

OPHTALMOLOGIQUES



LUMIGAN® 0,1 mg/ml

Bimatoprost 0,1 mg/ml, collyre en solution

En première intention chez vos patients
nouvellement diagnostiqués



GANFORT®

bimatoprost 0,3 mg/ml - timolol 5 mg/ml
collyre en solution

Chez vos patients non contrôlés
par une monothérapie



BIMATOPROST



Une solution de choix
dans le glaucome^{1,2}

 **ALLERGAN**
Ophtalmologie

LUMIGAN® 0,1 mg/ml - Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire (en monothérapie ou en association aux bêta-bloquants).

Références :

1. Aptel F *et al.* Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J Ophthalmol. 2012;22:5-18.
2. Aptel F *et al.* Efficacy and Tolerability of Prostaglandin Analogs. A Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. J Glaucoma 2008;17:667-673.

Remb. Séc. Soc. 65% Agréé Collect.

GANFORT® - Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêta-bloquants topiques, ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante.

LUMIGAN 0,1 mg/ml, collyre en solution. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Un ml de solution contient 0,1 mg de bimatoprost. **Excipient:** un ml de solution contient 0,2 mg de chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, phosphate disodique heptahydraté, acide citrique monohydraté, acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau purifiée. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Collyre en solution. Solution incolore. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES:** Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire (en monothérapie ou en association aux bêta-bloquants). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** **Posologie:** La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteints une fois par jour, administrée le soir. La dose ne doit pas dépasser une instillation par jour, un usage plus fréquent pouvant diminuer l'efficacité sur la baisse de pression intraoculaire. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de LUMIGAN chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. **Utilisation en cas d'insuffisance hépatique ou rénale:** LUMIGAN n'a pas été étudié chez les malades atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère. En conséquence, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients. Chez les patients ayant un antécédent de maladie hépatique bénigne ou des taux de base anormaux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou de bilirubine, aucun effet délétère sur la fonction hépatique n'a été observé avec le collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost sur 24 mois. **Mode d'administration:** En cas d'utilisation concomitante de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, un intervalle d'au moins 5 minutes doit être respecté entre les administrations de chacun d'entre eux. **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition Qualitative et Quantitative. LUMIGAN 0,1 mg/ml est contre-indiqué chez les patients ayant présenté précédemment des réactions secondaires susceptibles d'être liées au chlorure de benzalkonium ayant conduit à une interruption de traitement. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI:** **Oculaires:** Avant le début du traitement, les patients doivent être informés que LUMIGAN est susceptible d'entraîner une croissance des cils, un assombrissement de la peau de la paupière et une augmentation de la pigmentation de l'iris, comme cela a pu être observé au cours des études chez les patients traités par LUMIGAN. Certains de ces changements peuvent être définitifs et peuvent entraîner des différences d'apparence entre les yeux si un seul œil est traité. L'augmentation de la pigmentation de l'iris sera probablement permanente. La modification de la pigmentation est due à une augmentation de la teneur en mélanine dans les mélanocytes plutôt qu'à un nombre accru de mélanocytes. Les effets à long terme de l'augmentation de la pigmentation de l'iris ne sont pas connus. Les modifications de la couleur de l'iris observées avec l'administration ophtalmique de bimatoprost peuvent ne pas être visibles avant plusieurs mois ou plusieurs années. Habituellement, la pigmentation brune autour des pupilles s'étend de manière concentrique vers la périphérie de l'iris, et la totalité ou une partie de l'iris prend une couleur brunâtre. Le traitement paraît ne pas affecter les naevi et les éphélides de l'iris. L'incidence de l'hyperpigmentation de l'iris après 12 mois de traitement par bimatoprost 0,1 mg/ml en collyre était de 0,5 %. Avec le bimatoprost 0,3 mg/ml en collyre, l'incidence qui était de 1,5 % à 12 mois (Cf. Effets Indésirables, Tableau 2) n'a pas augmenté pendant les 3 années de traitement. On a constaté que la pigmentation des tissus périorbitaux était réversible chez certains patients. Des cas d'œdème maculaire cystoïde ont été rapportés peu fréquemment (≥ 1/1 000 à < 1/100) après traitement par le collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost. En conséquence, LUMIGAN doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un facteur de risque connu d'œdème maculaire (par exemple: patients aphakes, pseudophakes avec rupture capsulaire postérieure). De rares cas de réactivation d'anciens infiltrats cornéens ou d'anciennes infections oculaires ont été spontanément rapportés avec le collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost. LUMIGAN doit être utilisé avec précaution par les patients ayant des antécédents d'infections oculaires virales importantes (par exemple: herpès simplex) ou d'uvéïte/iritis. LUMIGAN n'a pas été étudié chez les patients présentant une inflammation oculaire, un glaucome néovasculaire et inflammatoire, un glaucome à angle fermé, un glaucome congénital ou un glaucome à angle étroit. **Cutanées:** Une augmentation de la pilosité peut survenir aux endroits de contacts répétés de la solution LUMIGAN avec la peau. Il est donc important d'appliquer LUMIGAN selon les instructions et d'éviter qu'il ne coule sur la joue ou d'autres endroits de la peau. **Respiratoires:** LUMIGAN n'a pas été étudié chez les malades souffrant d'insuffisance respiratoire et doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients. Dans les études cliniques, aucun effet indésirable respiratoire n'a été observé chez les malades présentant des antécédents d'insuffisance respiratoire. **Cardiovasculaires:** LUMIGAN n'a pas été étudié chez les patients présentant un bloc cardiaque plus sévère qu'un bloc de premier degré ou une insuffisance cardiaque congestive non contrôlée. Il y a eu un nombre limité de rapports spontanés de cas de bradycardie ou d'hypotension lors de l'utilisation du collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost. LUMIGAN doit être utilisé avec précaution par les patients présentant des prédispositions à un rythme cardiaque lent ou à une pression artérielle basse. **Informations complémentaires:** Dans des études portant sur le bimatoprost 0,3 mg/ml chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire, il a été montré qu'une exposition plus fréquente de l'œil au bimatoprost (c'est-à-dire à plus d'une dose par jour) peut diminuer l'effet de réduction de la pression intraoculaire (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). Les patients chez qui le LUMIGAN est associé avec d'autres analogues des prostaglandines doivent de ce fait être suivis afin de surveiller l'évolution de leur pression intraoculaire. LUMIGAN 0,1 mg/ml de bimatoprost contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium (200 ppm), qui peut être absorbé par les lentilles de contact souples. Le chlorure de benzalkonium peut entraîner des irritations oculaires et une coloration des lentilles de contact. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation et peuvent être remises 15 minutes après l'administration. Le chlorure de benzalkonium, communément utilisé comme conservateur dans les produits ophtalmiques, peut être à l'origine de kératites ponctuées superficielles et/ou d'une kératopathie ulcéraire toxique. Comme LUMIGAN 0,1 mg/ml contient 200 ppm de chlorure de benzalkonium (quatre fois la concentration du collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost), il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une sécheresse oculaire, chez les patients présentant une atteinte cornéenne et/ou chez les patients prenant plusieurs collyres contenant du chlorure de benzalkonium. En outre, une surveillance est nécessaire lors d'une utilisation prolongée chez ces patients. Des kératites bactériennes associées à l'utilisation de conditionnements multidoses de produits ophtalmiques topiques ont été signalées. Ces conditionnements avaient été accidentellement contaminés par les patients, qui, dans la plupart des cas, présentaient une pathologie oculaire sous-jacente. Chez les patients qui présentent une atteinte de la surface épithéliale oculaire, le risque de développer une kératite bactérienne est plus élevé. Pour éviter une contamination de la solution, la pointe du flacon ne doit pas entrer en contact avec l'œil, les structures avoisinantes, les doigts ou une surface quelconque. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION:** Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Aucune interaction n'est attendue chez l'homme, car les concentrations systémiques de bimatoprost sont extrêmement faibles (moins de 0,2 ng/ml) après administration par voie ophtalmique du collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost. Le bimatoprost est transformé par différentes voies métaboliques mais aucun effet sur les enzymes impliqués dans le métabolisme hépatique n'a été observé dans les études précliniques. Dans les études cliniques, le collyre en solution contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost a été utilisé simultanément avec plusieurs bêta-bloquants à usage ophtalmique sans mise en évidence d'interactions. En dehors des bêta-bloquants à usage local, l'association de LUMIGAN avec d'autres agents antiglaucmateux n'a pas été étudiée dans le traitement du glaucome. L'effet de réduction de la pression intraoculaire exercé par les analogues des prostaglandines (par exemple LUMIGAN) risque d'être moindre s'ils sont utilisés avec d'autres analogues des prostaglandines chez les patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** **Grossesse:** Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation du bimatoprost chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses materno-toxiques élevées (Cf. Données de sécurité précliniques). LUMIGAN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. **Allaitement:** On ne sait pas si le bimatoprost

est excrété dans le lait maternel. Des essais sur des animaux ont mis en évidence un passage du bimatoprost dans le lait. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter le traitement par LUMIGAN doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère. **fécondité:** Il n'existe pas de données sur les effets du bimatoprost sur la fécondité humaine. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** LUMIGAN a une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme tout traitement ophtalmique, si une vision trouble transitoire se produit après l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire ou d'utiliser des machines. **EFFETS INDESIRABLES:** Dans l'étude clinique de Phase III menée sur douze mois, environ 38 % des patients traités par LUMIGAN 0,1 mg/ml ont eu des effets indésirables. L'effet indésirable le plus fréquent était l'hyperhémie conjonctivale survenant chez 29 % des patients ; la plupart du temps, l'hyperhémie était minime à légère et de nature non-inflammatoire. Environ 4 % des patients ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables décrits ci-dessous ont été rapportés pendant les essais cliniques sur du LUMIGAN 0,1 mg/ml, collyre en solution ou après sa commercialisation. La plupart étaient oculaires, d'intensité légère et aucun n'était grave. Les effets indésirables très fréquents (≥ 1/100) ; 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) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) sont classés dans le tableau 1 conformément aux classes de systèmes d'organes. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1

Classe de systèmes d'organes	Incidence	Effets indésirables
<i>Affections du système nerveux</i>	Peu fréquents	Céphalées
<i>Affections oculaires</i>	Très fréquents	Hyperhémie conjonctivale
	Fréquents	Kératite ponctuée superficielle, irritation oculaire, prurit oculaire, croissance des cils
	Peu fréquents	Asthénopie, troubles de la vision, troubles conjonctivaux, œdème conjonctival, hyperpigmentation de l'iris, madarose
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Peu fréquents	Nausées
<i>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	Fréquents	Erythème de la paupière, prurit de la paupière, hyperpigmentation des tissus, hypertrichose
	Peu fréquents	Sécheresse cutanée, croûtes au bord de la paupière, prurit.
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquents	Irritation du site d'instillation

Dans les études cliniques, plus de 1 800 patients ont été traités par LUMIGAN 0,3 mg/ml. En regroupant les données des études cliniques de phase III de LUMIGAN 0,3 mg/ml en monothérapie ou en association, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient : • croissance des cils jusqu'à 45 % la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 7 % à 2 ans et 2 % à 3 ans, • hyperhémie conjonctivale (la plupart du temps minime à légère et considérée comme étant de nature non-inflammatoire) jusqu'à 44 % des patients la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 13 % à 2 ans et 12 % à 3 ans, • prurit oculaire jusqu'à 14 % des patients la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 3 % à 2 ans et 0 % à 3 ans. Moins de 9 % des patients ont dû arrêter le traitement en raison d'un événement indésirable la première année, avec une incidence d'arrêts supplémentaires de 3 % la deuxième et la troisième année. D'autres effets indésirables rapportés avec LUMIGAN 0,3 mg/ml sont présentés au Tableau 2. Ce tableau comprend aussi des effets indésirables survenus avec les deux formulations mais avec des fréquences différentes. La plupart de ces effets sont oculaires, légers à modérés, et aucun n'a été grave : pour chaque fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2

Classe de systèmes d'organes	Incidence	Effets indésirables
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquents	Céphalées
	Peu fréquents	Sensations de vertige
<i>Affections oculaires</i>	Très fréquents	Prurit oculaire, croissance des cils
	Fréquents	Erosion de la cornée, brûlure oculaire, conjonctivite allergique, blépharite, baisse de l'acuité visuelle, asthénopie, œdème conjonctival, sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, douleur oculaire, photophobie, larmoiements, écoulement oculaire, trouble visuel/vision trouble, augmentation de la pigmentation de l'iris, assombrissement des cils
	Peu fréquents	Hémorragie rétinienne, uvéite, œdème maculaire cystoïde, iritis, blépharospasme, rétraction de la paupière, érythème périorbitaire
	Non renseignés	Énophthalmie
<i>Affections vasculaires</i>	Fréquents	Hypertension
<i>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	Peu fréquents	Hirsutisme
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Peu fréquents	Asthénie
<i>Investigations</i>	Fréquents	Anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique

