et d'une inflammation conjonctivale [1]. La molécule ou les conservateurs (le principal étant le chlorure de benzalkonium) en sont les principaux acteurs [2].

1. Ne pas méconnaître les anomalies de la surface oculaire chez un patient traité pour un glaucome

Devant la pathologie potentiellement cécitante que représente le glaucome, quel que soit son type, pourquoi se préoccuper de la surface oculaire ? Mais quel praticien n'a jamais eu de plaintes de ses patients concernant certes une symptomatologie aspécifique à type de brûlures oculaires ou de sensation de grain de sable ? Nous nous focaliserons sur le fait que l'atteinte du champ visuel ne progresse pas pourvu que la pression intraoculaire soit équilibrée. Mais l'examen du film lacrymal et de la surface cornéoconjonctivale ne doit pas être relégué au second plan. L'équipe du Pr Baudouin a évalué dans une étude la prévalence d'atteintes de la surface oculaire chez les patients glaucomateux traités au long cours par collyres. Elle a aussi investigué les facteurs de risques de développer une anomalie de la surface oculaire lorsqu'un patient reçoit un traitement antiglaucomateux [3]. Dans son travail, la prévalence des anomalies de la surface oculaire augmentait avec l'âge du patient sans corrélation avec le sexe. L'ancienneté du traitement et le nombre de collyres étaient significativement corrélés avec la présence d'une anomalie cornéoconjonctivale, comme il est déjà mentionné dans la littérature [4, 5]. De plus, les patients étaient d'autant plus touchés qu'ils avaient bénéficié d'un *switch* de leur traitement secondairement à une plainte oculaire. Inversement, chez les patients présentant une anomalie de la surface oculaire préexistante, une modification thérapeutique était plus souvent réalisée suite à une intolérance locale. La prévalence de l'atteinte de la surface oculaire augmentait avec la sévérité du glaucome. Les résultats de cette étude nous montrent qu'il existe un taux important d'atteintes de la surface oculaire chez les patients traités pour un glaucome ou une hypertonie oculaire et sont en concordance avec d'autres travaux [6]. Il faut souligner qu'il sera d'autant plus nécessaire de s'enquérir des plaintes du patient que le glaucome évolue depuis longtemps et qu'il est sévère.

2. Traitements antiglaucomateux et glandes de Meibomius

Un travail récent de l'équipe japonaise d'Arita *et al.* s'est intéressé au retentissement des traitements antiglaucomateux au long cours sur les glandes de Meibomius [7]. Les résultats montrent qu'il existerait une perte des glandes de Meibomius et un meibum de moins bonne qualité secondairement à un traitement topique au long cours. Ces résultats ont été confirmés en microscopie confocale où il existerait une modification structurale des glandes de Meibomius [8]. Selon l'étude d'Arita, il

Surface oculaire

n'existerait pas de corrélation entre le nombre de collyres instillés et l'importance de l'atteinte. Les mécanismes en cause seraient doubles : d'une part une réaction inflammatoire chronique infraclinique, et d'autre part des phénomènes allergiques qui induiraient des anomalies de la marge palpébrale (irrégularité, engorgement, bouchons meibomiens) avec stagnation du meibum et modification des glandes de Meibomius à l'origine d'un véritable cercle vicieux [9]. Cette atteinte des glandes de Meibomius va de pair avec les anomalies du film lacrymal (abaissement du temps de rupture du film lacrymal, présence d'une kératite ponctuée superficielle) souvent retrouvées lors de l'examen des patients glaucomateux.

Lors de la consultation de suivi des patients glaucomateux, il apparaît nécessaire de faire le point sur la surface oculaire et son atteinte qui souvent peuvent être à l'origine d'une altération de leur qualité de vie et d'une non-observance, puisque 15 à 50 % des patients glaucomateux traités par collyres présenteraient des anomalies de la surface oculaire [3, 4, 10].

La chasse aux conservateurs

La chasse aux conservateurs est ouverte depuis de nombreuses années. Comme nous l'avons rappelé précédemment dans la pathologie glaucomateuse, les conservateurs sont à l'origine de désordres bien documentés au niveau de la surface oculaire [3, 6, 11]. Ils sont pro-inflammatoires, pro-apoptotiques et sont à l'origine d'une dissolution du film lacrymal [2]. Leur utilisation de façon prolongée entraîne une altération cornéoconjonctivale. L'industrie pharmaceutique développe de plus en plus de collyres sans conservateurs dans quasiment tous les axes thérapeutiques (antibiotiques, traitement antiglaucomateux, lubrifiants, anti-inflammatoires, anti-allergiques…) et les pommades sans conservateurs seront prochainement sur le marché. Le praticien devra s'efforcer dans la mesure du possible de privilégier la prescription de collyres non conservés afin d'améliorer le confort, l'observance du patient, et de permettre le respect de la surface oculaire [5].

Les dysfonctionnements meibomiens

Les dysfonctionnements meibomiens (DGM) sont une des principales causes de sécheresse oculaire par hyperévaporation et restent un motif de consultation fréquent. Un consensus international, le *MGD Workshop*, a redéfini cette pathologie tant au niveau de ses formes cliniques que de sa prise en charge [12, 13]. Parmi la pathologie des glandes meibomiennes, les dysfonctionnements meibomiens se divisent en deux types principaux : "faible délivrance – hypo-excrétion" ou au contraire "haute délivrance – hyperexcrétion" (***fig. 1***). Dans les formes par hypo-excrétion, on distingue les DGM par hyposécrétion pouvant être secondaires à une prise médicamen-

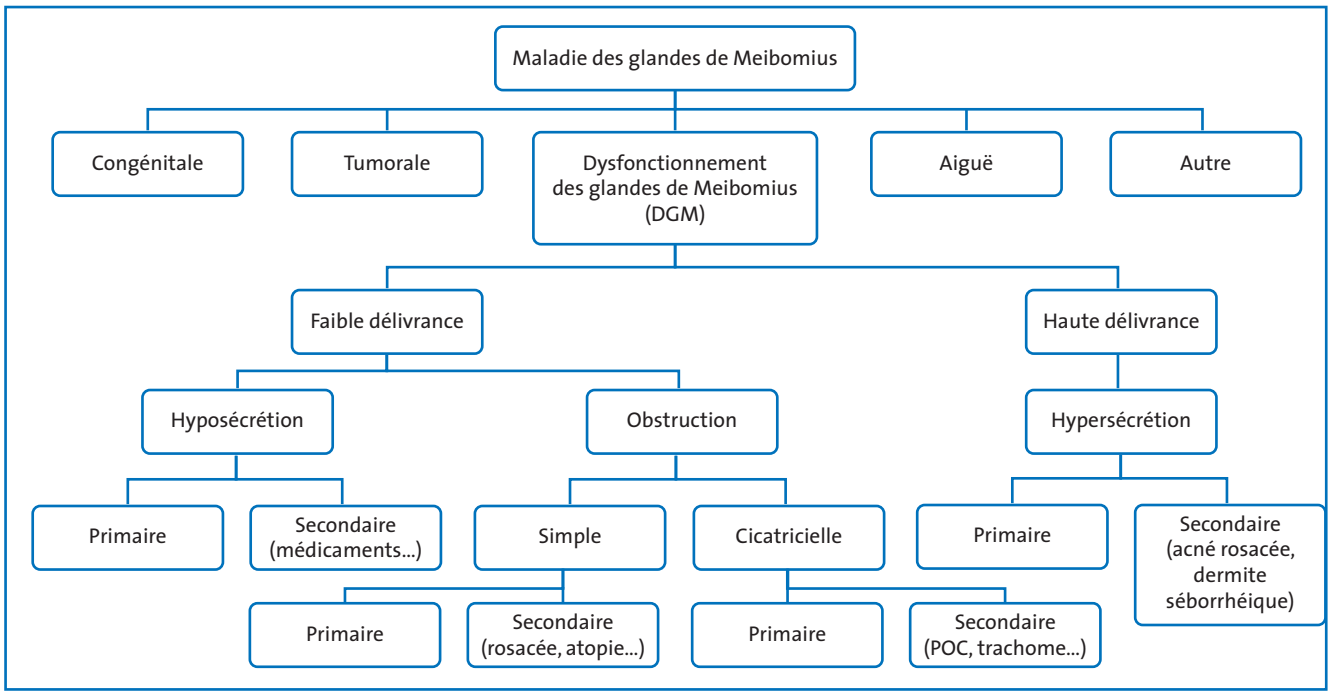


Fig. 1 : Classification des DGM [12].

teuse par exemple et les DGM par obstruction du canal excréteur, soit de cause simple (acné rosacée ou atopie), soit de cause cicatricielle, qui sont présents lors de conjonctivites fibrosantes (syndrome de Lyell, pemphigoïde oculaire cicatricielle). Quant aux formes par hyperexcrétion, elles peuvent être liées à la rosacée oculaire ou la dermite séborrhéique. La prise en charge graduelle repose en premier lieu sur l'hygiène palpébrale qui doit être effectuée de façon quotidienne. Des substituts lacrymaux sont souvent prescrits. Dans les formes plus importantes, une antibiothérapie per os ou par voie locale pourra être proposée. Les molécules anti-inflammatoires seront à réserver uniquement en cas de complications cornéennes.

Un colorant pour le diagnostic des lésions conjonctivales suspectes

Le bleu de toluidine est un colorant vital, utilisé à l'origine dans le diagnostic des lésions précancéreuses et cancéreuses de la muqueuse orale. Il est tombé en désuétude du fait d'une fiabilité aléatoire.

Une équipe brésilienne rapporte l'intérêt de ce colorant pour la détection des lésions à potentiel malin de la conjonctive. L'instillation d'une goutte de bleu de toluidine à 1 % permettrait de différencier les lésions à potentiel malin (néoplasies squameuses) des lésions bénignes (ptérygion) avec une bonne sensibilité et spécificité. Dans cette série, les premiers résultats révèlent une bonne corrélation avec les résultats des examens anatomopathologiques pratiqués sur les pièces d'exérèse. Ce test permettrait de visualiser des plages conjonctivales suspectes non visibles lors de l'examen biomicroscopique classique. Il pourrait donc constituer une aide dans le diagnostic des lésions conjonctivales, dans la prise en charge chirurgicale permettant d'effectuer des marges de résection "plus précises", ainsi que dans le suivi des patients afin de diagnostiquer des éventuelles rechutes. Ces résultats prometteurs vont-ils être confirmés dans des études de plus grande envergure ? Quel sera l'avenir de ce colorant ? [14]

La qualité de vision au centre de l'œil sec

Ce sont les symptômes bien connus tels les brûlures oculaires, la sensation de grain de sable ou la rougeur conjonctivale qui sont les plaintes les plus souvent évoquées par le patient et évaluées par le praticien lors d'une sécheresse oculaire. En effet, plusieurs études ont montré une diminution de la qualité de vie chez les patients souffrant de sécheresse oculaire en relation avec la fatigue et la douleur [15]. Cependant, il est important de ne pas méconnaître le retentissement fonctionnel secondaire à une sécheresse oculaire, et notamment celui sur la qualité de vision qui peut être à l'origine d'une gêne dans les actes de la vie quotidienne et notamment dans ceux ou le clignement est diminué (conduite, ordinateur) [16]. Les symptômes visuels seraient secondaires d'une part à l'atteinte cornéenne, source d'aberrations, ainsi qu'à l'instabilité du film lacrymal [17, 18].

Divers appareils de mesure sont actuellement disponibles afin d'évaluer le retentissement sur la performance visuelle de la sécheresse oculaire (vidéokératoscopie, aberromètre à double passage…). Une équipe parisienne a récemment évalué dans une série de 40 patients souffrant de sécheresse oculaire et 40 sujets témoins si la mesure objective de l'évolution dans le temps des aberrations de haut degré (à la fois cornéennes et totales) pourrait constituer un nouvel instrument pour apprécier le retentissement fonctionnel et aider à la prise en charge des patients atteints d'œil sec [17]. Les résultats des mesures à l'aide de l'aberromètre KR-1 (Topcon) montrent une variation plus importante des aberrations cornéennes en fonction du temps chez les patients atteints de sécheresse oculaire par rapport aux sujets témoins. Ces aberrations seraient corrélées aux résultats de l'examen clinique objectif et à la symptomatologie recueillie à l'aide de l'*Ocular Surface Disease Index* (OSDI). Les résultats de cette étude apparaissent intéressants et prometteurs, puisqu'une mesure objective et quantitative pourrait être effectuée chez nos patients pour parvenir à une meilleure évaluation de leur atteinte et à une optimisation de leur prise en charge.

Une web conférence entièrement dédiée à la surface oculaire

Une web conférence en direct (*sympolive*) sur la surface oculaire s'est tenue le 11 février dernier réunissant 4 experts de la surface oculaire. Quatre thèmes principaux préalablement choisis par les internautes ont été abordés : Le Pr Baudouin a rappelé les clés pour réussir le diagnostic des pathologies de surface oculaire ; le Dr Doan a présenté deux cas cliniques sur œil sec et chirurgie ; quant au Pr Bremond Guignac, elle a traité le sujet de la rosacée oculaire de l'enfant ; et le Pr Mortemousque a exposé un cas de kératoconjonctivite atopique. Au terme de ces présentations, les praticiens ont répondu en direct aux questions des internautes [19].

Bibliographie

1. Bensoussan L, Blondin C, Baudouin C *et al.* Flow cytometric analysis of HLA-DR, IL-6 and IL-8 expression by conjunctival epithelial cells from patients with prolonged topical antiglaucoma treatments. *J Fr Ophtalmol,* 2003 ; 26 : 782-789.
2. Baudouin C, Labbe A, Liang H *et al.* Preservatives in eyedrops : the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res,* 2010 ; 29 : 312-334.
3. Baudouin C, Renard JP, Nordmann JP *et al.* Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol,* 2012. [Epub ahead of print].

Surface oculaire

4. Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D *et al.* Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea,* 2010 ; 29 : 618-621.
5. Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L *et al.* Risk factors to develop ocular surface disease in treated glaucoma or ocular hypertension patients. *Eur J Ophthalmol,* 2012. [Epub ahead of print].
6. Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L *et al.* Ocular surface disease and glaucoma : how to evaluate impact on quality of life. *J Ocul Pharmacol Ther,* 2012. [Epub ahead of print].
7. Arita R, Itoh K, Maeda S *et al.* Comparison of the long-term effects of various topical antiglaucoma medications on meibomian glands. *Cornea*, 2012 ; 31 : 1229-1234.
8. Agnifili L, Fasanella V, Costagliola C *et al.* In vivo confocal microscopy of meibomian glands in glaucoma. *Br J Ophthalmol,* 2013 ; 97 : 343-349.
9. Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *J Fr Ophtalmol,* 2007 ; 30 : 239-246.
10. Mastropasqua L, Agnifili L, Mastropasqua R *et al.* Conjunctival modifications induced by medical and surgical therapies in patients with glaucoma. *Curr Opin Pharmacol,* 2013 ; 13 : 56-64.
11. Brignole-Baudouin F, Desbenoit N, Hamm G *et al.* A new safety concern for glaucoma treatment demonstrated by mass spectrometry imaging of benzalkonium chloride distribution in the eye, an experimental study in rabbits. *PLoS One,* 2012 ; 7 : e50180.
12. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction : report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 2011 ; 52 : 1930-1937.
13. Geerling G, Tauber J, Baudouin C *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction : report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 2011 ; 52 : 2050-2064.
14. Akyol N, Demir T, Kukner A *et al.* Effects of systemic octreotide, local mytomycine-C and local corticosteroids on wound-healing reaction after glaucoma surgery. *Int Ophthalmol,* 2001 ; 24 : 235-241.
15. Inal V, Kitapcioglu G, Karabulut G *et al.* Evaluation of quality of life in relation to anxiety and depression in primary Sjogren's syndrome. *Mod Rheumatol,* 2010 ; 20 : 588-597.
16. Research in dry eye : report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf,* 2007 ; 5 : 179-193.
17. Denoyer A, Rabut G, Baudouin C. Tear film aberration dynamics and vision-related quality of life in patients with dry eye disease. *Ophthalmology*, 2012 ; 119 : 1811-1818.
18. Liu H, Thibos L, Begley CG *et al.* Measurement of the time course of optical quality and visual deterioration during tear break-up. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 2010 ; 51 : 3318-3326.
19. http://fmcevent.com/monrendezvous-bausch/live.php. 2013

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

HAAG-STREIT FRANCE

Spécialiste en matériel d'ophtalmologie.
De bons produits. Un bon service.

55, rue Paul Girod - 73025 CHAMBERY CEDEX
Tél. 04 79 70 61 70 - Fax 04 79 70 61 71
E-mail : info@haag-streit.fr - Site : www.haag-streit.fr

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Uvéites : quoi de neuf ?

→ A. QUEANT, M. GUEDJ, B. TERRIER
Hôpital Cochin, PARIS.

La prise en charge thérapeutique des uvéites sévères a récemment bénéficié du développement des biothérapies par anti-TNFα. Cette classe d'immunomodulateurs a élargi l'arsenal thérapeutique des formes d'uvéites postérieures graves et réfractaires, se substituant aux immunosuppresseurs conventionnels, ainsi que celui des formes rebelles d'arthrite juvénile idiopathique avec atteinte oculaire chez l'enfant. De même, en alternative aux injections péri- ou intraoculaires de triamcinolone (Kenacort), il existe désormais un nouveau système de délivrance prolongée de dexaméthasone (Ozurdex, Allergan Inc, Irvine, CA), sous forme d'implant biodégradable injectable en intravitréen.

Les corticoïdes oraux : le premier traitement systémique (*fig. 1*)

Les corticoïdes systémiques restent le traitement de référence des uvéites non infectieuses intermédiaires et postérieures chroniques, parfois complétés par des injections péri- et intraoculaires de corticoïdes retards.

Un traitement immunosuppresseur peut y être associé d'emblée (maladie de Behçet, ophtalmie sympathique, birdshot sévère) ou dans un second temps en cas d'échec de la corticothérapie ou à visée d'épargne cortisonée (sarcoïdose, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada par exemple).