SURDOSAGE: Aucun cas de surdosage n'a été rapporté : ces incidents ont peu de chance de se produire lors d'une instillation oculaire. En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être mis en place. Si LUMIGAN est ingéré accidentellement, les informations suivantes peuvent être utiles : dans les études par voie orale de deux semaines menées chez des rats et des souris, des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'ont entraîné aucune toxicité. Cette dose exprimée en mg/m² est 210 fois supérieure à la dose correspondant à l'ingestion accidentelle

d'un flacon de LUMIGAN 0,1 mg/ml, collyre, par un enfant de 10 kg. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES :** Classe pharmacothérapeutique : produits ophtalmiques, analogues à la prostaglandine, code ATC : S01EE03. **Mécanisme d'action :** le bimatoprost réduit la pression intraoculaire chez l'homme en augmentant l'écoulement de l'humour aqueux par le trabeculum et en améliorant l'écoulement uvéo-scléral. La réduction de la pression intraoculaire commence environ 4 heures après la première administration et l'effet maximum est obtenu en 8 à 12 heures environ. L'action persiste pendant au moins 24 heures. Le bimatoprost est un agent hypotenseur oculaire puissant. C'est un prostamide synthétique, structuellement apparenté à la prostaglandine $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) qui n'agit pas par l'intermédiaire de récepteurs aux prostaglandines connus. Le bimatoprost reproduit de façon sélective les effets de nouvelles substances biosynthétiques récemment découvertes et appelées prostamides. Cependant, la structure des récepteurs aux prostamides n'a pas encore été identifiée. Dans l'étude pivot de 12 mois menée avec LUMIGAN 0,1 mg/ml en collyre chez l'adulte, les valeurs moyennes de la PIO diurne, mesurées à chaque visite pendant les 12 mois, n'ont pas varié de plus de 1,1 mmHg au cours de la journée et n'ont jamais dépassé 17,7 mmHg. LUMIGAN 0,1 mg/ml contient du chlorure de benzalkonium à une concentration de 200 ppm. Il existe peu de données disponibles sur l'utilisation de LUMIGAN chez les patients présentant un glaucome pseudo-exfoliatif et un glaucome pigmentaire à angle ouvert, ainsi que chez les patients présentant un glaucome chronique à angle fermé ayant subi une iridotomie. Aucun effet clinique significatif n'a été observé sur la fréquence cardiaque et sur la pression artérielle dans les études cliniques. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de LUMIGAN chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES :** Absorption : Le bimatoprost pénètre bien dans la cornée et la sclère humaine *in vitro*. Après administration par voie ophtalmique chez l'adulte, l'exposition systémique au bimatoprost est très faible. Aucune accumulation n'est observée après administration répétée. Après administration pendant deux semaines, d'une goutte par jour de bimatoprost 0,3 mg/ml dans les deux yeux, le pic plasmatique est obtenu 10 minutes après la dernière instillation. Les concentrations plasmatiques circulantes deviennent inférieures à la limite de détection (0,025 ng/ml) au bout de 1h30 environ. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{0-24h} (Aire Sous Courbe) étaient comparables au 7^{ème} jour et au 14^{ème} jour (environ 0,08 ng/ml et 0,09 ng•h/ml) indiquant qu'une concentration stable de bimatoprost est atteinte au bout de la première semaine de traitement. Distribution : Le bimatoprost diffuse modérément vers le compartiment extra-vasculaire. Chez l'homme, le volume de distribution systémique à l'état d'équilibre est de 0,67 l/kg. Au niveau sanguin, le bimatoprost est retrouvé principalement dans le plasma sous forme liée aux protéines circulantes (environ 88 %). Biotransformation : Au niveau plasmatique, le bimatoprost est faiblement métabolisé. La forme inchangée représente l'entité circulante majoritaire. Le bimatoprost subit une métabolisation par voie oxydative (N déséthylolation et glucuronidation) aboutissant à la formation de divers métabolites. Élimination : Le bimatoprost est principalement éliminé par excrétion rénale. Jusqu'à 67 % d'une dose administrée intraveineuse à des volontaires sains est éliminée dans l'urine et 25 % est excrétée dans les fèces. La demi-vie d'élimination déterminée après administration intraveineuse est d'environ 45 minutes ; la clairance sanguine totale est de 1,5 l/h/kg. **Caractéristiques chez les patients âgés :** Lors de l'administration au rythme de 2 instillations par jour de collyre en solution contenant du bimatoprost à 0,3 mg/ml, l'exposition systémique au bimatoprost observée chez le sujet âgé de plus de 65 ans (ASC_{0-24h} : 0,0634 ng•h/ml) est nettement supérieure à celle observée chez l'adulte jeune (ASC_{0-24h} : 0,0218 ng•h/ml). Toutefois, en raison du faible passage systémique par voie oculaire, cette exposition systémique au bimatoprost reste faible dans les deux groupes et donc sans conséquence clinique. Compte tenu de l'absence d'accumulation du bimatoprost dans le sang, le profil de sécurité serait comparable chez les patients âgés et les patients jeunes. **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUES :** Les effets observés chez l'animal à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale chez l'Homme n'ont que peu de signification clinique. Chez le singe, l'administration quotidienne par voie ophtalmique de bimatoprost à des concentrations $\geq 0,3$ mg/ml pendant un an a entraîné une augmentation de la pigmentation de l'iris et des modifications péri-oculaires réversibles, dose dépendantes, caractérisées par une prédominance des cils de sac supérieurs ou inférieurs et un élargissement de la fente palpébrale. Le processus d'augmentation de la pigmentation de l'iris est dû à une grande stimulation de la production de mélanine dans les mélanocytes et non à une augmentation du nombre de mélanocytes. Il n'a pas été observé de modification fonctionnelle ou microscopique liée à ces effets périoculaires. Le mécanisme à l'origine de ces effets périoculaires est inconnu. Le bimatoprost ne s'est pas révélé mutagène ou cancérigène dans les études *in vitro* et *in vivo*. Le bimatoprost n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des rats pour des doses allant jusqu'à 0,6 mg/kg/jour (au moins 103 fois supérieures à l'exposition humaine). Dans des études portant sur le développement de l'embryon et du fœtus chez des souris et des rates gravides, on a observé des avortements, mais pas d'effets sur le développement, à des doses au moins 860 ou 1 700 fois supérieures aux doses administrées chez l'Homme. Ces doses représentaient, respectivement chez la souris et chez la rate, une exposition systémique au moins 33 fois ou 97 fois supérieures à l'exposition chez l'Homme. Dans des études périnatales ou postnatales chez les rats, la toxicité maternelle a entraîné une diminution du temps de gestation, une mort fœtale et une diminution du poids chez les petits de femelles ayant reçu une dose $\geq 0,3$ mg/kg/jour (au moins 41 fois supérieure à l'exposition humaine). Les fonctions neuro-comportementales des petits n'ont pas été affectées. **DONNÉES PHARMACÉUTIQUES : CONSERVATION :** 2 ans. 4 semaines après la première ouverture. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION :** Pas de précaution particulière de conservation. **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR :** Flacons blancs opaques en polyéthylène de basse densité avec bouchon à vis en polystyrène. Chaque flacon a un volume de remplissage de 3 ml. Les tailles de conditionnement suivantes sont disponibles : boîte contenant 1 ou 3 flacons de 3 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **DONNÉES ADMINISTRATIVES :** EU/1/02/205/003 - CIP n° 34009 3598529 3 (3 ml en flacon blanc opaque (PE)). Prix Public TTC : 18,35 € - Boîte de 1 flacon - CTJ = 0,61 €. **Agréé aux collectivités - Remboursé - Sécurité Sociale. 65 %** **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION :** 7 janvier 2010. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** Juillet 2012. LUMIO.TC02.12. Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché : ALLERGAN PHARMACEUTICALS IRELAND. Wexport - Irlande. Représentant local : ALLERGAN FRANCE - 12, place de la Défense - 92400 COURBEVOIE - Tél. : 01.49.07.83.00. Des informations détaillées sur ce produit sont disponibles sur le site de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) : <http://www.ema.europa.eu>

GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution. COMPOSITION : Un ml de solution contient 0,3 mg de bimatoprost et 5 mg de timolol (sous la forme de 6,8 mg de maléate de timolol). Excipients : chlorure de sodium, phosphate disodique heptahydraté, acide citrique monohydraté, acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau purifiée. Chaque ml de solution contient 0,05 mg de chlorure de benzalkonium. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Collyre en solution. Solution incolore à légèrement jaune. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêta-bloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** **Posologie :** Posologie recommandée chez les adultes (y compris les sujets âgés) : La posologie recommandée est d'une goutte de GANFORT dans l'œil ou les yeux atteints(s) une fois par jour le matin. Si une dose est omise, il convient d'administrer la dose suivante comme prévu. La posologie ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil ou les yeux atteints(s). **Insuffisance rénale ou hépatique :** GANFORT n'a pas été étudié chez les malades atteints d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale. En conséquence, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de GANFORT chez les

enfants de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** En cas d'administration concomitante de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, chacun doit être administré à un intervalle d'au moins 5 minutes. Pratiquer une occlusion nasolacrymale ou fermer les paupières pendant 2 minutes permet de réduire l'absorption systémique. Cette pratique vise à minimiser les effets secondaires systémiques et à favoriser l'action locale du collyre. **CONTRE-INDICATIONS :** • Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. • Hyperactivité bronchique, incluant asthme bronchique ou antécédent d'asthme bronchique et bronchopneumopathie obstructive chronique grave. • Bradycardie sinusale, syndrome de dysfonctionnement sinusal, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, non contrôlé par pacemaker. Insuffisance cardiaque manifeste, choc cardiogénique. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :** Comme pour d'autres médicaments ophtalmiques à usage local, les substances actives (timolol/bimatoprost) contenues dans GANFORT peuvent passer dans la circulation générale. Aucune augmentation de l'absorption systémique de chaque principe actif n'a été observée. En raison de la présence d'un composant bêta-adrénérique, le timolol, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et d'autres effets indésirables similaires à ceux rapportés avec les bêta-bloquants par voie générale, sont susceptibles de se produire. Les effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique topique sont plus faibles qu'après une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique « Posologie et mode d'administration ». **Troubles cardiaques :** Les patients souffrant de maladies cardiovasculaires (par ex. maladie coronarienne, angor de Prinzmetal ou insuffisance cardiaque) et sous traitement hypotenseur par des bêta-bloquants doivent être évalués de manière approfondie, et un traitement par d'autres substances actives doit être envisagé. Les patients atteints de maladies cardiovasculaires doivent être surveillés afin de dépister tout signe d'altération de leur maladie et d'effets indésirables. En raison de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêta-bloquants doivent être administrés avec précaution aux patients atteints de bloc cardiaque du premier degré. **Troubles vasculaires :** Il convient de traiter avec prudence les patients atteints de troubles/perturbations sévères de la circulation périphérique (i.e. les formes sévères de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud). **Troubles respiratoires :** Des réactions respiratoires, dont des décès dus à un bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées après l'administration de certains bêta-bloquants ophtalmiques. GANFORT doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère/modérée et uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel. **Hypoglycémie/diabète :** Les inhibiteurs bêta-adrénériques doivent être administrés avec prudence chez les patients ayant une tendance à l'hypoglycémie spontanée et chez les patients atteints de diabète instable, car les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë. Les bêta-bloquants risquent également de masquer les signes d'hyperthyroïdie. **Maladies de la cornée :** Les bêta-bloquants ophtalmiques peuvent provoquer une sécheresse oculaire. Les patients atteints de maladies de la cornée doivent être traités avec prudence. **Autres agents bêta-bloquants :** L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus du blocage bêta-adrénérique systémique peuvent être potentialisés lorsque le timolol est administré à des patients recevant déjà un agent bêta-bloquant systémique. La réponse de ces patients doit être étroitement surveillée. L'utilisation de deux bêta-bloquants à usage topique n'est pas recommandée (voir rubrique « Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions. **Réactions anaphylactiques :** Durant un traitement par des bêta-bloquants, les patients qui ont des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique grave à divers allergènes peuvent se montrer plus sensibles aux expositions répétées à ces allergènes ou réfractaires aux doses usuelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques. **Décollement de la choroïde :** Un décollement de la choroïde a été rapporté après administration d'un traitement visant à réduire la sécrétion d'humour aqueux (par ex. timolol, acétazolamide), suite à une intervention chirurgicale de filtration. **Anesthésie chirurgicale :** Les préparations ophtalmologiques de bêta-bloquants peuvent bloquer les effets bêta-agonistes systémiques de l'adrénaline, par exemple. L'anesthésiste doit être informé que le patient suit un traitement par timolol. **Hépatiques :** Chez des patients qui avaient avant traitement un antécédent de maladie hépatique modérée ou des taux anormaux d'alanine-aminotransférase (ALAT), aspartate-aminotransférase (ASAT) et/ou bilirubine, aucun effet secondaire sur la fonction hépatique n'a été rapporté au cours d'un traitement de 24 mois par le bimatoprost. Le timolol par voie oculaire n'est associé à aucun effet indésirable connu sur la fonction hépatique. **Oculaires :** Avant le début du traitement, les patients doivent être informés de la possibilité d'une croissance des cils, d'un assombrissement de la peau de la paupière et d'une augmentation de la pigmentation de l'iris, comme cela a été observé au cours des études chez les patients traités par le bimatoprost et GANFORT. Certains de ces changements peuvent être définitifs et peuvent entraîner des différences d'apparence entre les yeux si un seul œil est traité. Le changement de pigmentation de l'iris peut être permanent à l'arrêt du traitement par GANFORT. Au bout de 12 mois de traitement par GANFORT, l'incidence de changement de pigmentation de l'iris a été de 0,2 %. Après un traitement de 12 mois par un collyre contenant du bimatoprost seulement, l'incidence a été de 1,5 % et n'a pas augmenté pendant les 3 années de traitement. Des cas d'œdème maculaire cystoïde ont été rapportés avec GANFORT. Par conséquent, GANFORT doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire (par ex. patients aphakes ou patients pseudophakes avec rupture capsulaire postérieure). **Excipients :** GANFORT contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut entraîner une irritation oculaire. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation. Elles peuvent être remises au minimum 15 minutes après l'administration. Le chlorure de benzalkonium est connu pour décolorer les lentilles de contact souples. Il faut donc éviter tout contact entre le produit et les lentilles de contact souples. Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium peut causer une kératite ponctuée superficielle et/ou une kératopathie ulcéraire toxique. Une surveillance est nécessaire en cas de traitement répété ou prolongé par GANFORT chez les patients présentant une sécheresse oculaire ou une atteinte cornéenne. **Autres conditions :** GANFORT n'a pas été étudié chez les patients présentant un œil inflammatoire, un glaucome néovasculaire, inflammatoire à angle étroit ou à angle fermé ou congénital. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION :** Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée avec l'association fixe bimatoprost/timolol. Des effets additifs ayant pour conséquence une hypotension et/ou une bradycardie marquée peuvent se produire quand une solution ophtalmique contenant des bêta-bloquants est administrée en association avec des inhibiteurs calciques oraux, la guanéthidine, des bêta-bloquants adrénergiques, des parasympathomimétiques, des antiarythmiques (dont l'amiodarone) et des glucosides digitaliques. Une potentialisation du blocage bêta-adrénérique systémique (par ex., réduction de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapportée au cours d'un traitement associant un inhibiteur du $CY-P2D6$ (par ex., quinidine, fluoxétine, paroxétine) et le timolol. Des mydriases dues à l'utilisation concomitante de bêta-bloquants ophtalmiques et d'adrénaline (épinéphrine) ont été rapportées occasionnellement. **FÉCONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT :** **Grossesse :** Il n'existe aucune donnée pertinente concernant l'utilisation de l'association fixe bimatoprost/timolol chez la femme enceinte. GANFORT ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique « Posologie et mode d'administration ». **Bimatoprost :** Il n'existe pas de données cliniques pertinentes sur l'utilisation chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à de fortes doses maternotoxiques (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). **Timolol :** Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence de signe de malformation fœtale, mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin après une exposition à des bêta-bloquants par voie orale. De plus, des signes et symptômes évocateurs d'un blocage bêta-adrénérique (par ex. bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né quand un traitement par des bêta-bloquants était administré avant l'accouchement. Si GANFORT est administré avant l'accouchement, le nouveau-né doit être étroitement surveillé durant les premiers jours de sa vie. Les études menées avec le timolol chez l'animal ont mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction à des doses significativement supérieures à