Leurs effets secondaires généraux mais aussi ophtalmologiques propres (glaucome cortico-induit, cataracte sous-capsulaire postérieure cortisonée) constituent cependant un frein à leur utilisation dans le traitement des uvéites.

Les biothérapies : des perspectives séduisantes

Nous disposons aujourd'hui de cinq molécules ciblant directement le TNF-α, cytokine pro-inflammatoire majeure : quatre anticorps monoclonaux (infliximab [Remicade], adalimumab [Humira], golimumab [Simponi], certolizumab pegol [Cimzia]) et un récepteur soluble (étanercept [Enbrel]) (***fig. 2***).

L'utilisation de ces molécules justifie la demande d'un bilan préthérapeutique visant à vérifier l'absence d'antécédent de néoplasie solide ou de lymphome, de tuberculose, de pathologie démyélinisante et d'infections bactériennes ou virales évolutives. Ainsi, un bilan biologique standard, des sérologies pour les virus des hépatites et le VIH, la recherche d'anticorps antinucléaires, une radiographie thoracique et des tests de sécrétion d'interféron-α en réponse aux antigènes tuberculeux sont nécessaires avant l'initiation du traitement. Un examen dermatologique à la recherche de lésions cutanées précancéreuses est également indispensable avant la mise sous traitement.

Implant intravitréen à la dexaméthasone

Les injections sous-ténoniennes de triamcinolone (Kenacort) sont préférables à la voie intravitréenne chez le patient phaque car moins inductrices de cataracte. Elles ont également l'avantage d'être sans risque de décollement de rétine, d'endophtalmie (site périoculaire) ou de pseudo-endophtalmie (diffusion de Kenacort en chambre

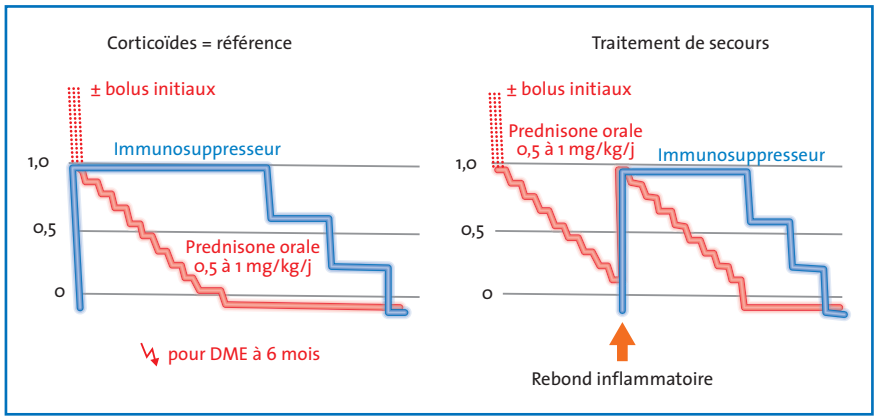


Fig. 1 : Deux stratégies d'association des corticoïdes aux immunosuppresseurs (illustration www.guedj.com).

Uvéites

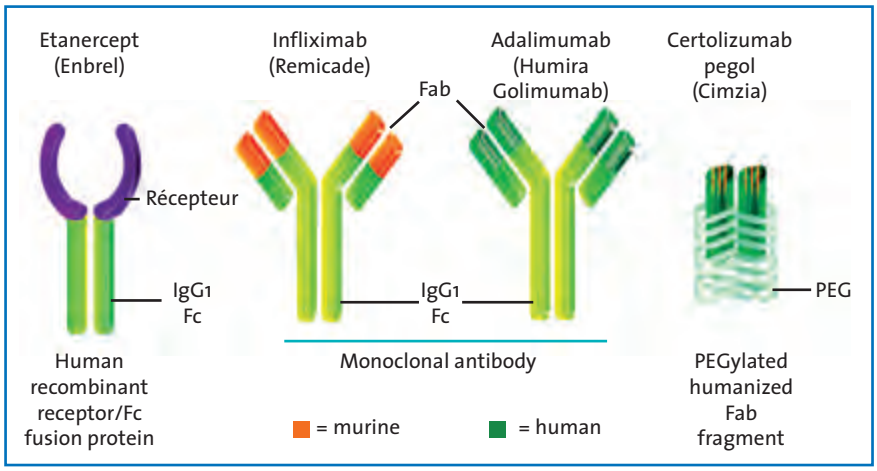


Fig. 2 : Différents types d'anti-TNF-α.

antérieure chez le pseudophaque, responsable de pseudo-hypopion). L'hypertonie oculaire est un effet secondaire habituel de ces injections.

Dans ce contexte (***fig. 3***), l'Ozurdex qui avait déjà prouvé son efficacité comme traitement de l'œdème maculaire secondaire aux occlusions veineuses rétiniennes est également utile pour le traitement de l'œdème maculaire des uvéites intermédiaires et postérieures. L'œdème maculaire conditionne en effet le pronostic visuel des uvéites. Sa chronicisation en dégénérescence maculaire cystoïde peut perdurer malgré un bon contrôle de l'inflammation. L'Ozurdex semble plus efficace sur ces formes dégénératives, au moins au plan anatomique mais avec une récupération fonctionnelle souvent trop modeste.

L'implant est injecté à la pars plana par un applicateur de calibre 22 G à usage unique, comme lors d'une injection intravitréenne classique. Il est recommandé de tunneliser le trajet intrascléral et de décaler la conjonctive comme pour la mise en place d'un trocart de vitrectomie.

Ces implants ont reçu l'AMM en France dans l'indication du traitement de l'œdème maculaire des occlusions veineuses rétiniennes et désormais des uvéites.

Les effets secondaires sont dominés par l'hypertonie oculaire (dans environ un quart des cas), contrôlée par un traitement hypotonisant local seul le plus souvent. L'apparition d'une cataracte semble également favorisée mais reste à être évaluée sur le long terme.

L'Ozurdex peut donc être proposé dans les uvéites intermédiaires et postérieures non infectieuses compliquées d'œdème, voire de dégénérescence maculaire cystoïde. Il faut exclure les patients glaucomateux et les inflammations oculaires en rapport avec une pathologie systémique méritant déjà un traitement général.

Des études sont en cours pour comparer l'efficacité et les effets indésirables de l'Ozurdex à ceux des injections sous-ténoniennes de triamcinolone dans le traitement des œdèmes maculaires inflammatoires.

Pour en savoir plus

Brezin A. Uvéites. *Presse Med*, 2012 ; 41 : 10-20.
Larson T, Nussenblatt RB, Sen HN. Emerging drugs for uveitis. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2011 ; 16 : 309-322.
Arida A, Fragiadaki K, Giavri E *et al.* Anti-TNF agents for Behçet's disease : analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum*, 2011 ; 41 : 61-70.
Sharma SM, Nestel AR, Lee RW *et al.* Clinical review : Anti-TNFalpha therapies in uveitis : perspective on 5 years of clinical experience. *Ocul Immunol Inflamm*, 2009 ; 17 : 403-414.
Hatemi G, Silman A, Bang D *et al.* EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*, 2008 ; 67 : 1656-1662.
Monnet D, Brezin AP. Birdshot chorioretinopathy. *Curr Opin Ophthalmol*, 2006 ; 17 : 545-550.
Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S *et al.* Ozurdex HURON Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*, 2011 ; 129 : 545-553.
Hunter RS, Lobo AM. Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of noninfectious uveitis. *Clin Ophthalmol*, 2011 ; 5 : 1613-1621.

www.mguedj.com, rubriques "Communications – AOP 2012" et "Uvéites".

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

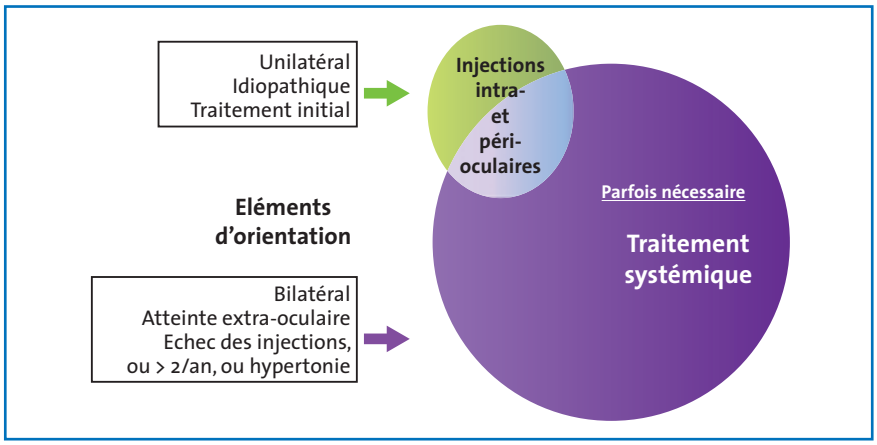


Fig. 3 : Principaux éléments d'orientation entre traitement local et traitement systémique (illustration www.guedj.com).

Nos professions ont besoin d'experts

Les Opticiens Libres, ce sont près de 250 opticiens indépendants, adossés au Groupe All, leader des opticiens 100% indépendants avec 1971 points de vente en France. Ils fonctionnent comme un label, garant d'une optique de qualité.

Les Opticiens Libres sont engagés dans un processus de formation continue et de certification. Ils sont experts en santé visuelle et attentif à leurs clients. Bilan de performance visuelle, prise de mesure scientifique, contrôle qualité, mise en situation d'usage, contactologie, basse vision, vision et enfant, vision et sport, vision et conduite… leurs domaines de compétence couvrent l'ensemble des besoins de leurs clients.

Leurs valeurs ajoutées font la différence
Temps d'écoute des besoins et prise en compte des habitudes de vie, Les Opticiens Libres entretiennent avec leurs clients une relation personnalisée qui leur permet d'offrir le meilleur conseil sur les produits les plus adaptés à chaque cas. En proposant systématiquement 2 devis d'équipement, expliqués en toute transparence, ils réaffirment que l'équilibre innovation, prix et qualité existe. Ils respectent la liberté de choix du client.

Nos métiers sont différents mais nos valeurs sont partagées.
Nous pouvons travailler ensemble.
Retrouvez Les Opticiens Libres proches de votre cabinet sur

www.lesopticienslibres.com

EXPERT SANTE
Les Opticiens Libres®

groupeall

Groupe All, leader des opticiens 100% indépendants

ALLIANCE OPTIQUE RCS LILLE B 344 506 704 - SECAO REV RCS LILLE B 344 151 014 © Groupe All

BAUSCH + LOMB

NOUVELLE LENTILLE PureVision®2 pour Presbytes

Une vision nette dans les situations importantes du quotidien

- **Vision de près et intermédiaire** optimisées sans compromis sur la vision de loin[1]

- **Le confort dès le premier clignement** et tout au long de la journée ComfortMoist™
  - Une solution hydratante dans le blister pour un confort exceptionnel dès la pose
  - Une lentille aux bords fins et arrondis pour un confort prolongé

- **Conçue pour une adaptation prédictible**[1] **et réussie dès le 1er essai**
  - Précision de la puissance délivrée[1]
  - Distribution plus régulière de l'addition et ce, sur toute la gamme de puissances disponibles[1]

NOUVEAU

1. Analyse basée sur l'utilisation d'un capteur de front d'onde – aberromètre Hartmann-Shack – qui permet de dresser une cartographie de la puissance d'une lentille de contact de part et d'autre de son centre. Plus de 6 000 mesures individuelles effectuées sur les 6 mm centraux d'une lentille de contact ont été enregistrées et reportées sous forme d'une courbe qui représente les valeurs de puissance mesurées en fonction de la distance radiale à partir du centre de la lentille. AVRIL 2013. © Bausch & Lomb Incorporated. ® / ™ sont des marques déposées de Bausch & Lomb Incorporated. Les lentilles de contact souples mensuelles PureVision® sont des Dispositifs Médicaux fabriqués par Bausch & Lomb Incorporated USA. Ces Dispositifs Médicaux de classe IIa sont des produits de santé réglementés qui portent le marquage CE0050 dont l'évaluation de conformité a été établie par l'organisme habilité NSAI. Ces lentilles de contact corrigent les amétropies. Pour recommander à vos porteurs une utilisation correcte et sécuritaire des lentilles et leur confirmer la durée de port ainsi que la période de renouvellement, veuillez vérifier les instructions figurant sur la notice mise à disposition. Ces dispositifs médicaux ne sont pas pris en charge par les organismes publics d'assurance maladie, excepté dans les indications suivantes : kératocône, astigmatisme irrégulier, myopie supérieure ou égale à 8 dioptries, aphakie, anisométropie à 3 dioptries non corrigeables par des lunettes, strabisme accommodatif. Identification : 13/04/BAUSCH&LVC/PM/003.

CE 0050

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Contactologie : quoi de neuf ?

→ **M. DELFOUR-MALECAZE**
Service d'Ophtalmologie,
Clinique Saint-Jean du Languedoc,
TOULOUSE.

Toujours plus de confort en lentilles rigides ! Le confort en lentilles ne doit pas être exclusif aux lentilles souples.

Bien sûr, le confort initial à la pose d'une lentille souple est supérieur à celui d'une lentille rigide. Mais les lentilles rigides ont beaucoup évolué. Et bien souvent, elles restent la meilleure solution pour nos patients.

Pour augmenter le confort de nos porteurs, nous disposons de lentilles hybrides, de lentilles rigides de dernière génération, de verres semi-scléraux (diamètres entre 12,5 mm et 15 mm) et de verres scléraux (diamètres > 15 mm).

Les lentilles hybrides : L'Eye Brid

L'*Eye Brid* est l'association d'une LRPG au centre de Ø 8,50 et d'une jupe en hydrogel pour un Ø total de 14,90.

Pour étudier l'image fluo de cette lentille, il ne faut utiliser que de la fluo à larges molécules (*SoftGlo* distribué par LCS). Cette lentille, à renouvellement tous les quatre mois, doit être entretenue uniquement avec une solution multifonction.

>>> Prenons le cas d'une jeune patiente ayant une cornée régulière : Mathilde (11 ans) présente une aphaquie bilatérale associée à une énophtalmie. Sa réfaction lunettes est : OD + 11 -2.75 30°, OG + 12.50 -2.25 170° (***fig. 1***).

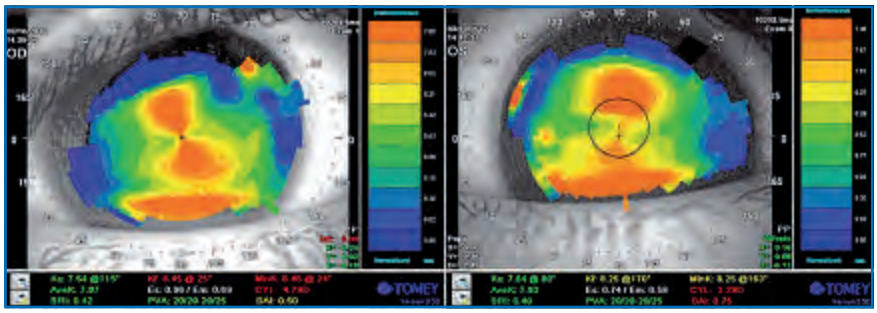


Fig. 1.

De nombreux essais en lentilles rigides ont été réalisés sans succès, car toutes les lentilles étaient décentrées vers le bas.

Nous lui avons conseillé des lentilles *Eye Brid* en rajoutant +0,10 mm à la lentille posée qui donnait la meilleure image fluo (OD + 12.50 R = 7.90, OG + 13.50 R = 8.00).

Elle porte : OD *Eye Brid* + 13 R = 8.00, OG *Eye Brid* + 14 R = 8.10 ODG jupe standard (J0).

Mathilde est très heureuse d'avoir pu se débarrasser de ses lunettes d'aphaque, et ses nouvelles lentilles sont très confortables.

Le seul bémol est le Dk faible de la jupe (Dk = 17), nous attendons avec impatience une jupe en silicone-hydrogel.

>>> Autre cas d'un patient ayant une cornée irrégulière : Ugo (19 ans) a un kératocône unilatéral. Sa réfraction lunettes est : OD -1 -1.50 50° 4/10e faible (***fig. 2***), OG – 0.75 10/10.

Depuis un an, Ugo ne portait qu'une lentille sur son œil gauche (*Biofinity* – 0.75). Il

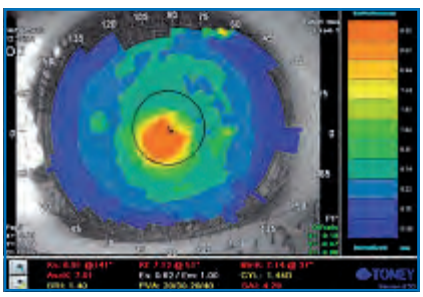


Fig. 2.

Contactologie

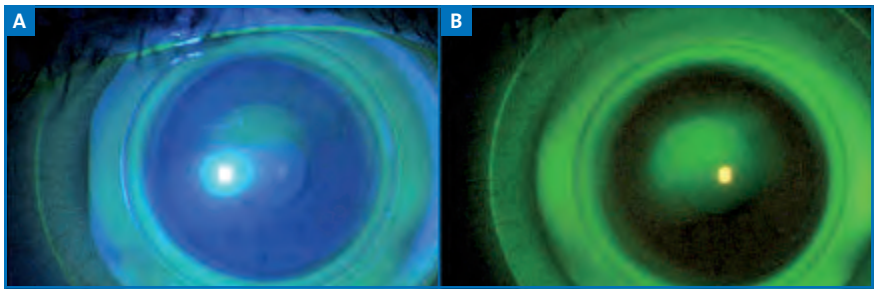


Fig. 3 : Image fluo de l'OD en lumière bleu cobalt **(A)** et avec filtre jaune **(B)**.

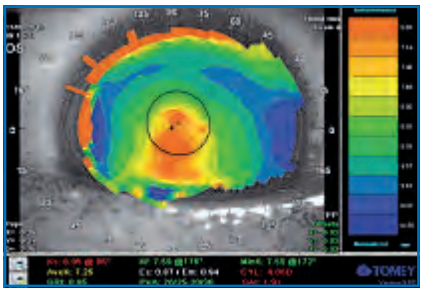


Fig. 4.

préférait ne rien porter à droite, refusant le port d'une lentille rigide et ayant très vite laissé tomber la solution du *Piggyback*.

Nous l'avons équipé sur l'œil droit d'une lentille *Eye Brid Cone* 1.0 : – 2.00 R = 7.00, D = 14.90, jupe (J-1.) pour éviter un bec à la pose.

Il a 10/10e ODG, se sent très confortable et porte tous les jours sa correction sur les deux yeux (***fig. 3***).

Les lentilles rigides de dernière génération

Pour augmenter le confort de nos porteurs, il faut leur proposer des lentilles de dernière génération offrant un meilleur design et une meilleure stabilité. C'est par exemple la RoseK2ACT (plus resserrée dans un quadrant) et la Rose K2 TP (dégagements toriques).

>>> M. C. (42 ans) a un kératocône bilatéral connu depuis de longues années. Il porte des lentilles rigides, mais a toujours senti une gêne au niveau de son œil gauche (***fig. 4***).

Nous lui avons proposé des lentilles Rose K2 sur les deux yeux : OD 1re lentille d'essai -1.75 D = 9.20 R = 7.50 ; OG 1re lentille d'essai -2.25 D = 9.10 R = 7.40 L'image fluo ODG n'était pas satisfaisante au centre : il n'y avait pas de zone d'appui. Nous avons pris un rayon plus plat. L'image fluo en périphérie était satisfaisante : *bon edge lift*.

Les nouvelles lentilles d'essai ont été : OD -1.25 Rose K2, D = 9.20 R = 7.60, mobilité, stabilité et image fluo satisfaisantes ; OG -1.75 Rose K2, D = 9,10 R = 7.50, à l'image fluo, la lentille décolle trop en inférieur (***fig. 5***).

D'où la prescription à gauche d'une lentille Rose K2 ACT grade 3 D = 9.10 R = 7.50 de puissance -1.75. Cette lentille présente un trait repère pour bien visualiser la zone de resserrage devant concorder avec la zone qui "baillait" précédemment.

>>> Mme S. présente un kératocône bilatéral. Elle porte sur l'OD une lentille Menicon Rose K2 R = 6.00 D = 8.70 de puissance -19.25 EL -0.5, mais elle n'est pas aussi confortable qu'au début, la lentille se déplace parfois sur la sclère (***fig. 6***).

Nous notons très peu de dégagements dans le méridien horizontal et beaucoup de fluo dans le méridien vertical ; l'inconfort et les décentrements dont se plaint cette patiente sont sûrement liés à cette image fluo peu homogène laissant apparaître un astigmatisme, au moins périphérique.

Nous demandons alors au laboratoire cette même Rose K2 en dégagements toriques afin d'harmoniser les dégage-

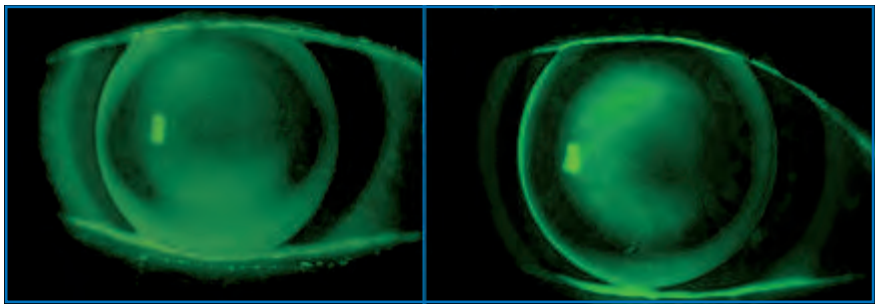


Fig. 5.

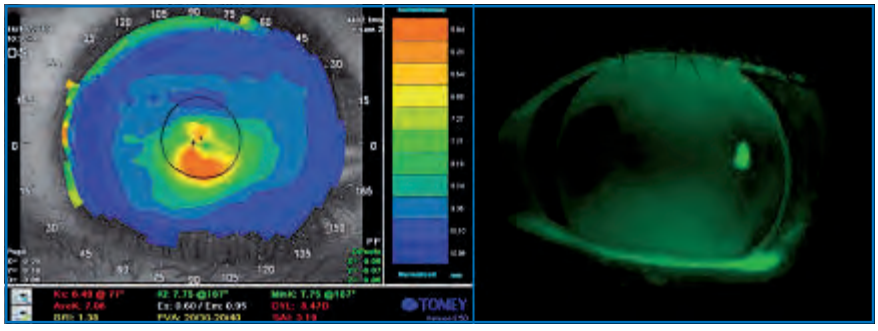


Fig. 6.

Menicon

Miru

1day Menicon Flat Pack

Contactologie

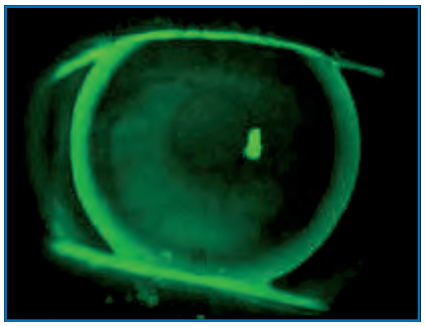


Fig. 7.

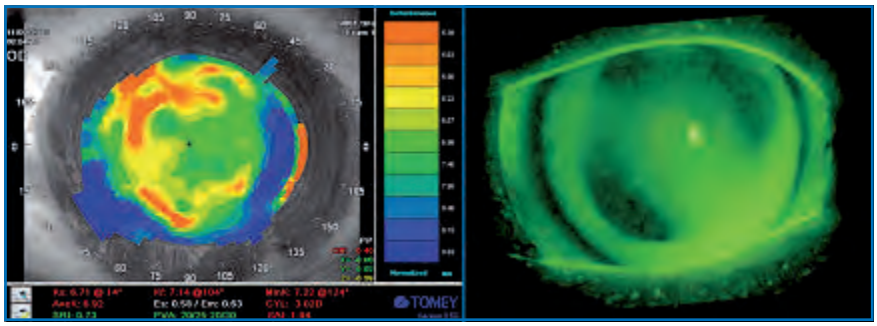


Fig. 8.

ments dans tous les méridiens : Rose K2 6.00 8.70 -19.25 EL -0.5 TP 0.8. TP 0.8 signifie que dans le méridien horizontal les dégagements seront plus ouverts de 0,4 mm et plus resserrés de 0,4 mm dans le méridien vertical (***fig. 7***).

Les verres semi-scléraux et scléraux

1. Le verre semi-scléral : Rose K2 XL

Rose K2 XL est une lentille de grand diamètre (13,60 à 15,60 mm) avec un diamètre standard de 14,60 mm.

>>> M. E. (25 ans) a été opéré de son œil droit il y a six ans d'une kératoplastie perforante suite à un traumatisme oculaire (***fig. 8***).

Plusieurs lentilles rigides ont été essayées, mais sans succès, par manque de confort. Nous lui avons proposé un verre semi-scléral Menicon Rose K2 XL dont le principe d'adaptation consiste à répartir les pressions de la lentille pour ne pas reposer uniquement sur la sclère.

Ce qui est recherché, c'est un très léger contact sur les zones surélevées (zones rouges à la topographie), une zone de moindre fluo environ 1 mm avant le limbe (*landing zone*) et enfin des dégagements (*Edge Lift variables*) en regard de la sclère suffisamment ouverts pour permettre un passage de larmes au clignement. La mobilité est satisfaisante.

Un diamètre 2,6 à 3 mm plus grand que la cornée est également très important pour obtenir un centrage, une mobilité, un passage de larmes et un confort optimaux.

Nous lui avons prescrit sur son OD une Rose K2 XL de puissance -12 dioptries, D = 14.60 R = 6.70, *Edge Lift standard*.

Son acuité est de 10/10e, il porte sa lentille tous les jours car il est très à l'aise avec. La manipulation ne lui pose aucun problème, ni à la pose, ni au retrait.

2. Le verre scléral ICD

Le verre scléral ICD à un diamètre unique de 16,5 mm. Le choix du 1er verre scléral ICD est empirique, sauf si vous disposez d'un d'OCT du segment antérieur. Il faut utiliser le ***tableau I***.

Identify the Corneal Condition	Based on the Corneal Condition, Select the Initial ICD™ Trial Lens With This Sag	Total Sagittal Depth @ 15 mm	Dia.	Power	BC mm	BC Diopter
Flèche cornéenne normale – Formes normales – Kératométries normales – Pathologies de surfaces cornéennes – Post-chirurgie réfractive	1re intention 4 200 µm	3 900 µm 4 000 4 100 4 200 4 300	16,5 16,5 16,5 16,5 16,5	+1,00 Plan -1,00 -2,00 -3,00	8,65 8,04 7,18 6,89 6,49	39.00 42.00 47.00 49.00 52.00
Flèche cornéenne moyenne – Kératocône – Dégénérescence pellucide marginale – Greffes de cornée (faible élévation)	1re intention 4 500 µm	4 400 µm 4 500 4 600 4 700	16,5 16,5 16,5 16,5	-4,00 -5,00 -6,00 -7,00	6,13 6,89 6,03 6,75	55.00 49.00 56.00 50.00
Flèche cornéenne importante – Greffes de cornée (grande flèche)	1re intention 4 800 µm	4 800 µm 4 900	16,5 16,5	-8,00 -9,00	6,49 6,37	52.00 53.00
Flèche cornéenne extrême – Greffes de cornée protubérante ++ – Kératoglobe	1re intention 5 300 µm	5 100 µm 5 300 5 600	16,5 16,5 16,5	-11,00 -13,00 -16,00	6,14 6,03 6,03	55.00 56.00 56.00

Tableau I.

STAND
SFO T15

Myopes, hypermétropes, astigmates, presbytes.

OPHTALMIC HR SILICONE-HYDROGEL

la Haute Résolution disponible
en lentilles journalières

Vu à la Télé

Filtre UV *

Existent aussi en renouvellements mensuels

Contacts et commandes :

Tel : 0800 333 476
Appel gratuit depuis un poste fixe

Technique : 01 49 90 80 98

Ophtalmic CONTACTOLOGIE

Les lentilles de contact Ophtalmic HR 1 day , 1 day toric et 1 day progressive sont des dispositifs médicaux classe IIa – Fabricant Ophtalmic Compagnie – Ces dispositifs médicaux compensent la myopie, l'hypermétropie, l'astigmatisme et la presbytie – Ces dispositifs médicaux sont des produits de santé réglementés qui portent au titre de cette réglementation le marquage CE0473 – Evaluation de conformité établie par l'organisme notifié INTERTEK – Lire attentivement les mentions figurant sur l'emballage du produit pour conseiller au porteur une utilisation correcte et leur confirmer la durée de port et de renouvellement – Ces dispositifs médicaux ne sont pas pris en charge par l'Assurance maladie excepté dans les indications suivantes : kératocône, astigmatisme irrégulier, myopie ≥8d, aphakie, anisométropie à 3d non corrigeable par des lunettes, strabisme accommodatif – OPHHRD-APOPHTA/201303. *Filtre UV classe II FDA- Les lentilles de contact ne peuvent se substituer au port de lunettes avec filtre UV car elles ne recouvrent pas la totalité des tissus oculaires

B

A

Contactologie

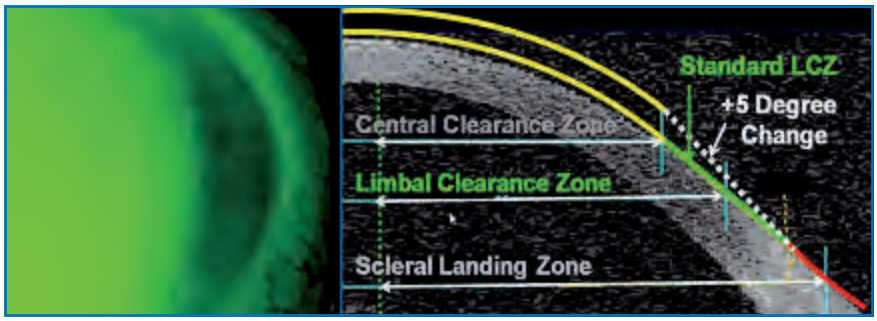


Fig. 9.

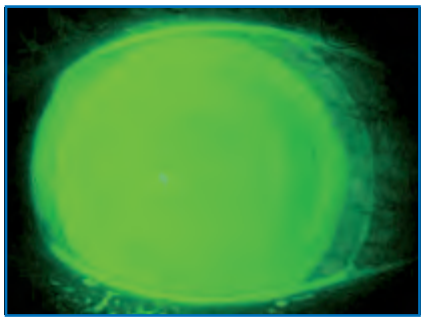


Fig. 10.

>>> Prenons le cas de Mme M. (49 ans), atteinte d'un kératocône bilatéral ayant nécessité une greffe de cornée sur l'œil droit. Le verre scléral choisi en première intention était de 4 500 µm. A la pose, nous avons constaté trop de clairance au centre, ce qui entraînait une mauvaise acuité et, sans point de contact, nous ne savions pas où nous nous situions sur la cornée. Nous avons donc diminué la flèche pour finir par une lentille de 4 300 microns, la clairance était suffisante pour avoir 300 microns. Ensuite, nous avons observé le limbe : il y avait une zone de contact (***fig. 9***).

Nous avons donc commandé auprès du laboratoire la même lentille (4 300 um) avec un LCZ +5° qui entraîne une clairance supplémentaire de 125 microns sur la zone limbique et sur la zone centrale.

Pour finir, l'image au niveau de la sclère était satisfaisante, pas d'appui sur les vaisseaux conjonctivaux, nous avons donc prescrit SLZ 0.

Nous avons commandé une lentille ICD 16.50 -15.50/flèche 4.30/R = 6.49/LCZ +5/SLZ 0 après avoir réalisé une surréfraction donnant la meilleure acuité visuelle en tenant compte de la distance verre/œil pour commander la lentille définitive. Cette patiente a une acuité visuelle de 9/10, alors qu'avec son précédent équipement l'acuité était à 8/10 faible, mais surtout elle est beaucoup plus confortable (pourtant, au départ, elle était assez sceptique) (***fig. 10***).

3. Enfin une autre possibilité

Pour améliorer le confort de vie de certains patients, par exemple des sportifs professionnels, il ne faut pas oublier de leur proposer l'orthokératologie.

C'est le cas de Vivien (23 ans, kayakiste professionnel, ***fig. 11***), n'envisageant pas la chirurgie réfractive dans l'immédiat. Il portait des lentilles jetables journalières, or, en s'entraînant deux fois par jour, le risque lié à l'eau n'était pas négligeable.

Myope de -2.25 ODG, il est particulièrement heureux d'avoir une excellente vision et d'être confortable pendant ses compétitions. Ne porter aucune lentille pendant la journée lui évite la peur de les perdre, il se sent libre.

Il porte la nuit des lentilles Technolens : OD ortho-K Boston XO Aqua 8.81/810

Fig. 11.

Diam 11 F'V + 0.75 EX0.64 Zo 6.50 ; OG ortho-K Boston XO Violet 8.76/8.05 diam 11 F'V + 0.75 EX 0.61 Zo 6.50.

En conclusion

Nous avons à notre disposition de multiples possibilités pour augmenter le confort de nos patients, à nous de les en faire profiter.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Caméra rtx1 d'Imagine Eyes

Imagine Eyes présente à la SFO la caméra rétinienne rtx1, le premier et le seul instrument capable d'imager la rétine à l'échelle cellulaire et microvasculaire. Le rtx1 doit sa résolution inégalée (quelques microns) à l'intégration d'une technologie de rupture, l'optique adaptative. Bien qu'il constitue un progrès majeur pour la détection et le suivi des maladies rétiniennes, le rtx1 offre une utilisation rapide et simple.

Lors des démonstrations sur le stand de SanoTek (F16), les visiteurs pourront visualiser en direct la mosaïque des photorécepteurs à cônes, les capillaires rétiniens, la structure microscopique des artérioles, ainsi que les pores de la lame criblée. L'équipe d'Imagine Eyes ainsi que des utilisateurs du rtx1 présenteront des résultats cliniques obtenus avec une grande variété de pathologies.

N'hésitez pas à contacter Laurent Vabre à lvabre@imagine-eyes.com pour obtenir de plus amples renseignements.

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Chirurgie de la cataracte : quoi de neuf ?

→ T. AMZALLAG
Institut Ophtalmique, SOMAIN.

Comment évoquer l'année 2013 sans évoquer Joseph Colin qui a illuminé de son éternel sourire l'ophtalmologie française ? Il fut, entre autres, président de la SAFIR en 2009. Energétique, énergisant, innovateur, leader, visionnaire, il nous laisse un souvenir marquant et demeurera un exemple d'abnégation et de dévouement à l'ophtalmologie. Nous pensons à sa famille.

En 2013, la chirurgie de la cataracte évolue en France non pas à deux mais à trois vitesses :
– celle, largement majoritaire, de la cataracte standard utilisant un implant monofocal et qui doit inclure en 2013 la correction de l'astigmatisme cornéen préopératoire ;
– la chirurgie premium qui inclut la compensation de la presbytie et de l'astigmatisme éventuel ;
– enfin, la chirurgie assistée par laser femtoseconde, balbutiante, essentiellement associée aux implants premiums, qui peine à démarrer en France en cette période de crise économique, le compteur restant bloqué à deux machines installées depuis un an.

L'ensemble de ces thématiques ainsi que les actualités concernant la chirurgie réfractive et cornéenne seront abordées et détaillées lors de la SAFIR 2013, les 11 et 12 mai 2013 (inscriptions sur http://www.safir.org, gratuite pour les étudiants membres).