celles qui sont utilisées dans la pratique clinique (voir rubrique « Données de sécurité précliniques »). **Allaitement:** *Timolol*: Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques du timolol en collyre, il est peu probable que des quantités suffisamment importantes soient présentes dans le lait maternel pour provoquer des symptômes cliniques de blocage bêta-adrénergique chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique « Posologie et mode d'administration ». *Bimatoprost*: Le passage du bimatoprost dans le lait maternel humain n'est pas connu, mais le bimatoprost est excrété dans le lait de rates allaitantes. Il est donc recommandé de ne pas utiliser GANFORT chez la femme allaitante. **Fécondité:** Il n'existe aucune donnée sur les effets de GANFORT sur la fécondité humaine. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** GANFORT a une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme tout traitement ophtalmique, si une vision trouble transitoire se produit après l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire ou d'utiliser des machines. **EFFETS INDESIRABLES:** **Médicament GANFORT:** *Résumé du profil de sécurité:* Les effets indésirables observés dans les études cliniques utilisant GANFORT ont été limités à ceux rapportés antérieurement pour chacune des substances actives, bimatoprost et timolol, prises séparément. Aucun autre effet indésirable spécifique à GANFORT n'a été observé dans les études cliniques. La plupart des effets indésirables observés dans les études cliniques utilisant GANFORT ont été oculaires et d'intensité modérée, et aucun n'a été qualifié de grave. D'après les données cliniques obtenues sur 12 mois, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est une hyperhémie conjonctivale (généralement minime à modérée et considérée comme non inflammatoire), qui s'est produite chez 26 % environ des patients et a conduit à un arrêt du traitement chez 1,5 % des patients. *Liste sous forme de tableau des effets indésirables:* Les effets indésirables qui suivent ont été rapportés pendant les essais cliniques de GANFORT (dans chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité). La fréquence des effets indésirables possibles présentés ci-dessous est définie à l'aide de la convention suivante: Très fréquent: ≥ 1/10; Fréquent: entre ≥ 1/100 et < 1/10; Peu fréquent: entre ≥ 1/1 000 et < 1/100; Rare: entre ≥ 1/10 000 et 1/1 000; Très rare: < 1/10 000; Fréquence indéterminée: la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
Affections oculaires	Très fréquent	Hyperhémie conjonctivale, croissance des cils.
	Fréquent	Kératite ponctuée superficielle, érosion de la cornée, sensation de brûlure, prurit oculaire, sensation de picotements dans l'œil, sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, érythème de la paupière, douleur oculaire, photophobie, écoulement oculaire, troubles visuels, prurit de la paupière.
	Peu fréquent	Iritis, irritation oculaire, œdème conjonctival, blépharite, épiphora, œdème de la paupière, douleur de la paupière, baisse de l'acuité visuelle, asthénopie, trichiasis.
	Fréquence indéterminée	Œdème maculaire cystoïde.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Rhinite
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Fréquent	Pigmentation palpébrale
	Peu fréquent	Hirsutisme

D'autres effets indésirables ont été rapportés avec l'une des deux substances actives (bimatoprost ou timolol), et sont donc susceptibles d'être observés avec GANFORT: **Bimatoprost**

Classe de système d'organes	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Vertiges
Affections oculaires	Conjonctivite allergique, assombrissement des cils, augmentation de la pigmentation de l'iris, blépharospasme, rétraction de la paupière, hémorragie rétinienne, uvéite
Affections vasculaires	Hypertension
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie
Investigations	Anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique

Timolol: Comme c'est le cas avec d'autres produits ophtalmiques à usage local, GANFORT (bimatoprost/timolol) peut passer dans la circulation systémique. L'absorption de timolol peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêta-bloquants systémiques. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique locale est plus faible qu'après une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique « Posologie et mode d'administration ». Liste des effets indésirables potentiels qui ont été observés avec les bêta-bloquants ophtalmiques et qui peuvent éventuellement aussi se produire avec GANFORT:

Classe de système d'organes	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques systémiques incluant angioedème, urticaire, éruption cutanée localisée et généralisée, prurit, anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie
Affections psychiatriques	Insomnie, dépression, cauchemars, perte de mémoire
Affections du système nerveux	Syncope, accident cérébrovasculaire, vertiges, aggravation des signes et symptômes de myasthénie grave, paresthésie, ischémie cérébrale
Affections oculaires	Baisse de la sensibilité cornéenne, diplopie, ptosis, décollement de la choroïde après chirurgie filtrante(voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), kératite, vision trouble
Affections cardiaques	Bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque, arythmies, bradycardie, défaillance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, douleurs thoraciques, palpitations, œdème
Affections vasculaires	Hypotension, phénomène de Raynaud, refroidissement des mains et des pieds
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme (surtout chez des patients présentant une maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	Dysgueusie, nausées, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleurs abdominales, vomissements

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie, éruption psoriasiforme ou aggravation du psoriasis, éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie
Affections des organes de la reproduction et du sein	Dysfonctionnements sexuels, baisse de la libido
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie/fatigue

SURDOSAGE: Un surdosage topique de GANFORT a peu de chance de se produire ou d'être associé à une toxicité. **Bimatoprost:** Si GANFORT est ingéré accidentellement, les informations suivantes peuvent être utiles: dans les études par voie orale de deux semaines menées chez des rats et des souris, des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'ont entraîné aucune toxicité. Cette dose exprimée en mg/m² est au moins 70 fois supérieure à la dose correspondant à l'ingestion accidentelle d'un flacon de GANFORT par un enfant de 10 kg. **Timolol:** Les symptômes d'un surdosage systémique par le timolol incluent: bradycardie, hypotension, bronchospasme, céphalées, vertiges, difficultés respiratoires et arrêt cardiaque. Une étude chez des patients a indiqué que le timolol n'est pas éliminé facilement par dialyse. En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être mis en place. **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES:** Classe pharmacothérapeutique: Préparation ophtalmologique - agents bêta-bloquants - code ATC: S01ED51. **Mécanisme d'action:** GANFORT contient deux substances actives: le bimatoprost et le timolol. Ces deux composants réduisent la pression intraoculaire (PIO) élevée par des mécanismes d'action complémentaires, et leur effet combiné résulte en une baisse additionnelle de la PIO par comparaison à celle induite par l'un ou l'autre composé en monothérapie. GANFORT a un délai d'action rapide. Le bimatoprost est un substance active hypotensive oculaire puissante. C'est un prostamide synthétique, structuellement apparenté à la prostaglandine F_{2α} (PGF_{2α}) qui n'agit pas par l'intermédiaire de récepteurs aux prostaglandines connus. Le bimatoprost reproduit de façon sélective les effets de nouvelles substances biosynthétiques récemment découvertes et appelées prostamides. Cependant, la structure des récepteurs aux prostamides n'a pas encore été identifiée. Le bimatoprost réduit la pression intraoculaire chez l'homme en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le trabeculum et en améliorant l'écoulement uvéo-scléral. Le timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta1- et bêta2-adrénergiques qui n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque significative, ni d'action dépressive directe sur le myocarde ou d'effet anesthésique local (activité stabilisatrice des membranes). Le timolol abaisse la PIO en réduisant la formation d'humeur aqueuse. Son mécanisme d'action exact n'est pas clairement élucidé, mais il est probable qu'il fasse intervenir une inhibition de l'augmentation de la synthèse d'AMP cyclique induite par une stimulation bêta-adrénergique endogène. **Effets cliniques:** La baisse de la PIO produite par GANFORT n'est pas inférieure à celle observée avec un traitement associant le bimatoprost (une fois par jour) et le timolol (deux fois par jour). Aucune des études effectuées n'a concerné l'administration de GANFORT le soir. En conséquence, il est recommandé d'effectuer l'administration de GANFORT le matin pour que la baisse maximale de la PIO soit assurément obtenue au moment du pic physiologique de la PIO. Toutefois, si l'observance l'exige, une administration le soir peut être envisagée. Le timolol à 0,5 % en administrations quotidiennes uniques produit un effet maximal d'installation rapide qui coïncide avec le pic physiologique de PIO, et une baisse de PIO cliniquement utile est maintenue sur l'ensemble de la période de 24 heures, entre deux doses. Les études menées avec le bimatoprost ont indiqué que le contrôle de la PIO obtenu est comparable, que le traitement soit administré le matin ou le soir. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de GANFORT chez les enfants de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES:** **Médicament GANFORT:** Les concentrations plasmatiques en bimatoprost et en timolol ont été mesurées au cours d'une étude croisée comparant les effets de ces deux monothérapies à ceux de GANFORT, chez des sujets sains. L'absorption systémique de chaque principe actif a été minimale; elle n'a pas été modifiée pour l'association. Aucune accumulation de l'un ou l'autre des principes actifs n'a été mise en évidence durant les deux études de 12 mois au cours desquelles l'absorption systémique a été mesurée. **Bimatoprost:** Le bimatoprost pénètre bien dans la cornée et la sclère humaine *in vitro*. Après administration par voie ophtalmique, l'exposition systémique au bimatoprost est très faible. Aucune accumulation n'est observée avec le temps. Après administration répétée pendant deux semaines d'une goutte par jour de bimatoprost 0,03 % dans les deux yeux, le pic plasmatique est obtenu 10 minutes après l'instillation. Les concentrations plasmatiques circulantes deviennent inférieures à la limite de détection (0,025 ng/ml) au bout de 1 heure 30 environ après l'instillation. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC_{0-24h} (Aire Sous Courbe) ont été comparables au 7^{ème} jour et au 14^{ème} jour (environ 0,08 ng/ml et 0,09 ng • h/ml), indiquant qu'une concentration stable en médicament est atteinte durant la première semaine de traitement. Le bimatoprost est modérément distribué dans les tissus de l'organisme, et le volume de distribution systémique est 0,67 l/kg à l'état d'équilibre chez l'homme. Au niveau sanguin, le bimatoprost est retrouvé principalement dans le plasma sous forme liée aux protéines plasmatiques (environ 88 %). La forme inchangée du bimatoprost représente l'entité majoritaire dans la circulation systémique après une administration oculaire. Le bimatoprost subit une métabolisation par voie oxydative (N déséthylation et glucuronidation) aboutissant à la formation de divers métabolites. Le bimatoprost est principalement éliminé par excrétion rénale. Chez des volontaires sains, 67 % d'une dose administrée en intraveineuse est éliminée dans l'urine et 25 % sont excrétés dans les fèces. La demi-vie d'élimination déterminée après administration intraveineuse est d'environ 45 minutes; la clairance sanguine totale est de 1,5 l/h/kg. **Caractéristiques chez les patients âgés:** Lors de l'administration au rythme de 2 instillations par jour, l'exposition systémique au bimatoprost observée chez le sujet âgé de plus de 65 ans (ASC_{0-24h}: 0,0634 ng•h/ml) est nettement supérieure à celle observée chez l'adulte jeune (ASC_{0-24h}: 0,0218 ng•h/ml). Toutefois, en raison du faible passage systémique par voie oculaire, cette exposition systémique au bimatoprost reste faible et sans pertinence clinique, aussi bien chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Compte tenu de l'absence d'accumulation du bimatoprost dans le sang, le profil de sécurité serait comparable chez les patients âgés et les patients jeunes. **Timolol:** Le pic des concentrations en timolol atteint 898 ng/ml dans l'humeur aqueuse une heure après l'administration oculaire d'un collyre en solution à 0,5 % chez des sujets soumis à un traitement chirurgical de la cataracte. Une partie de la dose passe dans la circulation générale et subit un métabolisme hépatique important. La demi-vie plasmatique du timolol est de l'ordre de 4 à 6 heures. Le timolol est partiellement métabolisé dans le foie, et excrété avec ses métabolites par les reins. Le taux de liaison du timolol aux protéines plasmatiques est faible. **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE:** **Médicament GANFORT:** Les études de toxicité de GANFORT en administration répétée par voie oculaire n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme. Le profil de sécurité oculaire et systémique de chaque principe actif est bien établi. **Bimatoprost:** Les données précliniques obtenues durant des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans les études chez les rongeurs, des avortements spécifiques à l'espèce ont été observés pour des niveaux d'exposition systémique 33 à 97 fois supérieurs à ceux atteints chez l'homme après instillation oculaire. Chez le singe, l'administration quotidienne par voie ophtalmique de bimatoprost à des concentrations ≥ 0,03 % pendant un an a entraîné une augmentation de la pigmentation de l'iris et des modifications périoculaires réversibles, dose-dépendantes, caractérisées par une préomnéine des cils de sac supérieurs et/ou inférieurs et un élargissement de la fente palpébrale. Le processus d'augmentation de la pigmentation de l'iris semble être dû à une stimulation accrue de la production de mélanine dans les mélanocytes et non à une augmentation du nombre de mélanocytes. Il n'a pas été observé de modification fonctionnelle ou microscopique liée à ces effets périoculaires. Le mécanisme sous-jacent à ces effets périoculaires est inconnu. **Timolol:** Les données précliniques obtenues à partir des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administrations répétées, de génotoxicité, de cancérogénèse et de toxicité de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. **DONNEES PHARMACEUTIQUES: CONSERVATION:** Avant ouverture: 2 ans. Après ouverture: la stabilité physico-chimique, dans des conditions normales d'utilisation, a été démontrée pendant 28 jours à 25 °C. Au niveau microbiologique, les conditions et le temps de conservation après ouverture sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 28 jours à 25 °C. **DONNEES ADMINISTRATIVES:** CIP n° 34009 3757413 6: Flacon blanc opaque en polyéthylène de basse densité avec bouchons à vis en polystyrène de 3 ml - Boîte de 1 flacon. ANM: EU/1/06/340/001 (19-05-2006/28-06-2011). Liste I. Prix TTC: 20,88 € - CTJ: 0,75 €. **Agréé aux collectivités - Remboursé Sécurité Sociale 65 %.** **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** Janvier 2012. Version GANFC01_12. ALLERGAN France S.A.S - 12, place de la Défense - 92 400 COURBEVOIE - Tél. 01 49 07 83 00.

LE DOSSIER **Strabisme**

Paroles d'experts :
une interview du Pr A. Jousseaume (Berlin)

Uvéites et atteintes neurologiques

Quelles indications pour la chirurgie du DR par voie exoculaire ?

Hiérarchie des examens devant une lésion pigmentée suspecte

UBM et glaucome : diagnostic et suivi de l'iris plateau

Trabéculoplasie au laser SLT



DAILIES TOTAL¹®

Déjà



de confort réinventé



Les lentilles DAILIES TOTAL¹® sont indiquées pour la correction optique chez des personnes ayant des yeux sains présentant un astigmatisme minime qui ne gêne pas leur vue. Les lentilles journalières ne nécessitent pas d'entretien mais doivent être jetées chaque soir. Veuillez lire attentivement les instructions figurant dans la notice et sur l'étiquetage. En cas de doute, demandez conseil à votre spécialiste.