Quelques chiffres

En 2011, nous avons opéré en France 704 000 cataractes, en hausse de 4,6 % par rapport à 2010 (source PMSI). 24,36 % d'entre elles ont été opérées dans le secteur public et 75,64 % dans le secteur privé. La plupart des implants utilisés demeurent des monofocaux. Malgré une forte augmentation, les LIO toriques ne représentaient encore que 6,5 % des LIO, les multifocaux 1,5 %. Enfin, les LIO multifocales toriques ne représentent que 0,5 % des implants posés dans notre pays.

En 2012, nous avons opéré en France 718 156 cataractes (source Alcon). 92,4 % des LIO étaient monofocales, 4,1 % étaient des LIO multifocales et multifocales toriques, 3,3 % étaient des LIO monofocales toriques. Pour la même année, au niveau mondial, 21 000 000 de cataractes ont été opérées dont 93,5 % de LIO monofocales, 3,2 % de LIO MF et MF toriques et 3,4 % de LIO toriques.

Entre 2012 et 2017, selon Market Scope, on attend une augmentation de 1,09 % du nombre de cataractes opérées en Europe occidentale contre 3,6 % au niveau mondial.

La majorité des procédures sont réalisées en ambulatoire et sous anesthésie topique.

Femto : femtome

Le laser femtoseconde (***fig. 1***) pour la chirurgie de la cataracte demeure une énigme en 2013. Nous avons maintenant un an de recul dans notre pays et seules deux machines LensX (Alcon) (***fig. 2***) ont été vendues, totalisant un peu plus de 500 procédures. Deux problèmes se posent : existe-t-il un avantage significatif pour le patient ? Existe-t-il un modèle économique en France alors que les honoraires vont être plafonnés, que le copaiement n'est pas autorisé et que le GHS poursuit sa baisse ? L'ensemble de ces incertitudes ainsi que le fait que la publicité ne soit pas autorisée en France expliquent probablement que nous ayons échappé, en première approche, au

Fig. 1 : Lasers femtosecondes Victus (Bausch+Lomb) et LenSar (Topcon).

Cataracte

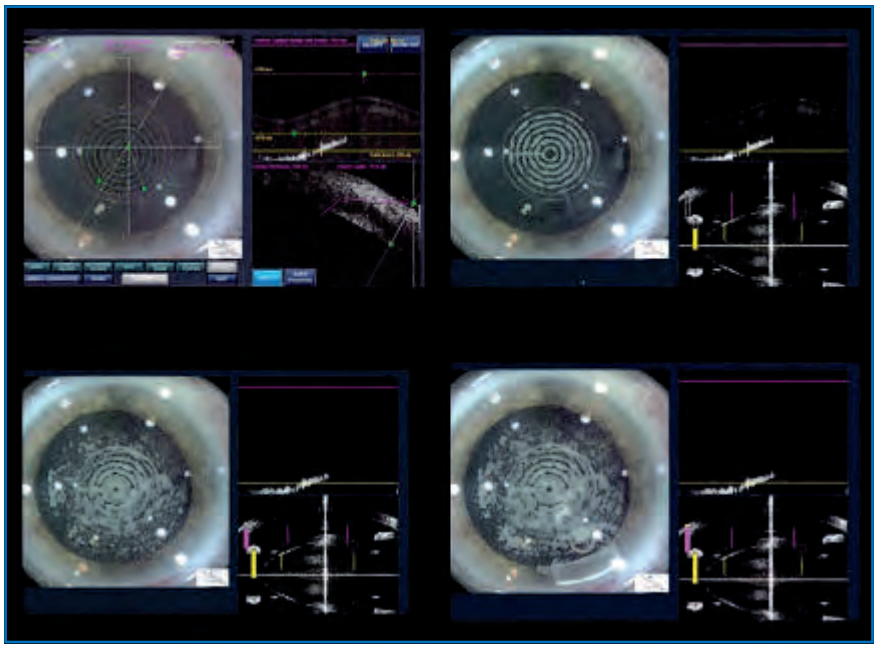


Fig. 2 : Etapes de la procédure laser femtoseconde avec le laser LensX (Alcon).

raz-de-marrée concurrentiel qui a eu lieu dans certains autres pays d'Europe. Au niveau mondial, 250 LensX (Alcon) sont installés, 29 Victus (Bausch+Lomb), 13 Optimedica et 36 LensAr (Topcon).

Les avantages pour le patient

En 2012, Filkorn [1] a comparé de manière prospective les calculs de puissance aux résultats postopératoires des patients ayant bénéficié d'une chirurgie du cristallin assistée par le laser femtoseconde (CCALF) (57 yeux) et par phacoémulsification (57 yeux). A au moins 6 semaines postopératoires, l'erreur absolue moyenne était significativement moindre dans le groupe CCLFS (0.38 ± 0.28 D) par rapport au groupe conventionnel (0.50 ± 0.38 D) (p =.04). Cette différence était supérieure pour les yeux courts (LA < 22,0 mm, 0,43 ± 0,41 vs 0,63 ± 0,48) que pour les longs (LA > 26,0 mm, 0,33 ± 0,24 vs 0,63 ± 0,42). Ils concluent à une meilleure prédictibilité des calculs de puissance avec le laser femtoseconde (LFS), peut-être due à un capsulorhexis plus précis et à une position plus stable de la lentille intraoculaire (LIO).

Lawless [2], sur une série initiale de 61 patients consécutifs ayant reçu une LIO multifocale, ne retrouve pas de différence significative entre le LFS et la technique conventionnelle tant en termes d'équivalent sphérique que d'acuité visuelle. L'équivalent sphérique moyen postopératoire était de -0.01 ± 0.35 D dans le groupe LFS et -0.06 ± 0.30 D dans le groupe conventionnel (p =.492). L'erreur réfractive absolue moyenne était de 0.26 ± 0.25 D dans le groupe LFS et 0.23 ± 0.16 D dans le groupe conventionnel (p =.489). Aucune différence significative n'était retrouvée concernant l'acuité visuelle non corrigée moyenne de loin et de près.

Roberts [3] qui avait publié une très intéressante étude initiale compare ses résultats avec l'expérience et l'amélioration des techniques sur 1 500 cas. Il distingue les 200 premiers cas (groupe 1) des 1 300 suivants (groupe 2). Il observe :
– 4 % de refends capsulaires dans le groupe 1 et 0,31 % dans le groupe 2 ;
– 3,5 % de ruptures capsulaires postérieures dans le groupe 1 et 0,31 % dans le groupe 2 ;
– 2 % de noyau dans le vitré dans le groupe 1 et 0 % dans le groupe 2, (p < 0,001 pour toutes les comparaisons).

Le nombre de tentatives de *docking* (mise en place de l'interface patient sur la cornée du patient) passe de 1,5 à 1,05, l'incidence des contractions pupillaires post-laser passe de 9,5 à 1,23 % et le nombre de tags (attaches résiduelles) capsulaires antérieurs de 10,5 à 1,61 %. Roberts conclut que la sécurité et la qualité des résultats s'améliorent avec l'expérience du chirurgien, l'adaptation des techniques et l'amélioration des machines.

Cependant, la littérature 2012 est assez pauvre et les résultats concernant les avantages des patients, essentiellement en termes de précision réfractive, ne sont pas probants pour le moment. Selon certains utilisateurs français de ces lasers qui ont pu en tester comparativement les modèles (LensX et Victus) [4], la courbe d'apprentissage est importante, les résultats concernant le capsulorhexis inconstants en fonction des machines, la présence d'un technicien indispensable. "Il est trop tôt pour répondre quant à un avantage patient, beaucoup de petites séries ont été publiées avec des conclusions hâtives, les utilisateurs cherchant à justifier leur investissement et les détracteurs cherchant à justifier leur attentisme."

Dans une étude rétrospective menée à Cochin [5] sur 18 patients, aucune différence significative n'a été retrouvée entre le groupe CCALFS et le groupe phacoémulsification. A la question "conseilleriez-vous la CCALFS à vos proches par rapport à la technique conventionnelle ?", 92,85 % des opérés ont répondu non. Trois parce que l'appui est douloureux, un parce que la procédure est lon-

La gamme de LIO TECNIS®:

Des performances et des résultats prouvés.
Une tranquillité d'esprit inestimable.

TECNIS®
GAMME DE LIO

Préchargée | Multifocale torique | Multifocale | Torique | Monofocale

Les informations contenues dans ce document sont destinées aux professionnels de santé. Les implants de la gamme Tecnis® (lentilles intraoculaires de chambre postérieure, monoblocs) sont des dispositifs médicaux de classe IIb. Mandataire : AMO Ireland. Organisme notifié : Dekra N°0344. La notice de chaque produit contient les informations indispensables pour un bon usage du produit. Les instructions qui y figurent doivent être consultées attentivement.

AMO France SAS • Greenside 15 • 750 Avenue de Roumanille • 06410 BIOT • France

TECNIS est une marque déposée par ou sous licence des Laboratoires Abbott, de leurs subdivisions ou de leurs filiales.
©2012 Abbott Medical Optics Inc. 2012.11.26-CT6037-FRN 1212AMOPM023

Abbott
A Promise for Life

Cataracte

gue, un parce que les déplacements sont gênants et dix parce qu'ils ne voient pas de différence.

Il est donc possible qu'il existe un avantage de la CCALFS pour les patients, mais il semble difficile à mettre en évidence en l'état actuel des technologies et des techniques. En revanche, la sécurité des procédures, malgré plusieurs cas de *capsular block syndroms* (éclatement du sac capsulaire par surpression) publiés, semble s'améliorer progressivement.

A la recherche d'un modèle économique

Le second aspect important de la CCALF réside dans sa viabilité économique.

Selon P. Crozafon [6], le surcoût d'une procédure de la CCALF incluant l'acquisition du laser, sa maintenance et le PI (*Interface Patient*) est de 497,5 euros par patient pour 600 cas annuels, 695 euros pour 300 cas et 1 287,50 euros pour 120 cas. Auxquels il faut rajouter un surcoût approximatif de 111,30 euros pour une LIO torique, 375,42 euros pour une LIO multifocale et 565 euros pour une LIO multifocale torique. En l'absence de copaiement (voire même dans l'hypothèse d'un copaiement), il n'existe probablement pas aujourd'hui de modèle économique viable pour les procédures standard monofocales. En revanche, il peut en exister un pour les procédures réfractives incluant un implant premium à condition que les volumes soient suffisants. Il est cependant à parier, considérant l'évolution du marché et l'accroissement de la concurrence, que les prix des machines et ceux des PI évolueront à la baisse dans un futur proche.

"Le laser facilite l'utilisation des implants premiums du fait du gain de précision et les implants premiums facilitent le développement du laser du fait des tarifs qu'ils autorisent" [6].

Le STIC FEMCAT [7]

A l'instigation de Joseph Colin et de l'équipe de Bordeaux va être mise en place une étude destinée à comparer les résultats cliniques de la chirurgie de la cataracte assistée par le LFS (CCALFS) à la phacoémulsification, et à évaluer comment cette technologie innovante peut s'intégrer dans le paysage économique français de santé. Outre le bénéfice patient et les risques, cette étude s'inscrit dans une vision plus large en termes de santé publique pour faire face à l'accroissement du nombre de procédures de cataracte que nous devrions rencontrer dans les années à venir. L'hypothèse de recherche est que le ratio coût/efficacité pourrait être meilleur que celui de la phacoémulsification, malgré un investissement initial supérieur à l'échelle de la société. Il s'agit d'une étude prospective, comparative randomisée, incluant cinq centres et 2 000 patients sur 24 mois.

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation médico-économique du ratio coût/efficacité et l'impact budgétaire de la diffusion de cette technologie. L'objectif secondaire concerne la vision et les complications peropératoires.

Nous attendons avec impatience les résultats de cette étude utile et intelligente, d'autant que la littérature est assez pauvre pour le moment concernant les résultats de la CCALFS.

Précision réfractive : où en sommes-nous ?

Le laser femtoseconde pour le traitement de la cataracte a mis en avant la nécessité et des possibilités d'amélioration de la précision réfractive. La chirurgie du cristallin devient phacoréfractive, d'autant que le site cristallinien est maintenant un site réfractif à part entière dans le cadre de la chirurgie du cristallin non opacifié. La chirurgie de la cataracte constitue également une "opportunité réfractive" qu'il ne faut pas manquer. Chose à peine envisageable, il y a encore quelques années, nous nous surprenons à comparer la précision réfractive de cette chirurgie du cristallin à celle de la chirurgie réfractive cornéenne. Ce d'autant que, pour certaines indications de traitement de la presbytie, les deux sites (cristallinien et cornéen) entrent en concurrence tant au niveau des résultats que de la précision et des prix. Force est de constater que malgré des avancées significatives ces dernières années, la précision réfractive cristallinienne n'égale pas celle des traitements cornéens. Dans le cadre de la chirurgie premium avec ou sans laser, l'erreur réfractive n'est plus perçue comme un aléa mais bien comme une complication. La "promesse laser" accroît les obligations de précision. Reste à démontrer que cette promesse sera tenue.

Les erreurs réfractives proviennent essentiellement de quatre origines :

>>> **Les erreurs de mesures de la longueur axiale et de la kératométrie :** les mesures interférométriques représentent une amélioration majeure. La précision de ces mesures est celle qui a le plus augmenté

>>> **Les formules de calcul et les constantes** demeurent un des principaux facteurs limitants, en particulier pour la prédiction de l'ELP. Même si les meilleures formules sont employées en fonction de la longueur axiale (LA), elles demeurent parfois imprécises pour la prédiction de la position effective de l'implant dans l'œil (*Effective Lens Position*, ELP). Il est généralement admis que pour des LA comprises entre 22,5 et 24,5 (72 % de la population), la plupart des formules modernes dont la SRKT sont performantes. Au-delà de 24,5 mm (20 % de la population), la formule SRKT est plus précise. En dessous de 22,5 mm (8 % de la population), les formules de Holladay et Hoffer-Q sont plus précises.

>>> **La technique chirurgicale qui peut comporter des variables dont celle du capsulorhexis :** un capsulorhexis inadéquat favorise l'imprécision de la position de l'implant tant dans le plan frontal qu'antéropostérieur (facteur de variation de puissance effective). Il faut signaler que la précision du capsulorhexis n'a pas débuté avec le LFS, qu'en revanche il est susceptible de la systématiser et donc de se démocratiser. Cette taille de rhexis influence d'autant plus la précision pour certains dessins d'implants, cependant dans des proportions moindres que les paramètres de mesures préopératoires. Signalons par ailleurs que nous ignorons actuellement les caractéristiques "idéales" du capsulorhexis en fonction des paramètres de la LIO, pour une précision optimale. Mettons à part les implants placés dans le sulcus qui myopisent systématiquement les patients et dans des proportions peu prévisibles.

>>> **Les implants dont le dessin, le matériau et la puissance réelle (qui peut varier) influencent le résultat :** associés aux caractéristiques du capsulorhexis, les paramètres de la LIO affectent l'*Effective Lens Position* (ELP) qui influence notablement la précision du résultat et peut évoluer dans le temps. Il n'est pas certain que les dessins d'implants actuels soient les mieux à même de tirer bénéfice d'un capsulorhexis "idéal".

En 1992, en utilisant des mesures de la longueur axiale par ultrasons, Olsen ventilait les causes d'erreurs réfractives : 54 % longueur axiale, 8 % kératométrie, 38 % ELP. La précision des résultats s'étant notablement accrue ainsi que celle des mesures de la longueur axiale (grâce essentiellement à l'interférométrie), en 2007, en utilisant des mesures interférométriques (IOL Master, Zeiss), il ventilait les causes d'erreurs réfractives : 36 % longueur axiale, 22 % kératométrie, 42 % ELP.

En 2007, Olsen [8], en utilisant la biométrie par interférométrie et des formules optimisées, retrouve une erreur réfractive postopératoire moyenne de 0.43 D contre 0.92 D en 1992. 37,5 % des patients présentent une erreur > 0.50 D et 7,6 % > 1 D.

En 2011, Aristodémou [9] avec les méthodes biométriques les plus avancées et des formules fiables (Hoffer Q, Holladay 1, SRK/T) retrouve sur 8 108 yeux 25 % d'erreurs réfractives > 0.50 D et 5 % > 1 D.

Norrby [10], en analysant les causes d'erreurs réfractives, met en avant la position effective de la LIO dans l'œil (*Effective Lens Position*, ELP) postopératoire : 35 % ; la mesure postopératoire de la réfraction : 27 % ; la mesure préopératoire de la longueur axiale : 17 % ; et le diamètre pupillaire : 8 % (du fait de l'asphéricité). Il considère que la mesure de la profondeur de la chambre antérieure et le vault sont peu prévisibles et qu'il est difficile de réduire l'erreur réfractive moyenne en dessous de 0.4 D.

Olsen [11], en optimisant les algorithmes de prédiction de la profondeur de chambre antérieure (*Anterior Chamber Depth*, ACD), n'obtient qu'une amélioration modeste de la précision réfractive.

Des progrès sont donc à réaliser pour la prédiction de l'ACD et de l'ELP si l'on souhaite améliorer significativement la précision réfractive postopératoire.

Preußner [12] pointe les tolérances des fabricants en termes de puissances réelles des LIO par rapport aux puissances affichées (norme ISO 11979) : P ≤ 15 D ± 0,3 D, 15D < P ≤ 25 D ± 0,4 D, 25 < P ≤ 15 D ± 0,5 D, P > 30 ± 1D.

Enfin, en 2012, Olsen [13] (***fig. 3***) confirme cette problématique de la puissance réelle des LIO implantées en utilisant des méthodes de *ray tracing*. Il mesure la puissance in situ des LIO et retrouve une erreur prédictive moyenne par rapport à la puissance affichée de 0,26 ± 0,65 (-2,4 à + 1,8 D), 12 % > 1 D et 1 % > 2 D.

On voit donc que si l'automatisation du capsulorhexis par le LFS constitue un élément positif, il ne pourra certainement pas résoudre seul le problème de l'erreur réfractive postopératoire qui demeure essentiellement liée aux erreurs de mesure et de calcul.