Le port de lentilles de contact est possible sous réserve de non contre-indication médicale au port de lentilles.

Ce dispositif médical est un produit de santé réglementé qui porte, au titre de cette réglementation, le marquage CE. Fabricant : CIBA VISION Corporation. Mai 2013-A187

Alcon®

(no) name



7^{es} 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



Quand l'acuité visuelle baisse (DMLA, presbytie, myopie forte, kératocône)

Jeudi 30 Janvier 2013 – Présidents : Pr R. Tadayoni et Dr D. Gatinel

9 h 30 – 12 h 30

Mises au Point Interactives

- La DMLA atrophique : la reconnaître et la prendre en charge
- Les inflammations oculaires qui baissent la vision
- Baisse d'acuité visuelle de près à la quarantaine : pas toujours une presbytie. Explorer et évaluer l'urgence
- Prise en charge de la presbytie aujourd'hui

14 h 00 – 16 h 30

Questions flash

- Baisse d'acuité visuelle, membrane épimaculaire et cataracte : laquelle opérer ?
- Optimiser la vision du patient en chirurgie de la cataracte
- Baisse d'acuité visuelle postopératoire avec œdème maculaire
- Baisse d'acuité visuelle de l'enfant : dépister et diagnostiquer
- Baisse d'acuité visuelle brusque : les urgences rétinienne
- Baisse d'acuité visuelle : quelle place pour l'électrophysiologie ?
- Rétablir l'acuité visuelle des patients atteints de kératocône
- Baisse d'acuité visuelle et *cornea guttata* : que faire ?
- Baisses d'acuité visuelle du myope fort : œdèmes et pseudo-œdèmes
- Baisse d'acuité visuelle après chirurgie de cornée : quand s'alarmer ?

17 h 00 – 17 h 30

Questions aux Experts

**Tous les experts présents sont réunis autour du président
et répondent à chaud aux questions de la salle**

17 h 30 – 18 h 30

Symposium satellite

Acréditation SFO en cours

Surface oculaire

Vendredi 31 Janvier 2013 – Président : Pr P.J. Pisella

9 h 30 – 12 h 30

Mises au Point Interactives

- L'allergie oculaire : que le printemps ?
- Blépharites, rosacée : ce qu'il faut savoir
- Herpès : toujours là ?
- Infections de surface : ce qui a changé

14 h 00 – 16 h 30

Questions flash

- Œil sec, pourquoi il y en a de plus en plus ?
- Savoir inspecter la surface oculaire avant chirurgie du segment antérieur
- L'allergie saisonnière : les corticoïdes sont-ils vraiment inutiles ?
- Kératoconjonctivite vernale : quel bilan allergologique ?
- Atopie ou pas : pièges diagnostiques
- Amibes et lentilles, pourquoi elle les aiment tant ?
- Gérer l'abcès au cabinet en solo : oui ou non ?
- Demodex : on cherche, on traite
- Phlyctènes ou papilles et surface oculaire de l'enfant
- Pourquoi il n'y a pas d'herpès sur lentilles ?
- Feu vert pour la ciclosporine : quand dans l'œil sec ?
- Brûlures et traumatismes de la surface oculaire : que faire en première intention et suivi en ville ?

17 h 00 – 17 h 45

Questions aux Experts

**Tous les experts présents sont réunis autour du président
et répondent à chaud aux questions de la salle**

BRÈVES

AREDS 2 : Quels résultats utilisables ?

Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS 2) randomized clinical trial. JAMA, 2013;5;309:2005-2015.

À Seattle, le dimanche 5 mai, à 16 h 15, les résultats de l'AREDS 2 étaient présentés au congrès de l'ARVO dans une salle comble et une ambiance surchauffée par des années d'attente (12 ans déjà depuis la publication du rapport 8 de l'AREDS 1 !). Ces résultats étaient simultanément mis en ligne sur le site du JAMA et une session "live" sur Internet permettait à ceux qui n'avaient pas pu se rendre à Seattle de suivre le déroulement de la session.

Pourtant, à la fin de la séance introduite par Paul Sieving, directeur du *National Eye Institute*, et menée par Emily Chew, les participants repartaient pour la plupart avec davantage d'interrogations que de certitudes...

Objectifs de l'étude AREDS 2

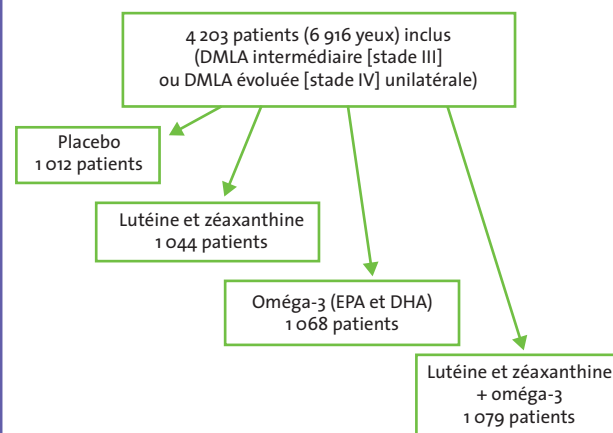
L'étude AREDS 1 avait montré l'intérêt d'une formulation originale fortement dosée (vitamines anti-oxydantes, β -carotène et zinc) pour diminuer de 25 % le risque de progression de la DMLA [1]. L'étude AREDS 2 visait d'abord à évaluer la possibilité d'une réduction supplémentaire de 25 % du risque de progression de la DMLA en diminuant la dose de zinc de la formulation et, surtout, en substituant de la lutéine et de la zéaxanthine au β -carotène et en ajoutant des acides gras oméga-3 (EPA et DHA) à la formulation initiale (**tableau I**).

Le design de l'étude, un peu complexe, permettait de tester cette hypothèse, mais aussi d'évaluer l'intérêt de multiples formulations dérivées (**fig. 1 et 2, tableau II**).

	AREDS 1	AREDS 2
β -carotène	15 mg	
Vitamine C	500 mg	500 mg
Vitamine E	400 UI	400 UI
Zinc	80 mg	25 mg
Cuivre	2 mg	2 mg
Lutéine-zéaxanthine		10 mg 2 mg
Oméga-3		1 g EPA : 650 mg DHA : 350 mg

TABEAU I : Formulations AREDS 1 et AREDS 2 comparées.

1. Premier tirage au sort



2. Second tirage au sort

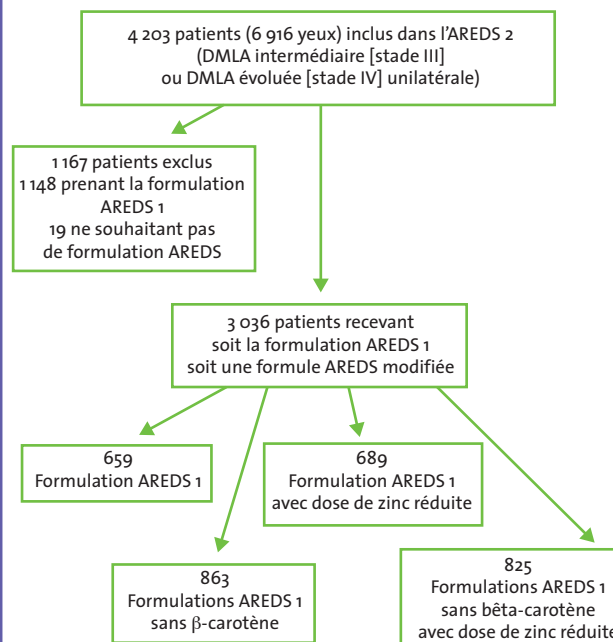


FIG. 1 ET 2 : Deux tirages au sort successifs permettaient de répartir les 4 203 patients de l'étude AREDS 2 dans une série de sous-groupes correspondant chacun à une formulation spécifique.

Méthodologie et résultats

Un total de 4 203 patients (soit 6 916 yeux) a été inclus dans l'étude entre 2006 et 2012. Ces patients, âgés de 50 à 85 ans, présentaient un risque de progression de DMLA avec des drusen séreux bilatéraux ou des drusen séreux au niveau d'un œil

	“Placebo” (n = 1 012)	Lutéine + zéaxanthine (n = 1 044)	EPA + DHA (n = 1 068)	Lutéine + zéaxanthine et EPA + DHA (n = 1 079)
Formulation AREDS originale	168	169	147	175
Formulation AREDS sans β -carotène	201	200	231	231
Formulation AREDS avec dose réduite de Zn	184	162	179	164
Formulation AREDS avec dose réduite de Zn et sans β -carotène	190	207	201	227

TABEAU II : Présentation simplifiée des sous-groupes issus des 2 tirages au sort répartissant la plupart des 4 203 patients. On note les effectifs finalement réduits de ces sous-groupes et le groupe placebo qui comporte lui-même une série de sous groupes supplémentés.

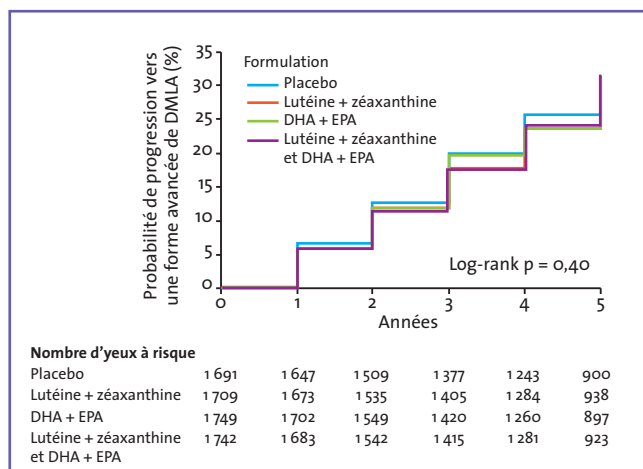


FIG. 3 : Courbe de Kaplan-Meier montrant le risque de progression vers une forme avancée de DMLA pour les différents groupes étudiés.

et une forme “avancée” (atrophie ou néovascularisation) de DMLA au niveau de l’autre œil.

Le suivi médian a été de 5 ans, avec 1 940 yeux étudiés (de 1 608 participants) ayant une progression de leur maladie vers une forme avancée de DMLA.

La courbe de Kaplan-Meier représente les probabilités d’évolution vers une DMLA avancée à 5 ans pour les différents groupes (**fig. 3**). Pour le groupe placebo, ce risque était de 31 % (493 yeux). Pour le groupe lutéine et zéaxanthine, le risque était de 29 % (468 yeux). Pour le groupe DHA + EPA, le risque était de 31 % (507). Enfin, pour le groupe lutéine + zéaxanthine et DHA + EPA, le risque était de 30 % (472 yeux).

Ainsi, la comparaison avec le placebo ne montre pas de réduction statistiquement significative de la progression de

la DMLA avancée ni dans le groupe lutéine + zéaxanthine (hazard ratio [HR] : 0,90 ; IC à 98,7 % : 0,76-1,07 ; $p = 0,12$) ; ni dans le groupe DHA + EPA (HR : 0,97 ; IC à 98,7 % : 0,82-1,16 ; $p = 0,70$) ; ni dans le groupe lutéine + zéaxanthine et DHA + EPA (HR : 0,89 ; IC à 98,7 % : 0,75-1,06 ; $p = 0,10$). Par ailleurs, davantage de cancers du poumon ont été observés dans le groupe recevant du β -carotène par comparaison aux groupes ne recevant pas ce caroténoïde (23 vs 11, $p = 0,04$), surtout chez les anciens fumeurs.

Discussion

Les auteurs concluent que d’après l’analyse de leurs résultats, l’ajout de lutéine et de zéaxanthine, de DHA et d’EPA, ou des deux à la formulation AREDS originale, n’a pas réduit davantage le risque de progression vers une DMLA avancée. En raison de l’augmentation de l’incidence potentielle de cancer du poumon chez les anciens fumeurs, la lutéine + zéaxanthine peut donc être un substitut approprié du β -carotène dans la formulation AREDS.

Quelques éléments de réflexion peuvent être avancés. En premier lieu, le critère de jugement de l’étude était probablement trop ambitieux : les auteurs anticipaient un bénéfice supplémentaire de 25 % au bénéfice apporté par la formulation AREDS 1 qui était déjà de 25 %. Dans le groupe placebo de l’étude AREDS 1, le risque de progression à 5 ans du groupe placebo était de 36 % ; au contraire, dans le groupe placebo de l’AREDS 2, ce risque n’était que de 31 % (peut être en raison d’une vraie modification du risque de la population mais peut être aussi en raison de suppléments dissimulés aux investigateurs). L’évolution “trop favorable” du groupe placebo contribue à l’insuffisance du bénéfice supplémentaire apporté par les formulations de l’AREDS 2.

BRÈVES

Concernant les ω -3, l'étude AREDS ne met pas en évidence d'élément défavorable. L'étude montre simplement que l'adjonction d' ω -3 à la formulation ne permet pas d'apporter un effet protecteur supplémentaire (de 25 %) vis-à-vis de la population étudiée. Ce résultat n'est pas bien concordant avec le faisceau d'argument apporté par toutes les études d'observation concernant les ω -3 qui ont été publiées depuis une dizaine d'années, en particulier celles concernant l'étude de la population de l'étude AREDS 1 (rapports 20, 23 et 30) [2-4]. Le résultat n'est pas non plus concordant avec l'étude NAT 2, récemment publiée par l'équipe de Créteil.

On peut tenter ici une comparaison des études NAT 2 et AREDS 2 qui ont des effectifs du même ordre de grandeur, en raison de la réduction des effectifs de sous-groupe de l'AREDS 2. Les deux études ont des populations très différentes, bien plus homogène pour NAT 2 (après la survenue d'une néovascularisation du premier œil, l'étude évalue le devenir de l'œil adelphe). Les groupes placebo sont différents. Enfin, les méthodes d'évaluation des résultats sont différents (pour NAT 2, on mesurait l'incorporation des ω -3 dans la membrane des hématies)... Tous ces éléments expliquent des résultats différents : en particulier, les résultats de NAT 2 sont bien plus en accord avec les nombreuses études d'observation depuis une dizaine d'années, en faveur d'un effet protecteur des oméga-3 vis-à-vis du risque de DMLA ou, plus précisément, de néovascularisation.