Le diamètre du capsulorhexis est programmable et constant, mais quelle valeur choisir ?

Un diamètre de 4,5 mm, fréquemment reporté dans la littérature rend plus difficile la fragmentation du noyau mais accroît la stabilité de la LIO, limitant le risque de capture de l'optique par le rhexis ainsi que le *tilt*. Il augmente le

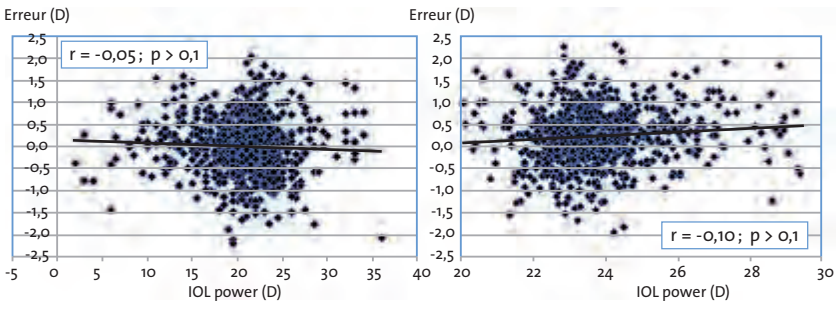


Fig. 3 : Erreurs de puissance d'implant mesurées in situ. D'après [13].

Cataracte

recouvrement de l'optique par le capsulorhexis, contribuant à lutter contre l'opacification de la capsule postérieure (OCP). En revanche, pour les LIO angulées, il rend moins prédictible la position effective de la LIO (*Effective Lens Position*, ELP) indispensable à la précision réfractive postopératoire.

De manière surprenante, Nagy [14], sur une série de 54 capsulorhexis de 4,5 mm, retrouve à une semaine un recouvrement incomplet de l'optique par le capsulorhexis dans 28 % des cas dans le groupe manuel mais surtout dans 11 % dans le groupe FS, en utilisant une LIO acrylique hydrophobe souple 3 pièces angulée de diamètre 6 mm dont le centrage est un des meilleurs possibles.

Un diamètre supérieur (5,2- 5,5 mm) rend la fragmentation plus efficace et sûre mais accroît notablement le risque d'instabilité de la LIO et de *tilt*. Par ailleurs, le recouvrement de l'optique par le capsulorhexis sur 360 ° est peu probable pour la plupart des designs, rendant la lutte contre l'OCP aléatoire.

Le diamètre du capsulorhexis est fixe et dépend généralement de celui de la LIO mais sa proportion par rapport à celui du sac varie, rendant les phénomènes de cicatrisation sacculaire encore peu prévisibles.

Le LFS permet un excellent centrage du capsulorhexis, mais par rapport à quoi ? Dans la plupart des études, le capsulorhexis est centré sur la pupille, comme c'est le cas pour les capsulorhexis manuels. Or la quasi-totalité des LIO se centrent sur l'équateur, d'où un décalage possible entre l'optique et le capsulorhexis, quel que soit le design de la LIO. En revanche, il est possible qu'avec le LFS, le capsulorhexis se centre sur le limbe, ce qui pourrait offrir des possibilités pour le futur.

L'automatisation partielle du capsulorhexis n'engendrera qu'une amélioration minime de la précision réfractive qui dépend de nombreux autres paramètres. Ce n'est qu'en intervenant sur tous les paramètres pré- et peropératoires que nous pourrons nous approcher de la précision réfractive de la chirurgie cornéenne dont nous sommes actuellement éloignés. L'automatisation du capsulorhexis, bien qu'utile, ne représente isolément qu'un apport minime.

L'astigmatisme cornéen : il faut en finir

Il est temps d'en finir avec l'astigmatisme cornéen préopératoire ! Parce que l'astigmatisme résiduel représente une gêne fonctionnelle pour le patient (***fig. 4***), qu'il génère des coûts supplémentaires de correction optique et que celle-ci corrige moins bien l'astigmatisme qu'une correction intraoculaire et réduit le champ visuel. Par ailleurs, nous disposons enfin en 2013 d'une gamme d'implants toriques performants, pouvant être positionnés précisément et suffisamment stables dans le temps après l'intervention.

L'amélioration de la précision réfractive essentiellement liée à l'amélioration des mesures préopératoires et des dessins d'implants nous a sensibilisés à la qualité du résultat réfractif postopératoire. La réduction de la taille des incisions devenues proches de la neutralité en termes d'astigmatisme chirurgicalement induit nous incite à prendre en charge les défauts résiduels. Les implants asphériques vont dans ce sens et se sont imposés, car ils ne nécessitent aucune mesure spécifique de notre part pour le moment. Les implants toriques constituent l'aboutissement logique et évident de ces évolutions récentes.

Qu'est-ce donc qui explique que seulement 3 à 4 % des LIO implantées soient toriques alors que 40 % des opérés présentent un astigmatisme cornéen préopératoire > 1 D, et parfois plus dans certaines populations [15] ? Une des raisons est la sous-estimation de l'organisation et de la technique nécessaire à l'obtention

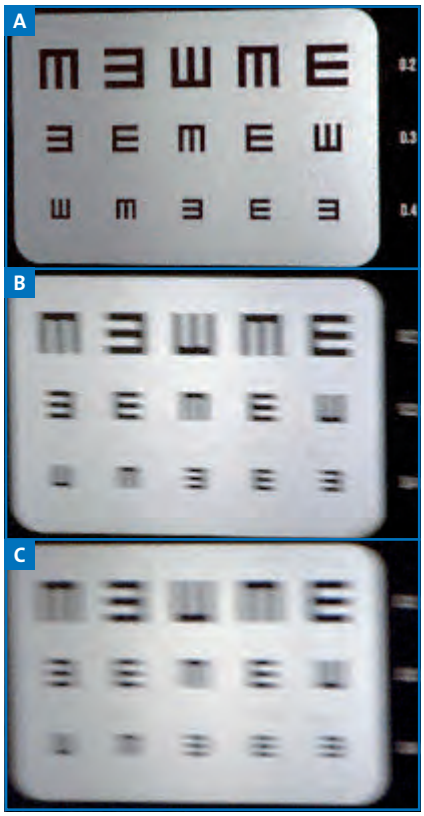


Fig. 4 : Impact visuel de l'astigmatisme résiduel. **A :** sans astigmatisme. **B :** astigmatisme 1.0 D. **C :** astigmatisme 2.0 D.

d'un bon résultat. Certes, l'utilisation d'implants toriques est simple dans son principe mais l'obtention d'un résultat constamment précis nécessite une rigueur à toutes les étapes. Les efforts techniques et logistiques nécessaires ne peuvent être consentis que par une forte motivation du chirurgien. Celle-ci est parfaitement justifiée par la qualité des résultats obtenus, la satisfaction des patients et le peu de contre-indications ou de surprises postopératoires, comme on peut en rencontrer parfois avec les LIO multifocales. La correction systématique des astigmatismes cornéens préopératoire à partir d'une certaine valeur (1 D pour certains, surtout s'ils sont obliques, ≥ 1,5 D, en ce qui me concerne) se doit de devenir la règle en 2013 et comporte une valeur ajoutée à la chirurgie de la cataracte. 94 % des patients disent se passer

de lunettes en vision de loin dans les cas d'implantation torique bilatérale.

1. En consultation

L'organisation du cabinet ne doit pas forcément être bouleversée, mais elle doit comporter de quelque manière que ce soit :

>>> **La mesure et le repérage des valeurs d'astigmatisme concernées par le chirurgien ou son assistante :** la sélection du patient est relativement aisée, une fois exclues les contre-indications qui sont rares en pratique. Chacun fixera le seuil de correction en sachant que les premiers cas bénéficient plus volontiers aux astigmatismes plus importants qui sont toujours plus demandeurs spontanément et plus satisfaits de leurs résultats. Avec la pratique et la confiance, les valeurs diminuent rapidement.

>>> **La réalisation de kératométries et d'une topographie cornéenne :** ces mesures sont grandement facilitées par les nouvelles technologies de type Aladdin (***fig. 5***) (Topcon), qui réalisent simultanément mesure interférométrique de longueur axiale, kératométrie, topographie cornéenne et calcul d'implant torique avec tous les modèles les plus répandus (***fig. 6***). Elles permettent un gain de temps, d'efficacité, de fiabilité et de sécurité. Nous avons réalisé une série préliminaire avec Aladdin qui retrouve

Fig. 5 : Biomètre, topographe Aladdin.

		Aladdin	Zeiss IOL Master	Lenstar LS 900	Al-Scan
Measurements	Axial length	15-38 mm	14-38 mm	14-32 mm	14-40 mm
	Corneal Radii-keratometry	3,3-37,5 mm	5-10 mm	5-10,5 mm	5-13 mm
	ACD	1,5-5,5 mm	1,5-6,5 mm	1,5-5,5 mm	1,5-6,5 mm
	White to white	6-18 mm	8-16 mm	7-16 mm	7-14 mm
	Corneal Thickness (CT)			300-800 µm	250-1300 µm
	Lens Thickness			0,5-6,5 mm	
	Pupillometry	0,5-10 mm		2-13 mm	1-10 mm
	Display scale	0,01 mm	0,01 mm	0,01 mm	0,01 mm
Formulas		SRK II, SRK/T, Holladay 1, Hoffer-Q, Haigis, Camellin-Calossi	SRK II, SRK/T, Holladay 1 et 2, Hoffer-Q, Haigis	SRK II, SRK/T, Holladay 1, Hoffer-Q, Haigis	SRK, SRK II, SRK/T, Binkhorst, Holladay, Hoffer-Q, Haigis, Camellin-Calossi
Ohter features	Corneal Map	✓	✗	✗	✗
	Zerinke analysis	✓	✗	✗	✗
	Dynamic pupillometry	✓	✗	✗	✗
	Static pupillometry in different light conditions	Yes, images sequences Controlled condition	✗	Single image ambient light	Single image
Technique	AL	Michelson interferometer	Laser Doppler interferometer	Laser Doppler interferometer	Laser Doppler interferometer
	Keratometry	Placido disk	Led patterns	Mire rings	Mire rings
	ACD	Slit lamp (horizontal segment image)	Slit lamp	Interferometer	Scheimpflug image horizontal segment

Fig. 6 : Comparaison des biomètres interféromètres.

Cataracte

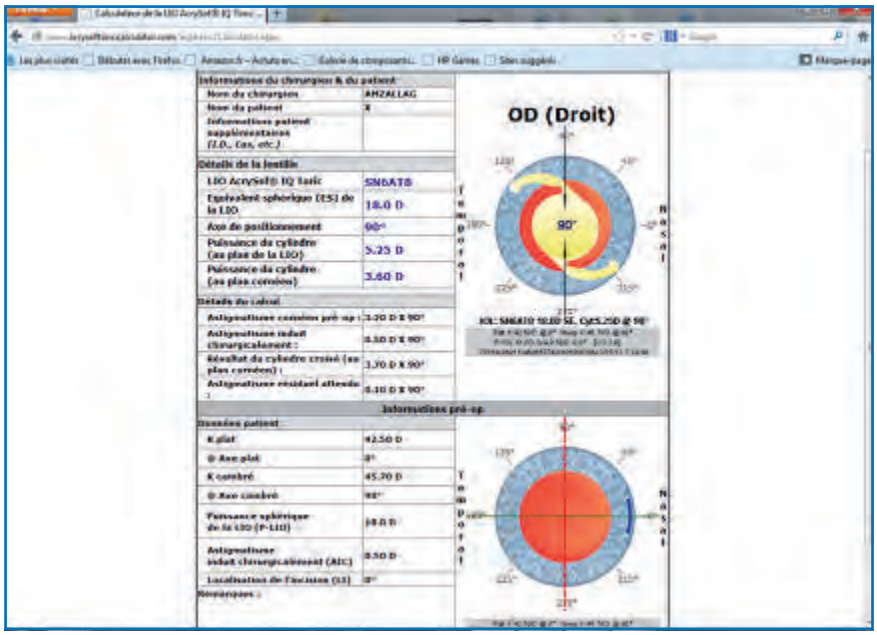


Fig. 7 : Calculateur d'implant torique (Alcon).

des résultats très fiables comparés aux meilleures technologies existantes. Ils seront à confirmer sur de plus grands échantillons et les constantes A vérifiées en fonction des formules de calcul.

>>> **L'information spécifique au patient concernant la correction de l'astigmatisme :** en cela, la fiche rédigée par la SAFIR et la SFO est très utile et suffisante (http://www.safir.org/index.php/Sample-Data-Articles/fiches-safir.html).

>>> **L'information concernant le surcoût qui est modéré comparé à celui d'une correction optique de l'astigmatisme :** pour la plupart des modèles disponibles, le surcoût avoisine 75 euros avec une tendance globale à la diminution des prix. Un devis écrit devra être remis et signé par le patient.

>>> **Le calcul et la commande de l'implant** (***fig. 7***) : pour ceux qui ne disposent pas de calculateurs intégrés, différents calculateurs très faciles d'utilisation sont disponibles sur Internet. L'implant est généralement commandé en double pour assurer la sécurité du geste en cas de dommage au premier implant (***fig. 8***).

Une fois le circuit en place, la perte de temps diminue rapidement jusqu'à devenir peu significative. Le bénéfice patient est significatif quant à lui.

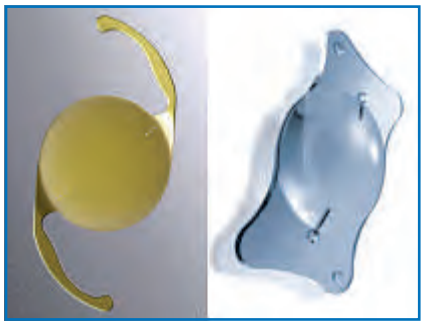


Fig. 8 : Implants toriques acrylique hydrophobe Alcon, acrylique hydrophile Zeiss.

2. Au bloc opératoire

>>> **Le marquage de l'axe :** le marquage constitue une étape importante et doit être le plus précis possible. Il en existe de toutes sortes. Le système le plus précis concernant la déviation de l'axe est le système pendulaire. Le plus précis concernant l'alignement vertical est le système à aplanation monté sur lampe à fente. Le système à bulle est moins performant [16].

>>> **Le positionnement de la LIO sur l'axe d'astigmatisme** (***fig. 9***) **:** si le mar-

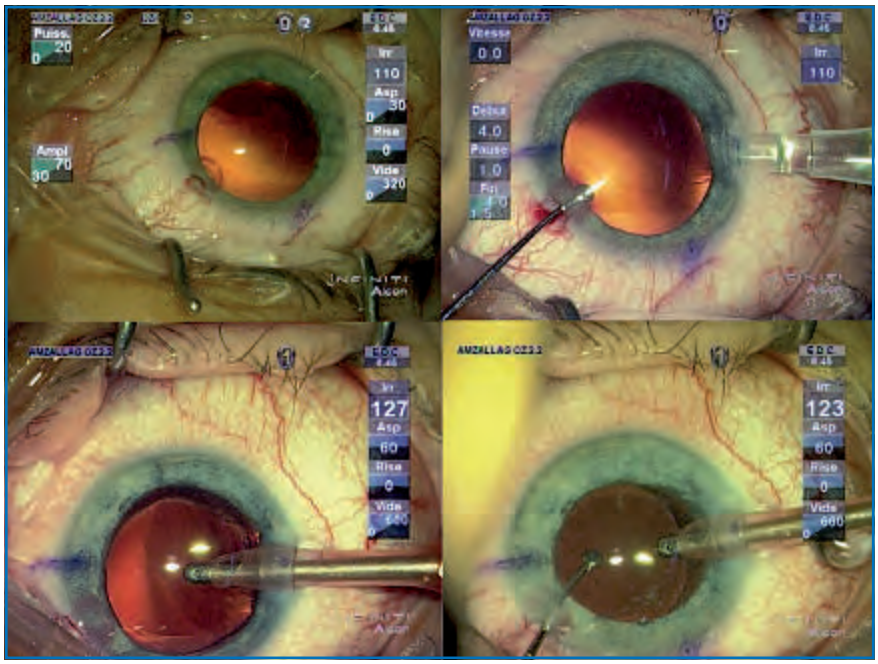


Fig. 9 : Etapes du positionnement d'une LIO torique sur son axe définitif.

SFO STAND P10

PhysIOL®

TORIQUE

ANKORIS

TRIFOCAL

FINEVISION

PodEye

HYDROPHOBE

PhysIOL France • 12, rue Louis Courtois de Viçose • Portes Sud Bât 3 • 31100 Toulouse
Tél: 33 (0) 820 839 223 • Fax: 33 (0) 562 162 779 • info@physiolfrance.fr • www.physiol.eu

Cataracte

quage est convenable, le positionnement est relativement aisé. Le capsulorhexis ne doit pas être trop grand pour assurer la stabilité de l'implant. Il faut prêter attention à quelques points :

> Prépositionner l'axe de la LIO 20 à 30 ° avant la position définitive, dans le sens horaire.

> Retirer toute la substance viscoélastique devant et derrière la LIO.

> Assurer l'étanchéité de l'incision pour éviter l'effacement de chambre antérieure.

> A l'aide d'un manipulateur, s'approcher très progressivement de la position définitive avec une chambre antérieure conformée par l'irrigation.

> Positionner correctement le microscope au-dessus de la LIO pour éviter les erreurs de parallaxe.

Presbytie : la bataille des intermédiaires

On essaie toujours de lever les obstacles séparant les 4 % de LIO multifocales posées de 100 % de presbytes post-opératoires après chirurgie du cristallin. Nous butons toujours sur la gestion des rares patients insatisfaits qui nécessitent beaucoup de temps et d'attention. Par ailleurs, malgré une sélection rigoureuse des patients, le respect des contre-indications et une information pertinente, les quelque 20/20 *unhappy* continuent à nous freiner.