Le problème est peut-être bien là : le "risque de progression de la DMLA" de l'étude AREDS est un concept qui pouvait apparaître valide dans les années 1990, mais qui semble bien vague en 2013. Au contraire, l'évaluation du risque de survenue d'une néovascularisation au niveau du second œil chez des patients atteints de DMLA correspond à une notion plus précise tant au niveau de la population (forme néovasculaire de DMLA) qu'au niveau du critère étudié (apparition d'une néovascularisation). Depuis quelques années, la mise en évidence de facteurs génétiques multiples montre que l'avenir est certainement à un démembrement de la maladie vers des formes accessibles

à des traitements mieux personnalisés. C'est, par exemple, le domaine de la nutriginétique pour les formes précoces.

Conclusion

On retiendra donc que l'étude AREDS 2 valide le remplacement du β -carotène par la lutéine (10 mg) + zéaxanthine (2 mg) avec un niveau de preuve équivalent à celui de l'AREDS 1 ce qui est pour le moins un élément important.

Concernant les ω -3, l'étude n'apporte pas d'élément négatif. Le manque d'homogénéité de la population étudiée, le critère de jugement trop ambitieux, l'imprécision de ce critère de jugement et l'évolution trop favorable du groupe placebo (probablement supplémenté à l'insu des investigateurs) n'ont pas permis à l'étude AREDS 2 de confirmer les nombreuses études d'observations, ni les résultats de l'étude d'intervention NAT 2.

Bibliographie

1. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report n° 8. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:1417-1436.
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 n° 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. SAN GIOVANNI 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.

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

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. Soubbrane, 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. Lebuissou, 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

Évelyne Kerfant, Agnès Le Fur

RÉDACTEUR GRAPHISTE

Marc Perazzi

MAQUETTE, PAO

Élodie 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 : info@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 : 2^e trimestre 2013



Cahier 1 #204
Juin 2013

➔ BRÈVES

- 8 AREDS 2 : Quels résultats utilisables ?
T. Desmettre

➔ LE DOSSIER

Strabisme

- 13 Éditorial : Démystifier le strabisme
C. Speeg-Schatz
- 14 L'implication cérébrale du strabisme
E. Bui Quoc
- 18 Pourquoi opérer
un strabisme de l'adulte ?
A. Sauer
- 21 Traitement médical du strabisme
P. Burgun
- 27 La toxine botulique
dans le traitement du strabisme
M. Robert, C. Dénier
- 31 En pratique, on retiendra

➔ PAROLES D'EXPERTS

- 32 Une interview du Pr A. Jousseaume
Propos recueillis par T. Desmettre

➔ REVUES GÉNÉRALES

- 34 Uvéites et atteintes neurologiques
V. Touitou, P. Le Hoang
- 39 UBM et glaucome : diagnostic
et suivi de l'iris plateau
M. Puech
- 43 Devant une lésion pigmentée
suspecte : hiérarchie des examens
S. Tick
- 48 Quelles indications pour la chirurgie
du décollement de rétine par voie
exoculaire ?
F. Becquet
- 52 Trabéculoplastie au laser SLT
O. Laplace

Un cahier 2 "Créez votre futur"
est routé avec ce numéro.

Un encart "Journées d'Ophtalmologie
Avignonnaises" est inséré dans ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 33.

Image de couverture : Tea Potocnik. iStockphoto

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

NOUVEAU



La dose recommandée d'EYLEA® est de 2 mg d'afibercept, 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'afibercept. 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'afibercept, 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 afibercept 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. 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 préremplie : 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 À 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 agréé 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®**
(afibercept 40 mg/ml, solution injectable)

LE DOSSIER

Strabisme

Éditorial

Démystifier le strabisme

Le strabisme ou perte du parallélisme des deux yeux entrave le développement visuel de l'enfant ainsi que sa binocularité. Chez l'adulte, il peut, lorsqu'il est d'installation brutale, rendre sa vie quotidienne insupportable (diplopie); lorsqu'il est ancien, ce strabisme peut, outre les répercussions fonctionnelles qu'il entraîne, altérer la vie psychologique et sociale de ces patients, de même que leur vie professionnelle.

C'est pourquoi, il nous paraît indispensable de rappeler le fondement du strabisme chez l'enfant, sa prise en charge médicale, la possibilité dans les formes précoces d'une thérapie rapide et efficace dans trois-quarts des cas (toxine botulique) et l'intérêt de la chirurgie même chez l'adulte, traitement habituellement considéré comme difficile et risqué, abandonnant trop souvent le patient à son triste sort.

Le strabisme a été le thème du rapport 2013 de la Société Française d'Ophtalmologie et notre objectif a été de le démystifier et de donner aux praticiens les grandes lignes de prise en charge, même si dans ce dossier de *Réalités Ophtalmologiques*, seuls quelques-uns de ces sujets ont pu être abordés. **E. Bui Quoc** et **A. Sauer** ont collaboré au rapport, **P. Burgun** est mon fidèle orthoptiste au quotidien et **M. Robert**, un jeune ophtalmopédiatre à l'avenir prometteur à l'Hôpital Necker-Enfants malades.

Nous espérons que ces thèmes vous inciteront à vous plonger plus longuement dans le domaine de la strabologie et vous en souhaitons une belle lecture.



→ **C. SPEEG-SCHATZ**
CHU, STRASBOURG.

LE DOSSIER Strabisme

L'implication cérébrale du strabisme

RÉSUMÉ : L'implication cérébrale du strabisme sous-tend : d'une part, la problématique des causes du strabisme, dont la physiopathologie dans un certain nombre de cas implique un *primum movens* cérébral, pour autant non parfaitement défini (anomalies des connexions calleuses?, anomalies des centres de la vergence?); d'autre part, la problématique des conséquences du strabisme, en particulier du strabisme précoce, sur les réseaux neuronaux ou par exemple la non-différenciation en cellules binoculaires de neurones visuels de la couche II/III du cortex primaire (ce qui explique, en partie, l'absence de vision binoculaire normale en cas de survenue du strabisme dans la première année de vie).

Et finalement, la difficulté des strabologues médecins et chirurgiens des yeux est de savoir (ou pouvoir) traiter un cerveau responsable du strabisme ou altéré par celui-ci.



→ E. BUI QUOC
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

Le strabisme est une pathologie, ou plutôt un ensemble de pathologies, dont le point commun est une perturbation de la fonction visuelle motrice (parallélisme des yeux, mouvements des yeux) et de la fonction visuelle sensorielle (perturbation de la vision binoculaire).

L'implication cérébrale du strabisme correspond au fait :

- d'une part, que la physiopathologie d'un certain nombre de formes de strabisme est neuronale/cérébrale ;
- d'autre part, que la déviation des yeux en retour peut entraîner des modifications définitives des réseaux neuronaux et des propriétés des neurones visuels.

La genèse du strabisme

Évoquer "la" genèse "du" strabisme est certainement malaisé, car il existe de nombreuses formes de strabisme, dont les causes sont variées, et pour un même type de strabisme, des causes associées peuvent être intriquées. Quoi qu'il en soit, même si le strabisme est une pathologie dont l'expression peut être qualifiée de périphérique (non rectitude des yeux au plan moteur et éventuelle perturbation de

la vision binoculaire au plan sensoriel), ses causes sont cérébrales/neurales dans un certain nombre de cas.

Il a été démontré, sur le plan neurophysiologique, l'existence de neurones de la vergence. Ils sont localisés dans la formation réticulaire du mésencéphale (FRM). Ce sont des neurones toniques, soit des neurones de convergence en majorité, soit des neurones de divergence [1]. Plus précisément, il a été précisé que ces neurones impliqués dans les saccades, mais aussi dans des mouvements combinés de saccades/vergences (convergence et divergence), se situent dans une structure particulière : le noyau réticulaire tegmental du pont (NRTPT) [2].

Dans ce contexte, il est fait l'hypothèse sans avoir pu la prouver jusqu'ici que le strabisme convergent serait la conséquence d'une hyperactivité/hyper-excitabilité des neurones de la convergence et/ou une hypoactivité/hypo-excitabilité des neurones de la divergence, par augmentation ou diminution du nombre de neurones et/ou modification de leur activité électrique. Le strabisme divergent serait la conséquence d'une hyperactivité/hyper-excitabilité des neurones de la divergence

ou d'une hypoactivité/hypo-excitabilité des neurones de la convergence.

1. Physiopathologie du strabisme précoce

>>> Hypothèse motrice

Ainsi, par exemple, en ce qui concerne la physiopathologie du strabisme précoce, l'hypothèse motrice évoquée par Von Noorden suppose qu'il existerait un excès de vergence tonique initial qui perturberait le développement de la fusion motrice, le système sensoriel étant initialement normal. Cette hypothèse pourrait être sous-tendue par une hyperactivité des neurones de la convergence [3].

>>> Hypothèse sensorielle

Inversement, il a été avancé une hypothèse sensorielle, notamment par Worth, qui admet une absence innée de fusion sensorielle. Ainsi, comme les vergences toniques ne sont pas contrôlées par la fusion, il se produit une déviation des yeux [4]. Là encore, un *primum movens* cérébral initial pourrait être évoqué, comme une anomalie initiale des connexions interhémisphériques. En effet, la fusion des deux hémichamps visuels nécessite des connexions interhémisphériques normales, puisque l'hémichamp visuel droit est vu par le cerveau gauche (voie rétino-géniculo-corticale directe temporale gauche et voie rétino-géniculo-corticale croisée nasale droite) et l'hémichamp visuel gauche est vu par le cerveau droit (voie rétino-géniculo-corticale directe temporale droite et voie rétino-géniculo-corticale croisée nasale gauche). Le méridien vertical central dans lequel fusionne ces deux hémichamps correspond au champ visuel calleux (**fig. 1**).

>>> Hypothèse proprioceptive

Face à ces théories, motrice ou sensorielle, qui impliquent une origine cérébrale au strabisme, une hypothèse proprioceptive au strabisme est également étayée. En effet, il est démontré

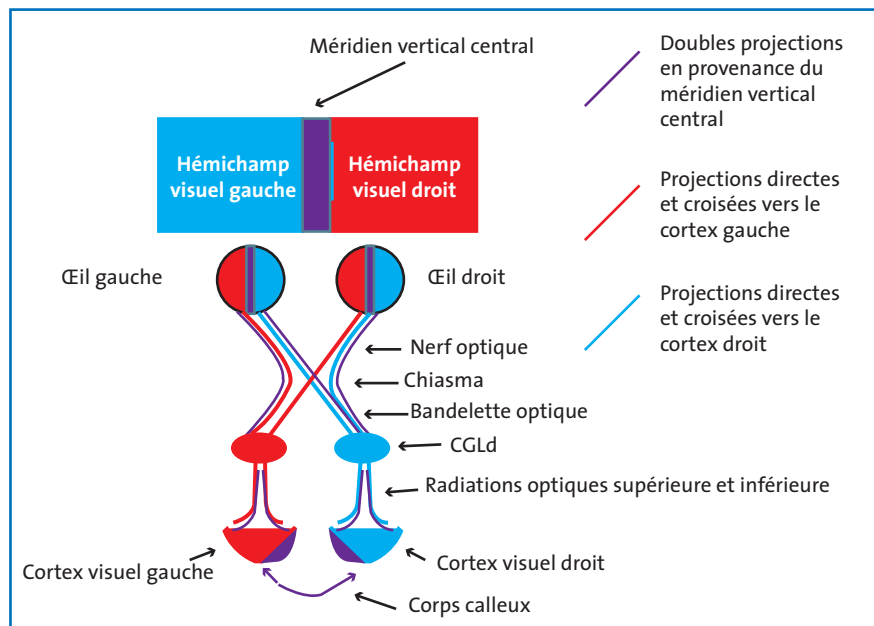


FIG. 1: Le méridien vertical central.

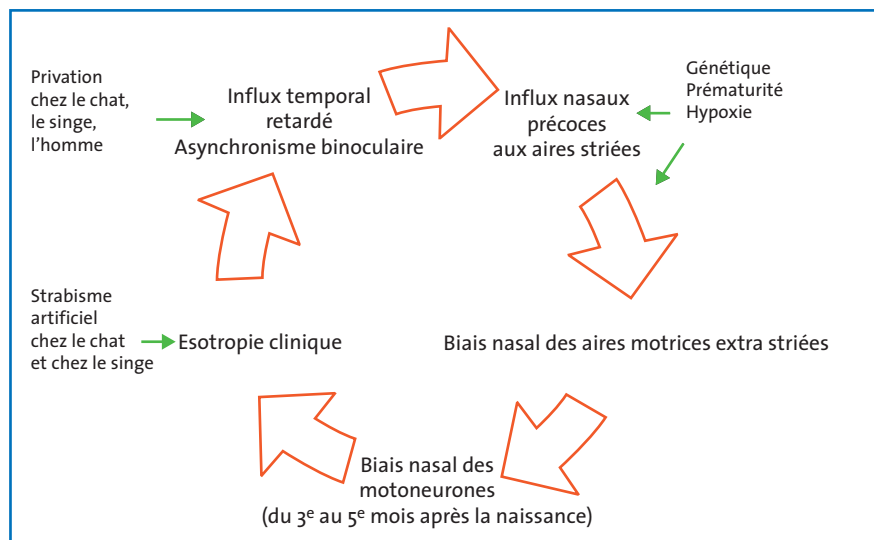


FIG. 2: Le cercle vicieux du strabisme. D'après [6].

que les afférences proprioceptives des muscles oculomoteurs ont un rôle dans le développement des propriétés des neurones corticaux visuels [5].

Les causes du strabisme précoce sont par conséquent multiples, innées et acquises, avec une influence de la génétique – l'hérédité du strabisme précoce

est établie sans pour autant qu'un (ou des) gène(s) précis soi(en)t encore identifié(s), mais également des facteurs environnementaux (notamment l'augmentation de la fréquence du strabisme chez les anciens prématurés). Il est possible d'en trouver un résumé établi par Tychsen dans "Le cercle vicieux du strabisme" (**fig. 2**) [6].

LE DOSSIER Strabisme

2. Les autres formes de strabisme

Il existe d'autres formes de strabisme, notamment avec les syndromes de Stilling-Türk-Duane. L'implication cérébrale est évidente, puisque le *primum movens* est une agénésie du VI compensée par une réinnervation aberrante en provenance du III. Même si elle est inconnue précisément, l'anomalie originelle se situerait dans le tronc cérébral au niveau du noyau du III.

Conséquences du strabisme sur les réseaux neuronaux

Le strabisme modifie le cerveau... De fait, le strabisme correspond à une expérience visuelle anormale, et si celle-ci survient au moment de la période sensible du développement visuel, des modifications neuronales parfois irréversibles peuvent se produire.

En effet, le cerveau en développement dans les premières années de vie est un cerveau dans lequel se mettent en place des réseaux neuronaux précis : tel neurone se connecte avec tel autre neurone. Telle cellule ganglionnaire de la rétine va former synapse avec un neurone visuel précis du corps géniculé latéral dorsal, lequel va former synapse avec un neurone précis de la couche IV du cortex visuel primaire. Il en va de même pour les neurones calleux, qui établissent une connectivité précise, allant tous former synapse avec des neurones de la bordure entre les aires visuelles 17 et 18 (**fig. 3A et 3B** [7]).

En cas de strabisme précoce, ces connexions neuronales sont modifiées, et vont se réaliser de façon excentrique dans des zones anormales en dehors de la bordure entre les aires 17 et 18 (**fig. 4A et 4B** [8]). Cet exemple des neurones calleux montre les conséquences du strabisme au niveau du cerveau : en cas de strabisme précoce, les connexions interhémisphériques sont altérées de façon définitive et irréversible.

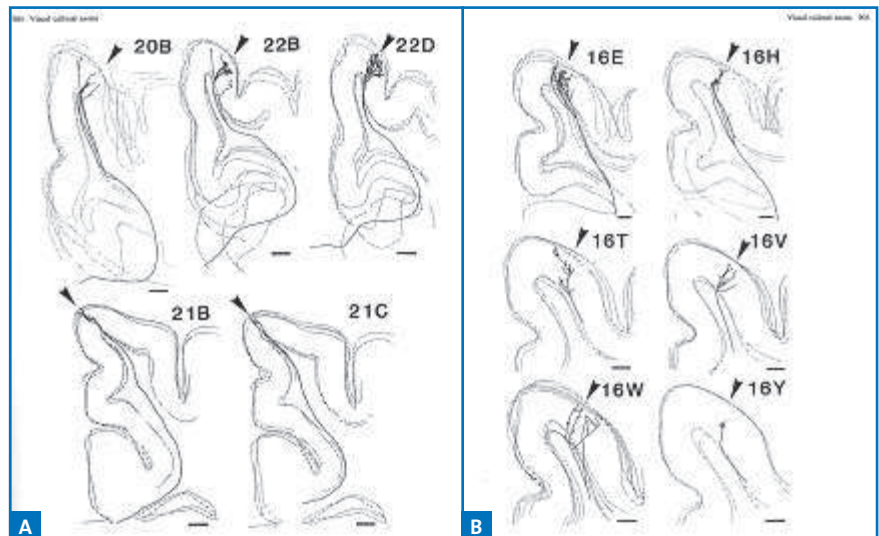


FIG. 3A ET 3B : Axones calleux normaux.

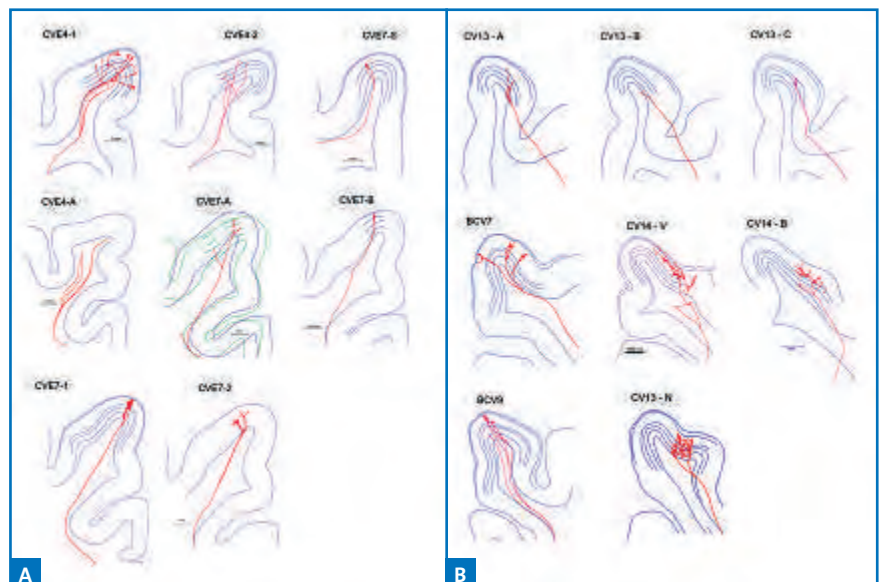


FIG. 4A ET 4B : Axones calleux anormaux en cas de strabisme.

En fait, le cerveau en développement est plastique. Il s'agit d'un cerveau en devenir et les connexions entre les neurones sont en cours de construction : des axones poussent, d'autres régressent, et doivent faire connecter des neurones particuliers avec d'autres neurones précisément. Les neurones visuels, quant à eux, demeurent "indifférenciés" et acquièrent avec l'âge des propriétés de

binocularité, de sélectivité à l'orientation, au mouvement...

En cas d'expérience visuelle anormale précoce pendant la période sensible du développement visuel – dans les 6 premières années de la vie, ces processus de construction de réseaux neuronaux et de différenciation neuronale sont perturbés, et parfois de façon irréversible.

“Les ophtalmologistes peuvent-ils réparer le cerveau des strabiques?”

Nous empruntons ici le titre d'un article de Lawrence Tychsen : “*Can ophthalmologists repair the brain in infantile esotropia? Early surgery, stereopsis, monofixation syndrome, and the legacy of Marshall Parks*” [9]. En effet, notre problématique est ici de comprendre les liens entre cerveau et strabisme, et nous venons de montrer brièvement que :

– d'une part, l'origine du strabisme est cérébrale.
– que, d'autre part, le strabisme a des conséquences majeures sur le cerveau.

Ces deux éléments concernent principalement le strabisme précoce – qui est à distinguer de tous les autres types de strabisme, parce qu'il survient à un âge crucial dans le développement visuel : maturation des connexions calleuses entre les deux hémisphères, différenciation des neurones corticaux. Et il ne faut pas hésiter à le répéter ici, en cas de strabisme précoce, si des séquelles sensorielles et motrices demeurent, en en faisant une “maladie incurable” (absence de vision binoculaire normale constante et correspondance rétinienne anormale), il existe également des anomalies motrices telles que un nystagmus manifeste latent, une déviation verticale dissociée, une asymétrie du nystagmus optocinétique, une altération des poursuites et des saccades...

C'est finalement toute la problématique de l'ophtalmologiste strabologue : le traitement du strabisme n'est que périphérique par la correction optique, par la chirurgie... Ces thérapeutiques ne permettent pas de traiter le cerveau, c'est-à-dire de corriger d'éventuelles anomalies de neurones de la vergence, ou de réparer un réseau neuronal qui s'est formé de façon anormale et dont la connectivité est altérée. Cela explique la raison pour laquelle, quel que soit le traitement du strabisme précoce, même avec le recours à la chirurgie précoce préconisée outre-

Atlantique, il n'y a jamais de guérison du strabisme précoce, impliquant les rétablissements d'une vision binoculaire normale et d'une fonction motrice normale.

L'argument des Américains reposait sur le fait qu'un strabisme précoce expérimental, créé par l'utilisation de verres prismés chez le singe, entraînait des anomalies réversibles si ces lunettes étaient enlevées assez tôt, la chirurgie étant le pendant de cette ablation des lunettes prismées rétablissant ainsi la rectitude des yeux. Ainsi, Wong avait réalisé une étude expérimentale chez le singe et étudié les conséquences d'une prisme optique poursuivie soit jusqu'à l'âge de 3 semaines, soit jusqu'à l'âge de 3 ou 6 mois (ce qui correspondait chez l'humain à des âges respectifs de 3 mois, 1 an et 2 ans). Dans le groupe chez lequel la prisme avait été retirée précocement, il n'y avait pas d'anomalies en termes de fixation, de poursuite ou de nystagmus optocinétique. En revanche, ces paramètres étaient perturbés dans les deux autres groupes [10]. Au plan clinique, les études ne corroborent pas cela, et quelles que soient les études, on retrouve en cas de strabisme précoce une vision binoculaire constamment anormale, que ce soit après chirurgie précoce [cf. par exemple 11] ou après injection de toxine botulique, qui demeure pour autant le traitement de référence car il évite la chirurgie à terme dans les deux tiers des cas [12].

Conclusion

Les strabismes sont des pathologies multiples et variées dont l'origine peut être cérébrale, même si tous les mécanismes ne sont pas connus et s'ils sont intriqués : génétique, anomalies du développement, hypo/hyperactivité ou hypo/hyper-excitabilité neuronale... Un strabisme entraîne en retour des anomalies cérébrales d'autant plus importantes que le strabisme est précoce, avec une perturbation des réseaux neuronaux et une non-acquisition par les neurones visuels de leurs propriétés matures. Ces anomalies peu-

vent être irréversibles, car la plasticité cérébrale diminue avec l'âge, même si elle existe de façon limitée chez l'adulte. Ainsi, l'ophtalmologiste ne peut pas “réparer” complètement le cerveau du strabique, en lui rendant à la fois une motricité oculaire normale et une sensorialité normale.

Bibliographie

1. MAYS LE. Neural control of vergence eye movements: convergence and divergence neurons in midbrain. *Journal of Neurophysiology*, 1984;51:1091-1108.
2. GAMLIN PD, CLARKE RJ. Single-unit activity in the primate nucleus reticularis tegmenti pontis related to vergence and ocular accommodation. *Journal of Neurophysiology*, 1995;73:2115-2119.
3. VON NOORDEN GK. Bowman lecture. Current concepts of infantile esotropia. *Eye*, 1988;2:343-57.
4. WORTH C. Squint: Its causes, Pathology and treatment. 4th ed London : John Bale and Danielson. 1915.
5. BUISSET P. Influence of extraocular muscle proprioception on vision. *Physiol Rev*, 1995;75:323-38.
6. TYCHSEN L. Binocular Vision. In Adler's Physiology of the Eye, 9th Ed. Mosby, St Louis, 1992;773-853.
7. HOUZEL JC, MILLERET C, INNOCENTI G. Morphology of callosal axons interconnecting areas 17 and 18 of the cat. *Eur J Neurosci*, 1994;6:898-917.
8. BUI QUOC E, RIBOT J, QUENECH'DU N *et al*. Asymmetrical interhemispheric connections develop in cat visual cortex after early unilateral convergent strabismus: anatomy, physiology, and mechanisms. *Front Neuroanat*, 2011;5:68:1-29.
9. TYCHSEN L. Can ophthalmologists repair the brain in infantile esotropia? Early surgery, stereopsis, monofixation syndrome, and the legacy of Marshall Parks. *J AAPOS*, 2005;9:510-521.
10. WONG AM, FOELLER P, BRADLEY D *et al*. Early versus delayed repair of infantile strabismus in macaque monkeys: I. Ocular motor effects. *J AAPOS*, 2003;7:200-209.
11. HELVESTON EM, NEELY DF, STIDHAM DB *et al*. Results of early alignment in congenital esotropia. *Ophthalmology*, 1999; 106:1716-1726.
12. THOUVENIN D, LESAGE-BEAUDON C, ARNÉ JL. Botulinum injection in infantile strabismus. Results and incidence on secondary surgery in a long-term survey of 74 cases treated before 36 months of age. *J Fr Ophtalmol*, 2008;31:42-50.

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

LE DOSSIER

Strabisme

Pourquoi opérer un strabisme de l'adulte ?

RÉSUMÉ : Il existe une idée erronée que le strabisme de l'adulte est difficile, voire impossible à prendre en charge, et que les adultes ayant un strabisme depuis l'enfance n'ont aucun bénéfice à attendre du traitement. Pire, pour certains, la diplopie postopératoire serait une complication inévitable de cette chirurgie. Les quelques lignes ci-dessous vont permettre de balayer ces idées reçues et convaincre les plus sceptiques de l'intérêt de la prise en charge chirurgicale du strabisme de l'adulte.



→ **A. SAUER**
Service d'Ophthalmologie,
CHU, STRASBOURG.

Quelques rappels sur les strabismes de l'adulte

La prévalence du strabisme de l'adulte est estimée à environ 4 %. Cette prévalence est cependant difficile à établir du fait des difficultés de recensement liées aux patients perdus de vue ou à ceux faussement informés du risque de diplopie postopératoire et refusant l'éventualité d'une nouvelle intervention.

Le strabisme qui se manifeste après l'âge de la maturité visuelle peut avoir dans environ 50 % des cas son origine dans la petite enfance ou l'enfance, mais il peut survenir pour la première fois chez des patients plus âgés (microstrabismes décompensés, strabismes accommodatifs devenus atypiques).

1. Adultes atteints d'un strabisme précoce traité dans l'enfance

Dans de nombreux cas, la déviation des yeux a été traitée au cours des premières années de sa survenue par la chirurgie ou des méthodes non chirurgicales, mais la déviation oculaire est réapparue (strabismes récidivants dans le même sens que la déviation initiale) ou n'a pas été totalement corrigée (strabismes résiduels) ou la déviation s'est inversée par surcor-

rection chirurgicale du strabisme initial (strabismes consécutifs). La chirurgie durant l'enfance peut donner des résultats satisfaisants pendant de nombreuses années, mais la correction du strabisme peut se détériorer à la suite d'un certain nombre de facteurs, incluant une modification de la réfraction, d'autres interventions chirurgicales ophtalmologiques (chirurgie de la cataracte ou chirurgie réfractive), une baisse de vision unilatérale, des maladies systémiques et/ou un traumatisme. Les adultes atteints d'un strabisme qui a persisté depuis l'enfance ne présentent habituellement pas de symptômes subjectifs. La vision binoculaire anormale est la conséquence des strabismes précoces. La vision binoculaire normale d'un strabisme tardif se détériore aussi au fil du temps lorsque ce strabisme n'est pas traité surtout si la déviation est devenue permanente [1].

2. Adultes atteints d'un strabisme non traité dans l'enfance

À l'inverse, d'autres patients peuvent ne pas avoir eu l'opportunité de bénéficier d'un traitement de leur strabisme pendant leur enfance (environ la moitié des cas) et consulter pour la première fois à l'âge adulte (strabismes négligés) ou présenter un strabisme de novo.

Le strabisme acquis à l'âge adulte peut être dû à de nombreuses causes, qui peuvent être subdivisées en étiologies paralytiques (paralysie des nerfs crâniens) ou restrictives (orbitopathies dysthyroïdiennes, fracture du plancher de l'orbite, chirurgie du décollement de rétine ou de la cataracte, myopie forte).

Par opposition aux strabismes acquis dans l'enfance, le **strabisme de novo** chez des adultes produit souvent un ou plusieurs des symptômes suivants : diplopie, confusion visuelle (la perception de deux images différentes dans la même direction visuelle), asthénopie. Les adultes peuvent aussi adopter une position de la tête compensatrice [1].

Que les strabismes de l'adulte soient secondaires ou jamais traités dans l'enfance, ils posent des problèmes spécifiques d'ordre esthétique, fonctionnel, psychologique et professionnel.

La prise en charge du strabisme de l'adulte, une simple problématique esthétique ?