L'année 2012 a été marquée par l'arrivée de plusieurs implants multifocaux favorisant la vision intermédiaire et de loin par rapport à la vison de près. Ils viennent compléter l'arsenal des possibilités. Ils sont destinés aux patients dont les activités sont prédominantes de loin, qui souhaitent une meilleure vision intermédiaire, et pour lesquels on veut limiter les effets secondaires de la multifocalité (diminution de la vision des contrastes, halos, éblouissements).

L'implant Restor 2.5 (Alcon) (***fig. 10***) comporte une addition de 2.5 (+ 2 au plan des lunettes), 7 marches diffractives sur une zone de 0,938 mm. L'énergie lumineuse est répartie à 69,4 % de loin et 18 % de près.

L'implant Lentis Comfort (Topcon) (***fig. 11***) avec son addition de +1.5 est uniquement destiné à la vision de près et intermédiaire. Son prix est assez proche de celui d'une LIO monofocale. Une correction de près est nécessaire.

LIO préchargées : 2013, l'apogée, enfin

Le préchargement représente la forme ultime de l'injection des lentilles intraoculaires (LIO) actuelles dans la mesure où elle permet un gain de temps de fiabilité et de sécurité du fait de l'absence de manipulation de l'implant par le chirurgien. L'année 2012 a vu l'arrivée simultanée d'un grand nombre d'injecteurs préchargés, en particulier destinés à des LIO faites d'acrylique hydrophobe. Il s'agit là d'un tournant marquant.

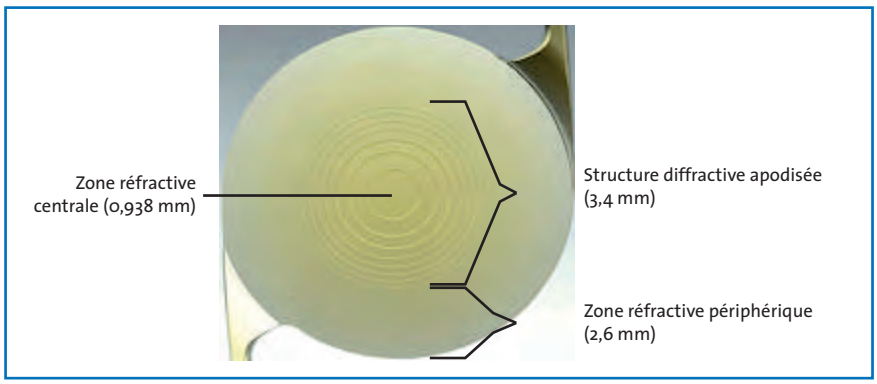


Fig. 10 : Implant multifocal vision intermédiaire Restor + 2,5 (Alcon).

Fig. 11 : Implant multifocal vision intermédiaire Lentis comfort + 1.5 (Topcon).

Les implants préchargés n'avaient manifestement pas la place qu'ils devaient avoir, et ce pour plusieurs raisons :

1. Les aspects économiques : ils constituent un surcoût pour les compagnies aussi bien pour leur développement que pour leur commercialisation par rapport aux injecteurs existants.

2. Les brevets concernant les injecteurs : ils empêchent d'associer les meilleures idées sur un même produit.

3. La fiabilité mécanique lors du pliage et de l'injection de la lentille intraoculaire (LIO) a beaucoup progressé mais **l'utilisation de pièces plastiques et le stockage simultané de la lentille et de l'injecteur** rendent beaucoup plus délicat l'obtention d'une reproductibilité constante. Du point de vue mécanique, on peut distinguer deux types d'injecteurs :

>>> ***Les premiers plient et poussent l'implant en une seule étape :*** Acrysert C, Alcon ; iTec, AMO EYE Cee NZ1, Cromapharma ; Micro 123, Physiol ;

Genium, LCA. Ils ont en général un chargement à plat, un poussoir rigide, et sont bien adaptés aux implants avec des anses en C. Ils sont toutefois limités à des incisions au minimum de l'ordre de 2,2 mm.

>>> ***Les seconds nécessitent une étape de pliage préalable à l'action de pousser :*** Isert, Hoya ; Bluemixs, Zeiss ; Accuject PRO, Medicel ; Artis PL, Cristalens. Le chargement est en général latéral (sauf Isert), le poussoir a une extrémité souple et ils sont bien adaptés aux implants quatre anses. Ils autorisent des tailles d'incisions légèrement inférieures.

4. La capacité de glissement des cartouches constitue un enjeu majeur de l'injection et plus particulièrement en ce qui concerne le préchargement et la micro-incision. Il existe trois principales possibilités :

>>> La première et la plus répandue consiste à inclure dans le polypropylène de la cartouche **un agent glissant** (*blooming agent*), fréquemment l'acide pationique, qui apparaîtra à la surface de la cartouche après stérilisation. Ces cartouches sont habituellement stérilisées à l'oxyde d'éthylène, mais si elles sont associées à des LIO faites de matériaux acryliques hydrophiles, elles doivent l'être à la vapeur comme la LIO. Il existe alors un risque de relargage de monomères glycérides ou d'agent glissant dans le liquide de conservation susceptibles d'être captés (et conservés) par le matériau hydrophile. Leur responsabilité a été évoquée dans la survenue de TASS syndromes après utilisation de certains injecteurs préchargés destinés à des LIO faites d'acryliques hydrophiles.

>>> La seconde possibilité de plus en plus utilisée consiste en **un traitement de surface** (*coating*) tel le polyvynile pyrolidone (PVP) qui peut être hydrophile ou hydrophobe.

>>> La troisième possibilité est l'emploi d'**une technologie plasma** modifiant les propriétés de surface du matériau. L'amélioration des capacités de glissement permet de limiter les contraintes mécaniques sur les pistons, d'améliorer la sécurité et la facilité d'injection pour le chirurgien, et enfin de réduire la taille d'incision.

5. La sécurité microbiologique doit être assurée lors de l'utilisation des injecteurs préchargés comme pour toute procédure. Des TASS syndromes ont été rapportés principalement avec des LIO faites de matériaux acryliques hydrophiles, mais également (plus rarement) acryliques hydrophobes. La plupart des produits n'ont jamais été associés à des TASS syndromes. La difficulté vient de la complexité des mécanismes en cause.

6. Réduire la taille d'incision constituait jusque récemment un des facteurs limitants majeurs à la généralisation des injecteurs préchargés dans la mesure où la taille d'incision de référence en chirurgie de la cataracte est aujourd'hui comprise entre 1,8 et 2,2 mm, plus proche de 2,2 mm. Or, jusqu'il y a peu, les injecteurs préchargés n'étaient pas compatibles avec de telles valeurs, mais plus proches de 3 mm. Cela a beaucoup évolué, d'abord pour les LIO faites de matériaux acryliques hydrophiles (structurellement plus déformables), puis pour celles faites d'acryliques hydrophobes [17-18]. Pour appréhender cette problématique, il faut considérer que le diamètre interne du tunnel d'injection doit être de 1,6 mm pour une incision de 2,2 mm, de 1,25 mm pour une incision de 1,8 mm et de moins de 1 mm pour une incision de 1,4 mm, alors que le diamètre optique de la plupart des LIO est de 6 mm [19]. Cela laisse imaginer les contraintes mécaniques s'exerçant sur les parois du tunnel d'injection lors du passage de l'implant. Les valeurs au niveau du biseau peuvent atteindre 15 newtons. La cornée est un tissu peu élastique et on considère que la déformation qui lui est imposée ne doit pas dépasser 15 % si l'on souhaite éviter un étirement irréversible générateur d'instabilité (étanchéité, astigmatisme induit). Il est toujours préférable d'agrandir une incision que de la traumatiser. En cas de rupture du tunnel d'injection, un stress est immédiatement transmis à l'incision et à la LIO.

De nombreuses améliorations ont récemment été apportées aux injecteurs préchargés afin d'accroître la sécurité microbiologique, la fiabilité mécanique et la performance en termes de taille d'incision, ce qui explique le phénomène d'accélération auquel nous assistons en 2013. Le nombre de produits commercialisés s'accompagne d'un accroissement significatif du nombre d'injections préchargées en France, pays européen en pointe dans ce domaine.

Les injecteurs destinés à des LIO faites d'acryliques hydrophobes (***fig. 12***) posant moins de problèmes de sécurité microbiologique du fait (entre autres) de la stérilisation concomitante de l'injecteur et de la LIO par l'oxyde d'éthylène, le principal challenge a consisté à réduire la taille de l'incision alors que le matériau d'implant est beaucoup moins déformable que l'acrylique hydrophile, tout en conservant une bonne fiabilité. Pour certains, on a fait plier la LIO

Fig. 12 : Injecteurs préchargés acryliques hydrophobes (AMO, Alcon, Hoya).

Cataracte

par le chirurgien et non par le piston (Isert 250, Hoya ; Artis PL, Cristalens), contournant ainsi un important problème mécanique. Pour d'autres, on est intervenu sur plusieurs points simultanément pour améliorer la performance et la reproductibilité (Acrysert C, Alcon). Certains injecteurs préchargés (Accuject, Medicel) ont été conçus pour injecter aussi bien des LIO faites d'acryliques hydrophiles qu'hydrophobes. Ce produit utilise le principe de la visco-injection et comprend un embout de piston déformable en silicone. La chambre de chargement munie d'ailettes de fermeture est suffisamment volumineuse pour accueillir différents dessins d'implant. Son tunnel d'injection est suffisamment résistant pour la plupart des implants, bien que parfois limité pour les acryliques hydrophobes. Dans sa version hydrophile, la chambre de chargement contenant l'implant est conservée dans un conteneur humide séparé, le tunnel d'injection et le corps sont secs. Dans sa version acrylique hydrophobe, l'ensemble est en milieu sec. L'injecteur préchargé MDJ quant à lui comprend un appendice destiné à plier les LIO hydrophobes ou hydrophiles dans la chambre de chargement grâce à la force du chirurgien, puis est retiré avant l'injection.

Concernant les injecteurs préchargés destinés à des LIO faites d'acryliques hydrophiles (***fig. 13***), les améliorations sont de nature diverse :
– Changement des matériaux de cartouches avec introduction de nouveaux matériaux comme le polyimide.
– Limitation des éléments en milieu humide, en particulier le tunnel d'injection et pour certains modèles le corps de l'injecteur.
– Optimisation des liquides de conservation et modification des conteneurs.
– Modification des agents glissants en privilégiant les traitements de surface ou les plasmas par rapport au *blooming agents*.
– Enfin, modification des modes de stérilisation.

Fig. 13 : Injecteurs préchargés acryliques hydrophiles (LCA, Zeiss).

La plupart des modèles sont devenus compatibles avec la micro-incision du fait d'innovations réelles.

Les injecteurs préchargés constituent une avancée importante pour une injection sûre et rapide des lentilles intraoculaires. Les tailles d'incisions possibles rejoignent celles des injecteurs non préchargés. Même s'il demeure quelques écueils à leur généralisation, l'année 2013 constitue indéniablement un virage dans l'évolution de l'injection préchargée par l'accroissement brutal du nombre et de la qualité des produits proposés.

Motorisation des injections : l'avènement

Les injecteurs préchargés permettent une automatisation partielle de l'injection, accroissant la fiabilité et la reproductibilité. Reste à prendre en charge le contrôle de l'injection, c'est-à-dire la vitesse d'avancée du piston. En effet, le chirurgien accumule une quantité importante d'énergie dans l'injecteur lors du pliage, puis du passage de la chambre de chargement dans le tunnel d'injection, puis dans la chambre antérieure. Cela d'autant qu'il utilise une technique à la berge générant des contre-pressions supplémentaires ou un injecteur à piston monomanuel dont le contrôle est beaucoup plus aléatoire que pour les pistons à vis. Enfin, les LIO en matériaux acryliques hydrophobes, d'autant qu'ils sont de forte puissance, moins déformables et générant plus de friction sur les parois des injecteurs, contribuent également à augmenter le stress mécanique. Dans certains cas, la pression au niveau du biseau peut s'élever à 15 newtons avant de s'effondrer lors de la libération de la LIO. Quelles peuvent être les conséquences de cette absence de contrôle ? Dans certains cas, la LIO peut être injectée à l'extérieur de l'œil, car la vitesse est inadéquate. Dans d'autre cas, l'implant peut partir comme une fléchette dans la chambre antérieure, créant des dommages plus ou moins sévères.

La solution INTREPID Autosert, Alcon (***fig. 14***), consiste en une motorisation de l'injection permettant une vitesse constante (et préréglée) de l'avancée du piston quelle que soit la contre-pression. L'énergie électrique alimente une vis sans fin qui fait avancer le piston de manière constante. De cette manière, le contrôle de l'avancée de la LIO est total

Fig. 14 : Injecteur motorisé Autosert (Alcon).

jusqu'à la libération de la LIO dans la chambre antérieure. La cartouche contenant la LIO est mise en place dans le logement prévu à cet effet. Il s'agit du même injecteur que celui du Monarch III, mais il est motorisé et monomanuel. La prise en main est donc très rapide.

L'écran de contrôle est celui du phacoémulsificateur Infiniti (Alcon). L'application Autosert est mise en place et sélectionnée. Trois paramètres simples sont choisis :
– la vitesse initiale du piston qui va avancer la LIO en position de préinjection exprimée en mm/sec ;
– le temps de pause destiné à laisser au matériau de la LIO le temps de se déformer avant l'injection (d'autant que la température du bloc opératoire est souvent proche de la température de transition du matériau Acrysof) ;
– la vitesse finale d'injection, quelle que soit la technique.

Les points positifs de ce système sont :
– Sa facilité d'utilisation pour le chirurgien et son équipe. Même si les premières procédures peuvent être réalisées à vitesse lente (2-3 mm/sec), la prise en main est très rapide (3-5 cas).
– La même cartouche D que pour le Monarch III.
– La mise en position automatique de préinjection (vitesse réglable et fixe).
– La pause avant injection de durée réglable.
– Le contrôle complet de la vitesse : l'injection se fait à la pédale (**linéaire et réglable**). Dès que l'on quitte la pédale, le système s'arrête.
– La seconde main libre pour stabiliser le globe et positionner la LIO dans le même temps. Cela est particulièrement utile pour les injections bimanuelles à la berge, surtout pour les fortes puissances.
La technique est manifestement facilitée et sécurisée par rapport à une injection mécanique à l'aide d'un injecteur à vis. La vitesse constante d'injection évite le blocage de la LIO dans l'incision.

En 2012, Allen [20] et Ouchi [21] démontrent une meilleure préservation des incisions par rapport à un injecteur mécanique. Il retrouve également un stretch significativement moindre lors de l'utilisation d'une vitesse finale rapide.

Comme chaque année, je souhaite remercier les professionnels qui ont apporté (consciemment ou pas) leur expertise à mes réflexions : J. Pynson, P. Crozafon, M. Dereydèle, A. Vétillard, S. Corsia, J.M. Heussner, E. Moreau, D. Nogier, B. Champeix, P. Vincent.

Bibliographie

1. Filkorn T, Kovacs I, Takacs A *et al.* Comparison of IOL power calculation and refractive outcome after laser refractive cataract surgery with a femtosecond laser versus conventional phacoemulsification. *J Refract Surg*, 2012 ; 28 : 540-544.
2. Lawless M, Bali SJ, Hodge C *et al.* Outcomes of femtosecond laser cataract surgery with a diffractive multifocal intraocular lens. *J Refract Surg*, 2012 ; 28 : 859-864.
3. Roberts TV, Lawless M, Bali SJ *et al.* Surgical outcomes and safety of femtosecond laser cataract surgery : a prospective study of 1 500 consecutive cases. *Ophthalmology*, 2013 ; 120 : 227-233.
4. Dedes V. Y a-t-il des différences entre les lasers femtosecondes ? DU de microchirurgie du cristallin, Cochin, Paris, 2013.
5. Costantini F. L'expérience de Cochin : étude rétrospective DU de microchirurgie du cristallin, Cochin, Paris, 2013.
6. Crozafon P. Laser Assisted Cataract Surgery with the LensX : the results Club Gonin, Lausanne, Suisse, Février 2013.
7. Schweitzer C, Colin J. Laser femtoseconde pour la chirurgie de la cataracte : STIC "FEMCAT". DU de microchirurgie du cristallin, Cochin, Paris, 2013.
8. Olsen T. Improved accuracy of intraocular lens power calculation with the Zeiss IOLMaster. *Acta Ophthalmol Scand*, 2007 ; 85 : 84-87.
9. Aristodemou P, Knox Cartwright NE, Sparrow JM *et al.* Intraocular lens formula constant optimization and partial coherence interferometry biometry : Refractive outcomes in 8 108 eyes after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2011 ; 37 : 50-62.
10. Norrby S. Sources of error in intraocular lens power calculation. *J Cataract Refract Surg*, 2008 ; 34 : 368-376.
11. Olsen T. Prediction of the effective postoperative (intraocular lens) anterior chamber depth. *J Cataract Refract Surg*, 2006 ; 32 : 419-424.
12. Preussner PR, Olsen T, Hoffmann P *et al.* Intraocular lens calculation accuracy limits in normal eyes. *J Cataract Refract Surg*, 2008 ; 34 : 802-808.
13. Olsen T, Olsen M. Funding, Ray-tracing analysis of intraocular lens power in situ. *J Cataract Refract Surg*, 2012 ; 38 : 641-647.
14. Nagy ZZ, Kranitz K, Takacs AI *et al.* Comparison of intraocular lens decentration parameters after femtosecond and manual capsulotomies. *J Refract Surg*, 2011 ; 27 : 564-569.
15. Guan Z, Yuan F, Yuan YZ *et al.* Analysis of corneal astigmatism in cataract surgery candidates at a teaching hospital in Shanghai, China. *J Cataract Refract Surg*, 2012 ; 38 : 1 970-1 977.
16. Popp N, Hirnschall N, Maedel S *et al.* Evaluation of 4 corneal astigmatic marking methods. *J Cataract Refract Surg*, 2012 ; 38 : 2 094-2 099.
17. Amzallag T. IOL implantation techniques, in Minimizing Incisions and Maximizing Outcomes in Cataract Surgery. Alio J, Fine H, Editor. 2010 ; *Springer Berlin Heidelberg*, 220-234.
18. Amzallag T, Pynson J. Lens biomaterials for cataract surgery. *J Fr Ophtalmol*, 2007 ; 30 : 757-767.
19. Amzallag T. Implantation intraoculaire, *in :* Chirurgie de la cataracte. Arné JL, Turut P, Amzallag T, Editor. 2005 ; Masson, Paris. 167-198.
20. Allen D, Habib B, Steel D. Final incision size after implantation of a hydrophobic acrylic aspheric intraocular lens : new motorized injector versus standard manual injector. *J Cataract Refract Surg*, 2012 ; 38 : 249-255.
21. Ouchi M. Effect of intraocular lens insertion speed on surgical wound structure. *J Cataract Refract Surg*, 2012 ; 38 : 1 771-1 776.