1. Amélioration esthétique suite à la chirurgie du strabisme

Il existe une idée erronée que le strabisme de l'adulte est difficile, voire impossible à prendre en charge, et que les adultes ayant un strabisme depuis l'enfance n'ont aucun bénéfice à attendre du traitement. La chirurgie du strabisme chez l'adulte conserve ainsi une réputation de "chirurgie esthétique". Il ne fait évidemment aucun doute que le réalignement d'un œil non aligné offre un avantage esthétique au patient en termes d'apparence, mais ce changement transforme une situation anormale en une situation plus normale ou naturelle. Le terme de chirurgie "reconstructrice" semble ainsi plus approprié.

2. Les améliorations fonctionnelles de la chirurgie du strabisme

Cependant, la chirurgie du strabisme de l'adulte apporte de nombreux bénéfices fonctionnels non négligeables : inversion possible de l'amblyopie, disparition de la symptomatologie, amélioration de la vision binoculaire, amélioration du champ statique de vision binoculaire, bénéfice psychosocial et calcul du coût-efficacité de la chirurgie du strabisme de l'adulte [1].

● Inverser l'amblyopie

Il était auparavant accepté que lorsqu'une personne avait atteint la maturité visuelle, il n'était plus possible d'inverser l'amblyopie. Ainsi, l'occlusion et la pénalisation chez les enfants âgés de plus de 9 ou 10 ans n'étaient pas une pratique standard. L'approche des "amblyopes âgés" commence peu à peu à changer depuis que plusieurs études tendent à démontrer une récupération visuelle suite à un traitement du strabisme ou de l'amblyopie ou une détérioration de l'acuité du "bon œil". Le PEDIG (*Pediatric Eye Disorders Investigative Group*) a mené l'étude la plus complète entre 2001 et 2004 dans plusieurs centres nord-américains. Leurs travaux ont inclus plus de 500 patients âgés de 7 à 17 ans atteints d'amblyopie anisométrique et strabique. Ils ont conclu qu'un traitement par pénalisation ou occlusion, avec des périodes quotidiennes de vision de près pour l'œil amblyope permettaient d'obtenir un gain d'acuité visuelle supérieur ou égal à 2 lignes chez 35 % des patients. Le système visuel de l'adulte conserve ainsi une certaine neuroplasticité et un certain nombre de patients sont susceptibles de récupérer [2].

● Éliminer la diplopie

Deux des symptômes les plus gênants chez les patients adultes atteints de strabisme sont la diplopie (60 % des

patients) et le torticolis. Le taux de succès de la chirurgie du strabisme pour éliminer la diplopie varie de 55 % à 94 %, avec une moyenne de 71 %. Les torticolis peuvent être causés par diverses affections liées au strabisme et une chirurgie de réalignement réussie peut éliminer les positions compensatrices de la tête dans plus de 80 % des cas [3].

● Récupérer la fusion sensorielle binoculaire

Un grand nombre d'études ont confirmé que chez les patients qui ont dépassé la maturité visuelle, le taux de récupération de la fusion sensorielle binoculaire après chirurgie du strabisme reste élevé [2]. Les résultats de ces études doivent cependant être nuancés par la très grande variabilité et la fiabilité des tests de la fonction binoculaire utilisés (quatre points de Worth, verres striés de Bagolini, stéréotests de Titmus ou Lang).

● Normaliser le champ de vision binoculaire

L'un des bénéfices insuffisamment reconnu de la chirurgie du strabisme de l'adulte est la normalisation du champ de vision binoculaire ou au moins l'augmentation de son étendue. Cet avantage est particulièrement important pour les patients atteints d'ésotropie, qui présente une étendue horizontale du champ binoculaire tronquée dans une proportion allant jusqu'à 30 %. La chirurgie de l'ésotropie réussie à rétablir l'étendue du champ binoculaire à la normale chez plus de 90 % des patients. Cette amélioration du champ visuel est probablement utile pour la conduite automobile [1].

● Éliminer les stress négatifs et psychologiques

De nombreuses études se sont penchées sur les difficultés sociales et psychologiques des adultes atteints de strabisme. L'amblyopie et le strabisme ont un évident impact négatif sur le fonction-

LE DOSSIER

Strabisme

nement visuel subjectif, l'image de soi, les relations, le travail et les loisirs. Une chirurgie de réalignement réussie peut ainsi éliminer de nombreux stress négatifs sociaux et psychologiques. De même, la perception du patient strabique est souvent injustement négative, comme l'ont montré les travaux de Mojon. Tout comme les grands enfants strabiques sont moins invités aux anniversaires de leurs copains [4], les adultes strabiques peuvent peiner à trouver un emploi [5] !

Pourquoi ne pas opérer un strabisme de l'adulte ?

La crainte d'une diplopie secondaire freine de nombreux praticiens dans l'indication d'une chirurgie du strabisme à l'âge adulte. L'incidence de la diplopie chronique postopératoire varie de 1 à 7 % selon les études [1]. Le test préopératoire par un prisme visant à compenser la déviation oculaire est un indicateur modeste du risque de diplopie postopératoire. Le risque de diplopie réfractaire après la chirurgie était de 0 % à 3 % chez les patients ne rapportant pas de diplopie avec le prisme et atteint 1 % à 8 % des patients rapportant une diplopie avec le prisme. Le risque de diplopie postopéra-

toire doit bien évidemment être discuté avec les patients adultes avant l'intervention, il ne devrait cependant pas être souligné de façon excessive et contrebalancer les nombreux avantages de la chirurgie.

De nombreux ophtalmologistes sont encore convaincus que la chirurgie du strabisme de l'adulte ne sert à rien... Pourtant, les taux de succès rapportés varient de 70 % à 92 % selon les études avec un recul allant jusqu'à 10 ans [3]. Ces taux sont comparables à ceux pour la chirurgie chez les enfants reconnue comme très efficace ! De plus, plusieurs études ont confirmé que la durée du strabisme ne limite pas l'amélioration potentielle de l'alignement des yeux, l'étendue du champ de vision ou la récupération de la fusion. Les bénéfices attendus du traitement du strabisme de l'adulte sont ainsi bien réels.

Conclusion

Dans le domaine du strabisme de l'adulte, de nombreux progrès ont été effectués au cours de ces dernières années dans les sciences fondamentales, le diagnostic et les traitements. Tous les strabologues sont convaincus

que le traitement chirurgical des adultes atteints de strabisme offre de nombreux bénéfices esthétiques, mais aussi et surtout fonctionnels. Cette chirurgie se caractérise par un fort taux de succès avec un faible risque de complications, n'incluant quasiment que la diplopie.

Bibliographie

1. SPEEG-SCHATZ C, SAUER A. Strabisme de l'adulte. EMC - *Ophtalmologie*, 2010;1-9 [Article 21-550-A-25].
2. SCHEIMAN M, HERTLE RW, BECK RW *et al.* Pediatric Eye Disease Investigator Group. Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. *Arch Ophthalmol*, 2005;123:437-447.
3. MILLS MD, COATS DK, DONAHUE SP *et al.* American Academy of Ophthalmology. Strabismus surgery for adults: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 2004;11:1255-1262.
4. MOJON-AZZI SM, KUNZ A, MOJON DS. Strabismus and discrimination in children: are children with strabismus invited to fewer birthday parties? *Br J Ophthalmol*, 2011;95:473-6.
5. MOJON-AZZI SM, MOJON DS. Strabismus and employment: the opinion of headhunters. *Acta Ophthalmol*, 2009;87:784-8.

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

Ophtalmic HR Tempo

Les laboratoires Ophtalmic ont le plaisir de vous annoncer la commercialisation Ophtalmic HR Tempo, un pack vraiment complet pour les patients. Ce pack se compose de :

- 6 mois de lentilles Ophtalmic HR mensuelles ;
- 6 mois de solution d'entretien Jazz essentiel sans conservateur à la pose ;
- 1 mois de lentilles Ophtalmic HR journalières.

Il permet :

- d'améliorer l'observance en proposant une alternative aux lentilles mensuelles pour toutes les situations de vie où l'entretien des lentilles n'est pas possible : en week-end, en voyage ou pour la pratique de certains sports par exemple ;
- de faire bénéficier les patients de lentilles journalières dont la géométrie est similaire à celle des lentilles mensuelles Ophtalmic ;
- d'améliorer la sécurité oculaire à long terme grâce à la solution d'entretien sans conservateur Jazz Essentiel.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Ophtalmic

LE DOSSIER Strabisme

Traitement médical du strabisme

RÉSUMÉ : Le traitement médical du strabisme est indispensable quels que soient l'âge, le sens de la déviation, l'origine du strabisme et la potentialité d'une intervention chirurgicale.

L'interrogatoire doit déterminer l'âge d'apparition, le critère constant ou intermittent et le sens de la déviation. Il faudra ensuite procéder à un examen réfractif sous cycloplégants et prescrire la correction optique totale. Celle-ci est la base de tout traitement puisqu'elle permet de révéler la véritable déviation, et c'est la base du traitement de l'amblyopie.

Les séances de rééducation orthoptique n'ont de sens que si la correspondance rétinienne est normale, au risque de voir se développer des problèmes irréparables en cas de transgression. L'orthoptiste a toute sa place dans la prise en charge médicale du patient strabique.



→ P. BURGUN
Orthoptiste, Nouvel Hôpital Civil,
STRASBOURG.

Le traitement médical du strabisme est indispensable quels que soient l'âge, le sens de la déviation, l'origine du strabisme et la potentialité d'une intervention chirurgicale. Le premier à avoir publié sur ce thème est le Strasbourgeois Émile Javal [1], qui exposa dans son *Manuel du Strabisme* son expérience en tant qu'ophtalmologiste strabologue au travers de nombreux cas cliniques.

Le déroulement de l'examen initial

Toute prise en charge d'un strabisme doit commencer par l'interrogatoire. Celui-ci a pour but de déterminer l'âge ainsi que les conditions d'apparition de la déviation, son caractère constant ou intermittent ainsi que les antécédents personnels et familiaux du patient. Un bilan ophtalmologique complet doit faire suite à cet interrogatoire. En effet, le strabisme peut être une pathologie en soi ou le symptôme d'une autre affection (rétinoblastome par exemple).

>>> La première étape de ce bilan consiste en la présentation d'un test de

stéréoscopie : en effet, il s'agit d'un bon test de dépistage car il est rapide, simple de compréhension pour le patient, et nécessite pour être vu une bonne acuité visuelle, un parallélisme des axes visuels, ainsi qu'un développement oculaire et cortical normal.

>>> La deuxième étape de ce bilan est l'évaluation de l'acuité visuelle, la recherche d'une amétropie, ainsi que la détermination d'une éventuelle dominance oculaire afin d'éliminer toute amblyopie.

>>> La troisième étape est l'étude de la motricité oculaire. Elle permet de déterminer s'il s'agit d'un strabisme concomitant ou paralytique.

>>> La quatrième étape est la mesure de la déviation oculaire afin de pouvoir évaluer dans le temps si celle-ci est stable ou si elle a un caractère variable.

>>> Le temps essentiel demeure la cycloplégie qui permettra, outre la détermination de l'amétropie, de faire un examen organique indispensable pour éliminer une éventuelle pathologie qui serait la cause de ce strabisme.

LE DOSSIER Strabisme

Que faire en cas d'amblyopie ?

Dans le cas présent, nous parlerons uniquement de l'amblyopie strabique.

La déviation de l'un des axes visuels provoque une diplopie. Pour éviter cette gêne et grâce à la plasticité cérébrale, le patient jeune va spontanément oublier l'une des deux images : c'est la neutralisation. C'est cette neutralisation prolongée qui va entraîner un non-développement de la fonction visuelle dont le résultat est ce que nous appelons l'amblyopie.

Il s'agit d'une amblyopie fonctionnelle. Le traitement est à adapter en fonction de l'âge. Passé l'âge de 6 ans, il est difficile d'obtenir une récupération complète et, passé l'âge de 10 ans, plus aucune récupération n'est à attendre.

La première étape de tout traitement d'amblyopie est la prescription d'une correction optique adaptée. La correction optique a pour but de réaliser une désaccommodation mais surtout de donner une image rétinienne de bonne qualité, élément indispensable à la récupération de l'acuité visuelle. La deuxième étape est le traitement de l'amblyopie à proprement parler. Il existe pour ceci différentes méthodes, à efficacité plus ou moins rapide, à moduler en fonction de l'âge du patient, de sa compliance, mais aussi et surtout en fonction de la profondeur de l'amblyopie.

Dans le cas d'une amblyopie profonde, l'occlusion totale à l'aide de patches à coller à même la peau est le traitement qu'il faut privilégier (fig. 1). Pour une amblyopie modérée à légère, quelques heures d'occlusion par jour permettent de traiter cette différence d'acuité visuelle. Enfin, pour les amblyopies légères et les traitements d'entretien, une occlusion alternée ou une pénalisation optique (+3 dioptries sphériques) auront pour but de développer l'alternance.

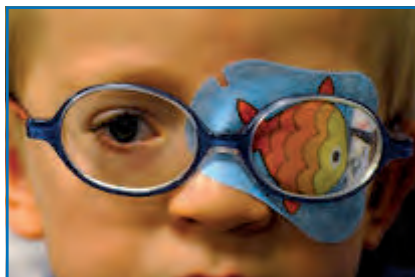


Fig. 1: Occlusion totale à l'aide de patches à coller à même la peau.

Plus le traitement sera intensif, et plus le délai entre les consultations doit être rapproché. Il est important de préciser aux parents ainsi qu'à l'enfant, s'il est en âge de comprendre, en début de traitement ainsi qu'à chaque fois que cela sera nécessaire, que le traitement de l'amblyopie est long et contraignant mais qu'il est indispensable, et que plus tôt il débutera, mieux il sera suivi, et plus les résultats seront rapides. Le projet thérapeutique ne peut aboutir que si le traitement est suivi et, pour qu'il le soit, il est impératif qu'il ait été compris et que les objectifs soient fixés de façon explicite dès le début de la prise en charge.

Quand arrêter le traitement de l'amblyopie ?

L'objectif de tout traitement d'amblyopie est de supprimer la dominance oculaire. Le meilleur moyen de savoir s'il existe encore une dominance chez le strabique est de vérifier s'il existe une alternance et si celle-ci se fait spontanément. Il est nécessaire de prévenir les parents de cet objectif et de leur expliquer son importance car les parents peuvent être inquiets par le passage d'un strabisme qui n'était présent que sur un œil à un strabisme qui toucherait les deux yeux alternativement.

Dans le cas d'une amblyopie qui aurait été prise en charge trop tardivement, le traitement d'amblyopie peut ne pas aboutir, et il faut savoir arrêter quand

un traitement est bien suivi et qu'aucun progrès n'est constaté.

Pourquoi faire une cycloplégie ?