L'auteur a déclaré être consultant pour Alcon et Zeiss, et investigateur pour Zeiss.

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Chirurgie réfractive : quoi de neuf ?

→ **D. GATINEL**
Fondation A. de Rothschild, CEROC, PARIS.

Depuis l'avènement des techniques de chirurgies photoablatives au laser Excimer dominées par le *Laser assisted in-situ keratomileusis* (Lasik) et la Photo-Kératectomie à visée réfractive (PKR), la chirurgie réfractive n'a pas connu de révolution mais une succession d'évolutions. La myopie, cible initiale de ces techniques introduites il y a un peu plus de 20 ans, représente toujours leur principale indication. Les suites opératoires indolores et l'élargissement des indications procurées par le Lasik vis-à-vis de la PKR avaient de quoi rendre cette dernière peu attractive, voire obsolète comme la kératotomie radiaire. Pourtant, la PKR demeure toujours en 2013 une technique de choix pour les myopies faibles et moyennes, même pour les chirurgiens rodés et ayant accès à des centres de chirurgie réfractive équipés pour le Lasik.

Malgré une récupération plus lente, la gêne et les douleurs oculaires ressenties au décours immédiat de l'intervention, la PKR conserve un atout vis-à-vis du Lasik : une meilleure préservation de la rigidité biomécanique de la cornée, sans avantage réel pour les cornées saines pour lesquelles la sécurité du Lasik à long terme est avérée, mais qui revêt une importance capitale en cas de forme infraclinique de kératocône. Par ailleurs, la PKR est aussi efficace que le Lasik pour la correction des myopies faibles et moyennes (jusqu'à 6 dioptries environ). Une méta-analyse récente a été consacrée à l'analyse d'études publiées et consacrées à la comparaison entre les résultats de la PKR et du Lasik pour la correction de la myopie faible et moyenne [1]. Malgré certains biais statistiques retrouvés dans la plupart de ces études publiées, il ressort clairement et sans surprise que le Lasik permet une récupération initiale plus rapide et confortable. Au bout d'un an, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les résultats visuels ou le nombre de complications observés après Lasik et PKR ; ces deux techniques sont aussi efficaces l'une que l'autre pour la correction de la myopie faible et moyenne.

Les indications respectives du Lasik et de la PKR pour la correction de la myopie découlent de divers paramètres. Le degré de myopie, la présence d'un astigmatisme associé, l'état de la surface oculaire sont moins déterminants que le risque d'ectasie cornéenne postopératoire, qui concerne essentiellement la technique du Lasik. Cette complication réalise un tableau de kératocône évolutif, marqué par une augmentation de la cambrure de la cornée, et d'un retour progressif et rapide de la myopie et d'un astigmatisme irrégulier. Le principal facteur de risque d'ectasie post-Lasik est la présence d'une forme infraclinique débutante de kératocône (kératocône dit "fruste"), qui correspond à une fragilité biomécanique de la cornée. A moins de faire la preuve de l'absence de forme infraclinique de kératocône, il faut reconsidérer l'indication de Lasik, même pour une petite amétropie, devant certains "atypismes" topographiques. Toutefois, si certains chirurgiens préconisent une abstention chirurgicale au moindre doute, d'autres proposent la réalisation d'une PKR : en effet, parmi les (rares) cas d'ectasie rapportés après chirurgie réfractive cornéenne, le nombre d'ectasies observées au décours d'une PKR est très faible. Le Lasik requiert la réalisation d'un capot épithélio-stromal, sous lequel est réalisée la photoablation cornéenne au laser Excimer, alors que la technique de PKR consiste à délivrer la dite photoablation en surface de la cornée, après retrait du feuillet épithélial superficiel. Le volume constitué par le capot de Lasik est nettement supérieur à celui que coûte une photoablation pour myopie moyenne, et même si le capot est "reposé" après Lasik, il ne joue plus vraiment de rôle de soutien biomécanique pour le mur cornéen. Enfin, la découpe du capot intéresse un diamètre plus large de membrane de Bowman et de stroma antérieur, qui sont les structures les plus résistantes de la cornée. La PKR permet ainsi l'épargne d'une bonne partie du stroma antérieur vis-à-vis du Lasik. La rareté de l'ectasie cornéenne après PKR tranche curieusement avec les conditions de réalisation de cette technique dans le passé :

il y a 15 ou 20 ans, les examens topographiques de la cornée n'étaient pas aussi précis et poussés qu'aujourd'hui pour le dépistage des formes précoces de kératocône infraclinique… alors que le degré de correction de la myopie délivré était souvent plus élevé ; actuellement, la limite supérieure pour la correction de la myopie en PKR est proche de 6 D, mais à la fin des années 1990, voire au début des années 2000, des corrections de 10 D, voire plus, n'étaient pas exceptionnelles.

Afin d'éclairer de manière objective les résultats de la PKR pour les cornées "fragiles", nous avons étudié le devenir des yeux opérés de chirurgie réfractive par PKR (laser de surface) alors qu'ils présentaient des anomalies évocatrices de kératocône infraclinique à la topographie préopératoire [2]. Le diagnostic de kératocône infraclinique était posé de manière objective mais rétrospective, grâce à un logiciel d'analyse topographique (*Corneal Navigator, Nidek*). Ce logiciel utilise les données de la topographie spéculaire antérieure (réflexion d'un disque de Placido). Tous les patients opérés avaient certes bénéficié d'un examen topographique lors de leur première consultation grâce au topographe aberromètre OPD scan II (Nidek), mais au moment de l'inclusion des patients opérés, celui-ci n'était pas équipé du logiciel *Corneal Navigator*. L'examinateur était alors conduit à interpréter la carte topographique et à fonder son jugement sans le recours à des indices quantitatifs objectifs. Le choix de la réalisation d'une technique de PKR plutôt que de Lasik fut cependant dicté dans la plupart des cas par la détection d'éléments topographiques jugés suspects de manière subjective, faisant ainsi planer le risque d'ectasie postopératoire si un Lasik était effectué. Les cartes spéculaires de l'OPD scan (Nidek) étaient systématiquement complétées de celles fournies par le topographe d'élévation Orbscan (Bausch+Lomb), et du recueil d'éléments cliniques comme un terrain atopique, ou des antécédents familiaux de kératocône. Lors du déroulement de l'étude, l'utilisation rétrospective du logiciel *Corneal Navigator* a donc été effectuée a posteriori, en reprenant les données topographiques brutes préopératoires stockées dans l'appareil.

En analysant toutes les cartes topographiques d'yeux ayant bénéficié d'une correction au laser Excimer de la myopie par PKR entre 2004 et 2007, nous avons identifié 62 yeux (42 patients) qui présentaient avant l'intervention un score positif de détection topographique objective pour le kératocône suspect. Sur le plant réfractif, la moyenne du défaut optique à corriger en préopératoire était proche de 3.5 D pour la myopie, et de 1 D pour l'astigmatisme. Les anomalies topographiques fréquemment notées comprenaient un astigmatisme oblique prononcé, un aspect en "nœud papillon" asymétrique, un aspect de "SRAX" (déviation de l'axe d'un hémi-méridien le plus cambré). L'épaisseur moyenne des cornées opérées était proche de 530 microns en préopératoire, et de 470 mirons après la chirurgie (pour une photo-ablation moyenne centrale d'environ 60 microns). Nous avons pu contacter et/ou examiner 33 patients (soit un total de 49 yeux sur un total de 62). Aucun de ceux-ci n'a développé d'ectasie cornéenne après cinq ans de recul (***fig. 1 A et B***). Ces résultats semblent confirmer l'absence de risque d'ectasie pour les myopies faibles et moyennes opérées en laser de surface pour les yeux atteints de formes suspectes de kératocône. Dans certains de nos cas, le diagnostic de suspicion de kératocône a pu être posé de manière "abusive" par le

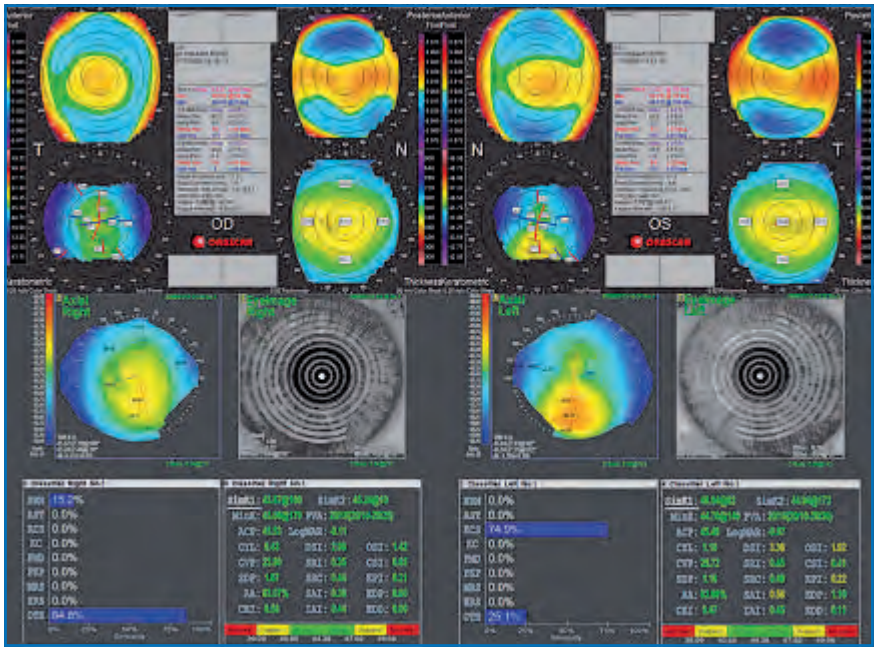


Fig. 1A : Une patiente myope de 29 ans, sans antécédents personnels ou familiaux particuliers, est adressée pour chirurgie réfractive : la réfraction (verres de lunettes) à droite (OD) est : -6.25 (-0.25 x 175°), et à gauche (OG) : -4.50 (-1.25 x 5°). L'acuité visuelle est de 10/10 en monoculaire avec ces corrections. En haut, cartes topographiques spéculaires et d'élévation Orbscan : les cornées sont fines (point le plus fin : 508 microns OD et 502 microns OG). L'énantiomorphisme (symétrie entre les yeux droit et gauche) est faible. En bas, cartes de topographie spéculaire (OPD SCAN) : la cornée de l'œil gauche présente des indices topographiques anormaux. Le logiciel Corneal Navigator classe la carte de l'œil gauche comme présentant 74 % de similarité avec une forme suspecte de kératocône. L'asymétrie verticale est ici évidente car une échelle personnalisée a été utilisée. Cette patiente a été opérée de PKR en 2006 (laser Nidek EC 5000, zone optique de 6 mm, application de mitomycine 0,02 % : 10 secondes).

Chirurgie réfractive

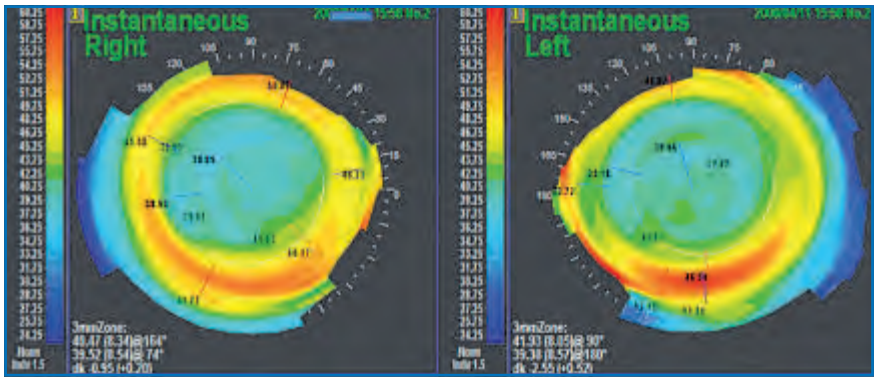


Fig. 1B : Cartes topographiques cornéennes spéculaires (OPD SCAN, mode instantané) réalisées en 2008, 2 ans après la réalisation d'une PKR bilatérale. L'acuité visuelle était de 10/10 sans correction en monoculaire (OD et OG), et 12/10 en binoculaire. En 2012, l'acuité visuelle était toujours de 12/10, et la patiente visuellement asymptomatique.

logiciel d'analyse du topographe (cas de "fausse positivité"). Seuls une dizaine de cas d'ectasie post-PKR ont été rapportés dans la littérature. La fréquence exacte de cette complication dans la population de myopes opérés par PKR est difficile à estimer ; elle pourrait être moindre que celle du kératocône "naturel" dans la population des myopes non opérés. Ceci renforce l'impression d'innocuité du laser de surface (PKR) vis-à-vis des formes infracliniques de kératocône. Par ailleurs, les cas rapportés d'ectasie post-PKR pourraient relever d'un événement "fortuit" (l'ectasie serait apparue même en l'absence de PKR, l'évolution naturelle du kératocône infraclinique vers une forme manifeste observée au décours de la chirurgie de surface constituant alors un "hasard de calendrier"). Il est intéressant de noter que ces résultats rassurants ont été observés en l'absence de réalisation concomitante d'un cross-linking.

En conclusion, les résultats de cette étude confirment que la réalisation d'une correction de la myopie par PKR chez les yeux myopes avec "cornée atypique ou suspecte" est possible et ne semble pas aggraver ou accélérer l'évolution de la déformation cornéenne initiale. Un recul plus important et des études complémentaires seront nécessaires pour valider pleinement ces conclusions.

En attendant, il est intéressant de mettre ces résultats en perspective avec ceux d'une étude effectuée dans un centre de chirurgie réfractive à "fort volume", où opèrent de nombreux chirurgiens. Les proportions respectives de Lasik et PKR (ou technique de surface, ex. : Lasek) réalisées dans ce centre ont été étudiées et comparées au cours des années 2008-2011. En 2008, sur un total de 3 521 yeux myopes opérés, 53,90 % le furent en Lasik, et 46,10 % en PKR. En 2011, la proportion d'yeux opérés en Lasik n'était plus que de 28,02 %, contre 71,98 % pour la PKR (pour un total de 4 350 yeux). Selon les auteurs, cette tendance s'explique par une attitude de prudence qui fait que malgré les avantages évidents du Lasik en matière de confort et de rapidité de récupération visuelle, la constatation d'un risque estimé d'ectasie même minime orienterait le choix du chirurgien vers une technique de photoablation de surface, et ce malgré la possibilité de découpes fines au laser femtoseconde, et de photoablation économes en tissu cornéen.

En 2013, si le Lasik demeure la technique phare de la chirurgie réfractive, ses indications en chirurgie de la myopie font l'objet d'une sélection prudente, et il semble que la PKR et les photoablations de surface aient de beaux jours devant eux !

Bibliographie

1. Shortt AJ, Allan BD, Evans JR. Laser-assisted in-situ keratomileusis (Lasik) versus photorefractive keratectomy (PRK) for myopia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 ; 31 : 1.
2. Guedj M, Saad A, Audureau E *et al.* Photorefractive keratectomy in patients with suspected keratoconus : five-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*, 2013 ; 39 : 66-73.
3. Moisseiev E, Sela T, Minkev L *et al.* Increased preference of surface ablation over laser in situ keratomileusis between 2008-2011 is correlated to risk of ecatasia. *Clin Ophthalmol*, 2013 ; 7 : 93-98.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Miru One day Menicon Flat Pack

Menicon propose pour ses lentilles Miru 1day un nouveau packaging de 1 mm d'épaisseur : le Flat Pack.

Quand on ouvre le Flat Pack, la lentille se présente automatiquement face externe bombée, elle est facile à prendre d'un seul geste, sans besoin de toucher la face interne, ce qui signifie un moindre risque de contamination. Le soir, il est impossible de reconditionner la lentille dans le Flat Pack, ce qui devrait permettre d'améliorer l'observance.

J.N.

D'après un communiqué de presse de Menicon

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Pathologies cornéennes : quoi de neuf ?

→ P. FOURNIE
Hôpital Purpan, Centre de Référence National du Kératocône, TOULOUSE.

Kératocône

1. Quand traiter par cross linking ?

Le *cross linking* du collagène cornéen a pour objectif de stabiliser un kératocône qui progresse. S'il n'existe aujourd'hui aucun consensus pour définir la progression, les bornes habituellement utilisées sont :
– une augmentation de la kératométrie maximale ≥ 1 dioptrie,
– une "myopisation" par augmentation de la cambrure cornéenne retrouvée sur une augmentation de la correction sphérique ≥ 0.5 dioptrie ou une augmentation du cylindre ≥ 1 dioptrie,
– la nécessité d'adapter une lentille de contact,
– une baisse d'acuité visuelle (mesurée et rapportée par le patient).

Si un ou plusieurs de ces critères sont remplis sur un intervalle de temps court (6 mois ou moins), cela signe en général un kératocône "plus évolutif" que sur un temps plus long (1 an, voire 2 ans) et incitera donc à traiter "plus vite".

Un kératocône chez l'enfant représente cependant une exception où il est conseillé de traiter d'emblée, dès la découverte de la maladie. S'il est peu fréquent de retraiter un jeune adulte, il convient de ne pas relâcher la surveillance chez les enfants, plus à risque de voir leur maladie "échapper au traitement", avec un risque de reprise évolutive en moyenne 3 ans après le *cross linking* [1]. Le renouvellement physiologique du tissu cornéen pourrait expliquer ce risque d'échappement chez les jeunes patients. Si le *cross linking* du collagène est un processus biochimiquement stable, la cornée ne l'est pas et se renouvelle lentement, avec un possible "épuisement" de ce *cross linking*. Avec le vieillissement, le kératocône a souvent tendance à se stabiliser, entre la 3e et la 4e décennie de vie. Une hypothèse pour expliquer cette stabilisation du kératocône avec l'âge repose sur l'existence d'un *cross linking* "naturel", progressif, dû au vieillissement. Ce *cross linking* naturel serait ainsi davantage présent sur une cornée plus mature que sur une cornée d'enfant. Ainsi, le *cross linking* nécessaire à un très jeune âge interviendrait-il sur une cornée pour laquelle l'influence du vieillissement n'a encore qu'un faible impact. D'autres facteurs sont probablement aussi en cause pour expliquer ce risque d'échappement chez l'enfant chez qui l'on observe des aggravations parfois "explosives", d'où le maintien d'une surveillance renforcée (tous les 3-4 mois).

2. Pourquoi ne pas traiter tous les kératocônes par cross linking ?

En premier lieu, l'objectif du traitement étant de stabiliser un kératocône, le *cross linking* n'a aucun intérêt si le kératocône n'évolue pas. En deuxième lieu, si les résultats sont concordants dans la littérature et rapportent une stabilisation de la maladie dans près de 90 % des cas, le *cross linking* n'est cependant pas dénué de complications, parmi lesquelles :

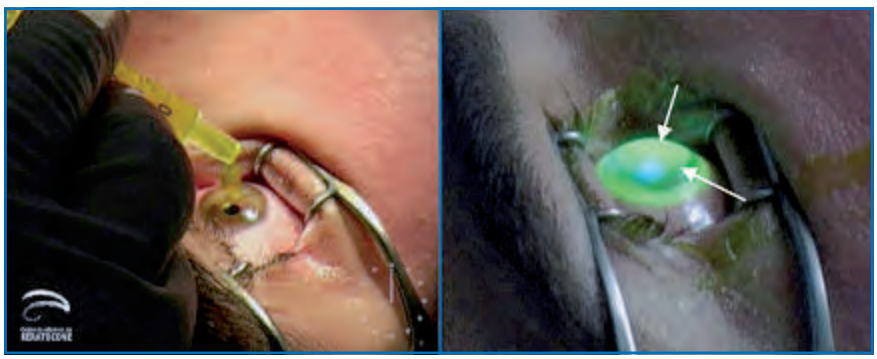


Fig. 1 : Cross linking standard avec application de riboflavine (image de gauche) et d'UV-A (image de droite) sur une cornée désépithélialisée (flèches).

Pathologies cornéennes

douleur, haze, infections, infiltrats cornéens aseptiques, fonte cornéenne, baisse d'acuité visuelle. Pour éviter ces complications essentiellement dues à la désépithélialisation cornéenne (***fig. 1***), des techniques transépithéliales, permettant d'éviter l'abrasion épithéliale, ont été développées, mais sont pour l'instant moins efficaces pour faire pénétrer la riboflavine à travers la barrière épithéliale, en attente de mieux…

3. Iontophorèse cornéenne

La iontophorèse (ou ionophorèse) cornéenne est une technique d'administration de médicaments dont le principe repose sur une pénétration transcornéenne de molécules ionisées sous l'effet d'un faible courant électrique. La iontophorèse est couramment utilisée depuis plusieurs dizaines d'années dans différentes applications : par les kinésithérapeutes pour des tendinites (avec des AINS ou des corticoïdes), lors de test de sueur (avec de la pilocarpine pour stimuler les glandes sudoripares), dans le traitement des sudations excessives, et en ophtalmologie, de façon encore assez expérimentale, pour le traitement des infections bactériennes ou virales cornéennes profondes ou pour transférer des produits qui ne franchissent pas la barrière cornéenne. Les particularités de la iontophorèse oculaire reposent sur l'utilisation d'une électrode au contact de la surface oculaire et d'une électrode passive collée sur le front (***fig. 2 et 3***). Le système de iontophorèse est équipé d'un générateur délivrant un courant électrique de faible intensité (quelques milliampères) et calibré, indolore et même insensible. Les résultats précliniques du *cross linking* du collagène cornéen par iontophorèse sont encourageants. La technique vient d'obtenir le marquage CE. Ces résultats devront être comparés à ceux de la technique de référence pour validation.

Fig. 2 : Dispositif de iontophorèse avec la ligne de succion (pour le ventousage sur la cornée) et la ligne d'administration/vidange de la riboflavine.

Endothélium cornéen

1. Dystrophie endothéliale de Fuchs

La dystrophie endothéliale de Fuchs est la première cause de greffe de cornée pour décompensation endothéliale en France. Une publication récente [2] rapporte un lien entre la sévérité de la dystrophie et l'épaisseur cornéenne. Si la relation était connue à un stade tardif de décompensation œdémateuse, l'intérêt vient de la mise en évidence de cette relation à un stade précoce avant même l'apparition d'un œdème. La méthodologie de cette étude ne permet par contre pas de savoir quelle couche cornéenne s'épaissit. En pratique, cela renforce l'intérêt de la surveillance pachymétrique ultrasonique chez ces patients. Classiquement, la maladie se révèle dans la 4e ou 5e décade de vie et décompense dans la 6e ou 7e. Pour ces patients chez qui se pose parfois la question de la chronologie des interventions (chirurgie de la cataracte seule ou chirurgie combinée greffe et cataracte), la progression de l'épaississement cornéen serait peut-être à prendre plus en considération pour la décision thérapeutique qu'une épaisseur cornéenne seuil (arbitraire) qui a pu être avancée pour proposer une chirurgie combinée [3]. Cela d'autant plus qu'avec les techniques de greffe endothéliale, l'heure de la greffe intervient plus tôt que pour une greffe transfixiante, notamment avant que des phénomènes cicatriciels, même infracliniques non accessibles à l'examen à la lampe à fente, ne s'installent. Les autres facteurs à prendre en compte pour décider d'une greffe restent bien entendu d'actualité : importance de la cataracte, nombre et localisation des gouttes, troubles photiques par diffraction de la lumière, acuité visuelle, œdème cornéen.

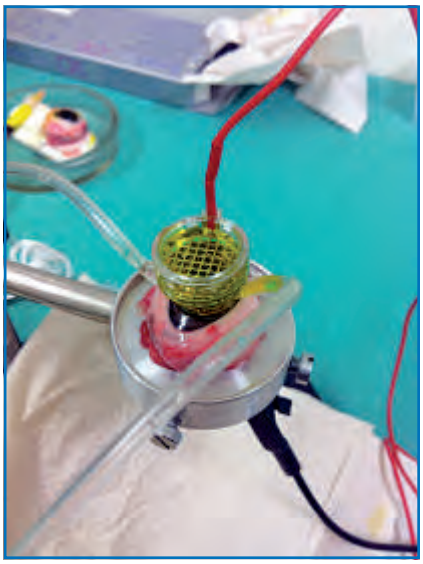


Fig. 3 : Dispositif expérimental en place ex vivo, sur un œil d'animal, avec l'électrode grillagée dans le réservoir de riboflavine.

2. Quelle greffe endothéliale ?

La DSAEK (*Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty*) apporte, après découpe au microkératome, une certaine épaisseur stromale en plus de l'endothélio-Descemet (***fig. 4***). La DMEK (*Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*), manuelle, n'apporte que l'endothélio-Descemet, sans stroma (***fig. 5***). D'autres variantes existent (DLEK, DSEK, Ultra-Thin DSAEK, DMAEK…). A l'heure actuelle, la DSAEK est la technique la plus largement utilisée car reproductible avec peu de complications et de bons résultats cliniques. La DMEK peut donner de meilleurs résultats cliniques, mais avec une procédure jugée plus compliquée sur le plan chirurgical et notamment un risque supérieur de perte du greffon endothélio-descémétique lors de sa pré-

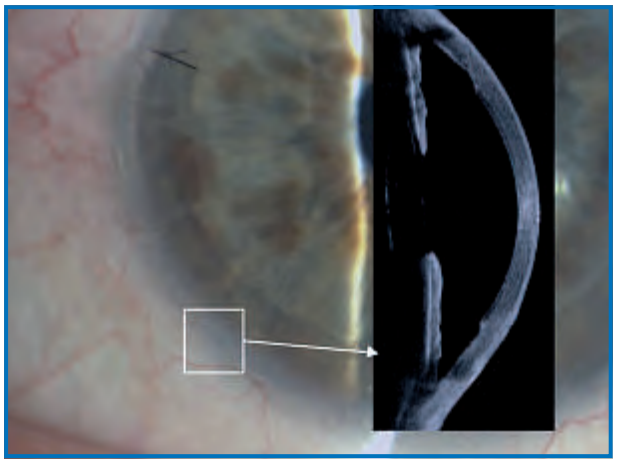


Fig 4 : DSAEK en fente retrouvant une interface entre le greffon et le receveur. Une épaisseur variable de stroma cornéen du donneur est ici greffée, visible à la lampe à fente et à l'OCT.

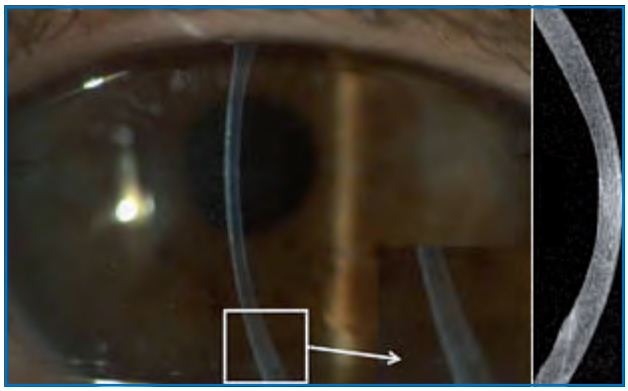


Fig 5 : DMEK avec une restitution quasi anatomique de l'architecture cornéenne. Le greffon n'est quasiment pas visible à l'OCT.

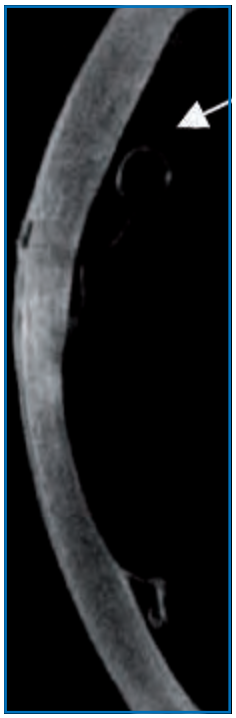


Fig 6 : Greffon endothélio-descémétique de DMEK décollé (flèche) avec un œdème cornéen en regard (épaisseur cornéenne augmentée).

paration puis de sa manipulation dans la chambre antérieure du receveur. Les meilleurs résultats visuels de la DMEK peuvent s'expliquer par la restauration anatomique cornéenne avec un greffon DMEK par opposition à la présence d'une lamelle stromale supplémentaire dans un greffon DSAEK qui peut altérer la qualité optique de la greffe de cornée. L'avantage commun à toutes ces techniques est cependant de conserver le dioptre cornéen antérieur du patient, autorisant une récupération visuelle rapide et d'excellents résultats réfractifs.

3. Descemet Membrane Endothelial Transfer (DMET) ?

Cette technique [4] repose sur l'observation de cas de résorption œdémateuse avec restitution de la transparence cornéenne avec un greffon endothélio-descémétique DMEK, soit après un décollement partiel du greffon (***fig. 6***), soit avec un greffon "en flottement libre" dans la chambre antérieure du receveur. Cette observation n'a été constatée qu'en cas de dystrophie de Fuchs et pas dans les kératopathies bulleuses (notamment décompensations du pseudophaque et de l'aphaque). L'hypothèse avancée est une physiopathogénie différente de la décompensation endothéliale. La dystrophie de Fuchs est caractérisée par une membrane de Descemet anormale compromettant la fonction cellulaire endothéliale, alors que la kératopathie bulleuse se caractérise par une atteinte primitive de l'endothélium cornéen. Que cette technique soit utilisée en tant que telle, par simple injection d'un greffon en chambre antérieure, ou pas, elle ouvre des perspectives sur la physiopathogénie de la dystrophie de Fuchs et notamment sur le rôle de la membrane de Descemet et de l'endothélium cornéen périphérique.

Bibliographie

1. Chatzis N, Hafezi F. Progression of Keratoconus and Efficacy of Corneal Collagen Cross-linking in Children and Adolescents. *J Refract Surg*, 2012 ; 28 : 753-758.
2. Kopplin LJ, Przepyszny K, Schmotzer B *et al.* Relationship of Fuchs endothelial corneal dystrophy severity to central corneal thickness. *Arch Ophthalmol*, 2012 ; 130 : 433-439.
3. Seitzman GD, Gottsch JD, Stark WJ. Cataract surgery in patients with Fuchs'corneal dystrophy : expanding recommendations for cataract surgery without simultaneous keratoplasty. *Ophthalmology*, 2005 ; 112 : 441-446.
4. Dirisamer M, Ham L, Dapena I *et al.* Descemet membrane endothelial transfer : "free-floating" donor Descemet implantation as a potential alternative to "keratoplasty". *Cornea*, 2012 ; 31 : 194-197.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

EN SECONDE INTENTION. Contre les infections bactériennes oculaires sévères*.

NOUVEAU

QUINOFREE

Collyre en récipient unidose
Ofloxacine 1,5mg/0,5ml

La **1ère fluoroquinolone** collyre **en unidose** et remboursée

Hygiène

Contrôle des prises

«Toute prescription d'antibiotique a un impact sur les résistances bactériennes. Elle doit être justifiée.»

*Conformément aux recommandations Afssaps de juillet 2004, le traitement des conjonctivites bactériennes doit comprendre avant tout un lavage oculaire au sérum physiologique associé à un antiseptique, le traitement antibiotique étant réservé aux formes graves.

QUINOFREE 1,5 mg/ 0,5 ml, collyre en récipient unidose.
Composition : Ofloxacine 1,5 mg pour un récipient unidose de 0,5 ml. Excipients. **Indications : Traitement antibactérien local des infections oculaires sévères (conjonctivites sévères, kératites et ulcères cornéens) dues à des germes sensibles à l'ofloxacine.** Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. **Posologie :** La posologie usuelle est de 2 gouttes 4 fois par jour dans l'œil ou les yeux atteints. Un traitement de plus de 15 jours doit nécessiter un nouvel avis ophtalmologique. **Contre-indications :** Hypersensibilité à l'ofloxacine ou à un autre médicament de la famille des quinolones, hypersensibilité à l'un des excipients de ce collyre, allaitement. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** En l'absence d'évaluation, l'utilisation de collyre à base d'ofloxacine est déconseillée chez les nouveau-nés ayant une conjonctivite néonatale due à *Neisseria gonorrhoeae* ou due à *Chlamydia trachomatis*. Il est nécessaire de recommander la prudence par rapport au risque de perforation cornéenne lors du traitement par fluoroquinolone des patients atteints d'ulcère ou d'abcès cornéen. **Grossesse :** L'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. **Allaitement :** L'administration de ce médicament fait contre-indiquer l'allaitement. **Effets indésirables :** Sensation de brûlure ou de picotement local. Dans une étude de tolérance de 10 sujets pendant 15 jours, aucune hyperhémie conjonctivale transitoire n'a été observée. **Spectre d'activité antibactérienne : *Espèces sensibles :* *Aérobies à Gram + :*** *Bacillus anthracis, Staphylococcus méti-S.* ***Aérobies à Gram - :*** *Acinetobacter* (essentiellement *Acinetobacter baumannii*) (50 - 75%), *Branhamella catarrhalis, Bordetella pertussis, Campylobacter, Citrobacter freundii* (15 - 25%), *Enterobacter cloacae* (15 - 25%), *Escherichia coli* (0 - 10%), *Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoca* (0 - 11%), *Klebsiella pneumoniae* (0 - 25%), *Legionella, Morganella morganii, Neisseria, Pasteurella, Proteus mirabilis* (0 - 10%), *Proteus vulgaris, Providencia* (45 - 70%), *Pseudomonas aeruginosa* (45 - 85%), *Salmonella, Serratia* (40 - 45%), *Shigella, Vibrio, Yersinia.* ***Anaérobies :*** *Mobiluncus, Propionibacterium acnes.* ***Autres :*** *Mycoplasma hominis.* ***Espèces modérément sensibles : Aérobies à Gram + :*** *Corynébactéries, Streptococcus, Streptococcus pneumoniae.* ***Autres :*** *Chlamydiae, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum.* ***Espèces résistantes : Aérobies à Gram - :*** *Entérocoques, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroïdes, Staphylococcus méti-R.* ***Anaérobies :*** à l'exception de *Mobiluncus* et *Propionibacterium acnes.* ***Mycobactéries atypiques :*** l'ofloxacine a *in vitro* une activité modérée sur certaines espèces de mycobactéries : *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium fortuitum*, moindre sur *Mycobacterium kansasii* et encore moindre sur *Mycobacterium avium.* **Présentation :** 34009 499 526 7 0 : 0,5 ml en récipient unidose ; boîte de 20. **Prix :** 3,87 € Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect. Liste I. ***Pour de plus amples informations, se reporter au RCP disponible sur le site http://www.ansm.sante.fr.*** **Exploitant :** Laboratoires THEA – 12 Rue Louis Blériot – 63017 Clermont-Ferrand Cedex 2 – France. Tél : 04.73.98.14.36. **Date de mise à jour du texte :** 25 juillet 2012.

LABORATOIRES Théa
Moteur d'innovation

12/10/61118807/PM/001 - QUI AP 0113 - Photo Shutterstock.