L'accommodation est le phénomène par lequel l'œil va modifier son pouvoir réfractif. En accommodant, le patient va donc fausser les résultats d'un test réfractif. Chez le patient strabique, il est important de supprimer au maximum l'accommodation afin d'éliminer la part accommodative du strabisme. Pour ce faire, il faut paralyser le muscle ciliaire grâce aux collyres cycloplégiques : le cyclopentolate (Skiacol) ou l'atropine (concentration en fonction de l'âge). Si la cycloplégie n'est pas effectuée, on risque d'obtenir des hypermétropies sous-évaluées, des myopies sur-évaluées et des astigmatismes incorrectes [2].

Comment faire la cycloplégie ?

Il existe, à l'heure actuelle, deux collyres cycloplégiques sur le marché : l'atropine et le cyclopentolate.

>>> **L'atropine** est le cycloplégiant de référence, déjà utilisé par Javal au XIX^e siècle pour les skiascopies. Il n'y a, à l'heure actuelle, pas de contre-indication pour ce médicament, mais un dosage à respecter en fonction de l'âge (0,3 % de 0 à 2 ans, 0,5 % de 2 à 12 ans, et 1 % au-delà de 12 ans). L'instillation doit se faire matin et soir au moins pendant les trois jours (5 jours pour certains auteurs, voire 10 jours pour d'autres) qui précèdent l'examen, ainsi que le matin de l'examen. Il faut préciser aux parents que la mydriase ainsi que la gêne en vision de près dure de 7 à 12 jours après l'examen [3].

>>> **Le cyclopentolate** a, quant à lui, une efficacité beaucoup plus rapide, mais moins prononcée chez certains patients. C'est pourquoi, en cas de

doute sur le résultat d'une cycloplégie sous cyclopentolate, il est préférable de refaire l'examen sous atropine. Pour obtenir une cycloplégie avec le cyclopentolate, il faut instiller 1 goutte à 3 reprises à 5 minutes d'intervalle et faire la mesure de la réfraction entre 45 minutes et 1 heure après l'administration de la première goutte. La mydriase ne dure que 24 heures. Le cyclopentolate n'a pas d'autorisation de mise sur le marché chez l'enfant de moins de 1 an faute d'étude clinique.

Que faire du résultat de la cycloplégie ?

Par la relation qui existe entre l'accommodation et la convergence, tout défaut sphérique a un impact sur la déviation oculaire. La correction optique totale est la base de toute prise en charge en strabologie. Celle-ci doit compenser l'intégralité de l'amétropie. On observe ainsi que certains strabismes disparaissent totalement (cas des ésootropies accommodatives pures), et que d'autres régressent en laissant un angle résiduel (strabismes à composantes accommodatives). En strabologie, la règle est donc la prescription de la correction optique totale.

Qu'est-ce que la correction optique totale ?

Chez le bébé et le jeune enfant, il s'agit de la correction de l'amétropie donnée par l'autoréfractomètre portable ou fixe ou par le skiascope pour les plus expérimentés. Toutes ces méthodes donnent des résultats comparables et reproductibles [4, 5]. Dès que cela est possible, il est important de vérifier subjectivement ce résultat. En effet, bien que les réfractomètres soient de plus en plus performants, ils procèdent à un arrondi de la réfraction par pas de 0,25 δ , et cet arrondi peut ne pas convenir au patient.

À quel rythme répéter les cycloplégies ?

Chez le bébé et le jeune enfant, il faudra renouveler l'examen tous les 6 mois, puis une fois passé l'âge des trois ans, une cycloplégie annuelle est suffisante jusqu'à stabilisation des résultats réfractifs.

Qu'en est-il de la monture ?

La monture ne doit pas être un artifice esthétique mais le support de traitement du strabisme. C'est pourquoi il est impératif qu'elle soit adaptée à la morphologie de l'enfant.

Le jeune enfant, du fait de sa taille, va utiliser les deux tiers supérieurs de son champ du regard. Il est donc nécessaire qu'il puisse avoir une monture qui s'y adapte en montant au moins jusqu'au niveau du sourcil. Les montures ne doivent pas non plus descendre trop bas. En effet, les enfants ont les joues rebondies, et des montures qui descendraient trop bas reposeraient sur les joues plutôt que de reposer sur le nez. La forme idéale est donc la monture ronde (fig. 2). En plus d'avoir un champ visuel particulier, le jeune enfant ne va pas avoir une racine



FIG. 2 : Monture ronde remontant jusqu'au niveau du sourcil.



FIG. 3 : Monture à pont bas.

du nez totalement formée. La monture doit donc être adaptée, avoir un pont plus bas (fig. 3) et si possible un renfort en silicone afin d'éviter qu'elles ne tombent.

La matière de la monture a également son importance : les montures métalliques ont tendance à se déformer facilement, et sont dangereuses en cas de chute. Il faut leur préférer des montures en plastique. Elles supportent mieux les chocs et les déformations et blessent moins les enfants en cas de chute.

Enfin, les branches : chez le bébé, il est préférable que les montures aient des branches droites qui se terminent par un élastique ; chez le jeune enfant, des branches type crochet souple qui épouseront bien le contour de l'oreille et, chez l'enfant, des branches classiques.

L'étude de la motilité : pour quoi faire ?

L'étude de la motilité permettra de différencier un strabisme concomitant d'un strabisme incomitant.

Dans le tableau clinique des ésootropies précoces, on relève une pseudoparalyse de l'abduction, due à un mauvais développement de la fonction visuelle dans le sens naso-temporal. Dans ces cas, il est possible de demander aux parents de faire faire à leur enfant des exercices d'abduction afin de développer cette fonction. Dans ces formes précoces, on relève également une hyperaction des muscles obliques inférieurs, voire une déviation verticale dissociée. Il faudra en tenir compte dans la stratégie opératoire. Il en va de même pour toutes les autres anomalies de la motilité oculaire.

Pourquoi mesurer la déviation strabique ?

Mesurer la déviation permet de connaître le critère constant ou intermittent d'une

LE DOSSIER Strabisme

déviations. La mesure permet également de savoir s'il est possible d'envisager une chirurgie, et s'il est possible d'opérer, de poser le plan opératoire le plus approprié au patient. Dans ce cadre, il est primordial d'effectuer ces mesures plusieurs fois et à différents moments de la journée, ainsi qu'à différents stades de fatigue pour mesurer toute l'amplitude du strabisme.

Comment la mesurer ?

Il existe plusieurs méthodes qui peuvent être utilisées pour le même patient :

>>> La première méthode est celle des **reflets de Hirschberg**. Il faut éclairer les yeux du patient à l'aide d'une lampe de poche ou d'un ophtalmoscope. Le côté du reflet cornéen sur l'œil dévié permet de connaître le sens de la déviation (**fig. 4 et 5**), et le degré d'excentricité, l'importance de cette déviation. Cette mesure est facile à réaliser chez tous les patients, mais elle est relativement imprécise : en effet, une déviation de 1 mm sur la cornée représente une déviation oculaire de 4° environ. Enfin, malheureusement, cette mesure est difficilement réalisable en vision de loin.

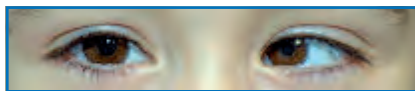


Fig. 4 : Ésoptropie de 25° de l'œil gauche : Reflet centré au niveau de l'œil droit, temporal au niveau de l'œil gauche.

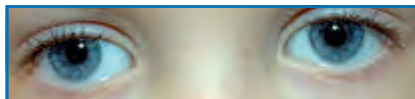


Fig. 5 : Exotropie de 10° l'œil droit : reflet nasal sur l'œil droit, centré sur l'œil gauche.

>>> Chez les patients suffisamment coopérants, un point de fixation, des prismes et un écran suffisent à faire **un examen sous écran**. La mesure se fait en deux étapes (**fig. 6**) :

– **la première est l'examen sous écran unilatéral** : on cache et on découvre un œil, puis on effectue la même chose sur l'autre œil. Si aucun mouvement n'est observé à l'occlusion sur chacun des deux yeux, c'est que les deux yeux sont fixateurs, le patient ne présente pas de tropie. Si aucun mouvement n'est observé à l'occlusion d'un œil, c'est que l'œil controlatéral est fixateur. Si un mouvement est observé à l'occlusion d'un œil, c'est qu'initialement l'œil controlatéral était dévié ;

– **la seconde étape est l'examen sous écran alterné** où le but est de supprimer tout phénomène fusionnel. Pour cela, on passe le cache sur un œil, puis sur l'autre. En découvrant un œil, si celui-ci effectue un mouvement temporo-nasal, c'est qu'à l'état de repos, l'œil était en dehors : nous sommes donc face à une exodéviations. En découvrant un œil, si celui-ci effectue un mouvement naso-temporal, c'est qu'à l'état de repos, cet œil était en dedans : nous sommes donc face à une ésodéviations. En cas de mouvement à l'examen sous écran alterné, on pourra mesurer la déviation à l'aide de prismes : base temporale pour les ésodéviations, base nasale pour les exodéviations. Cette mesure, bien effectuée, est juste à la dioptrie près, c'est-à-dire à 0,5° près. La mesure est à effectuer avec correction optique en vision de près et en vision de loin [6].

>>> Chez les patients coopérants mais ayant une acuité visuelle à un œil insuffisante pour réaliser un examen sous écran (inférieure à 1/10^e), il est possible d'évaluer la déviation avec la **méthode de Krimsky** : avec l'ophtalmoscope, on va éclairer les yeux du patient d'une main et, de l'autre, on va faire passer une barre de prismes devant l'œil

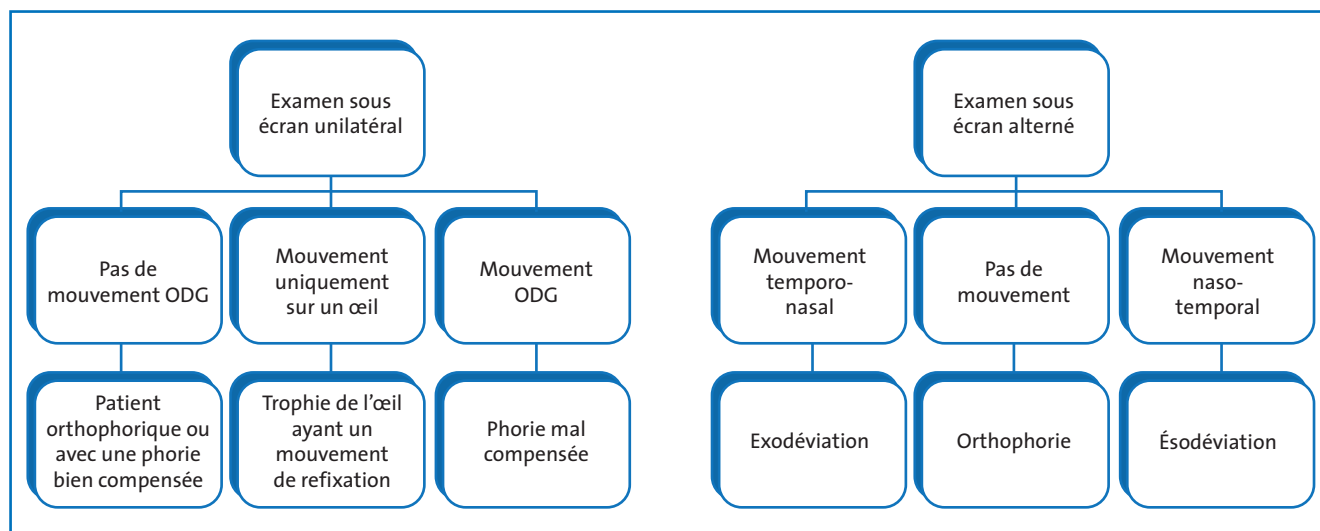


Fig. 6 : Examen sous écran.

directeur jusqu'à ce que l'œil dévié ait un reflet cornéen centré. La déviation correspond alors à la valeur du prisme. La mesure de la déviation peut également se faire au synoptophore, avec une méthode ressemblant à celle de l'examen sous écran.

Attention ! Avant toute intervention de strabisme de l'adolescent ou de l'adulte, il est important d'effectuer des tests prismatiques afin de le prévenir de tout risque éventuel de diplopie postopératoire.

Les tests prismatiques : comment faire ?

Nous l'avons vu plus tôt, toute déviation oculaire entraîne une diplopie. Cependant, la plasticité cérébrale fait qu'un scotome de neutralisation apparaît chez le patient strabique afin de supprimer la gêne fonctionnelle. Les tests prismatiques ont pour but de déterminer si le patient voit double lorsque les images tombent sur ses deux fovéas. Pour réaliser ce test prismatique, il faut interposer des prismes de la valeur de la déviation devant l'un des yeux du patient, et lui demander s'il ressent spontanément une diplopie.

Que faire en cas de diplopie lors des tests prismatiques ?

Il faut déterminer quelle est la valeur la plus proche de la valeur de la déviation qui permet de supprimer la diplopie. Il faut ensuite essayer de faire des essais prismatiques prolongés avec des prismes de la valeur de la déviation pour vérifier si le phénomène adaptatif se met spontanément en place. Ces essais peuvent durer de quelques minutes en salle d'attente à quelques semaines à domicile grâce à des prismes à coller sur les lunettes.

Dans le cas où même après ces tests prismatiques prolongés, une diplopie serait toujours présente, le plan opératoire

doit préférentiellement se faire sur la valeur la plus élevée du prisme permettant une vision simple. Néanmoins, le risque de diplopie est faible, et il faut inciter le patient à ignorer "la deuxième image" qu'il a déjà en préopératoire le plus souvent.

À quoi sert la toxine botulique dans le traitement du strabisme ?

Une injection de toxine botulique dans le corps musculaire d'un muscle oculomoteur entraîne une paralysie musculaire puissante, et spontanément régressive. Elle agit par inhibition de la libération de l'acétylcholine au niveau de la plaque motrice. Ces injections sont utilisées principalement dans deux cas : les ésoptopies du jeune enfant et dans les paralysies acquises du VI.

Pourquoi l'injection de toxine botulique chez l'enfant ?

L'injection de toxine botulique est indiquée en cas d'ésoptopies croisées, où les deux yeux sont bloqués en adduction. L'injection porte sur les deux droits médiaux. L'objectif est de limiter l'action de ces deux muscles afin d'obtenir une légère exotropie au départ, puis une orthoposition, éventuellement grâce à une chirurgie complémentaire. Un réalignement précoce des axes visuels permettrait un auto-ajustement du contrôle oculomoteur [7].

D'après certaines études, l'injection de toxine dans les strabismes précoces serait moins efficace à long terme que la chirurgie classique [8]. Mais, même si l'action à long terme est insuffisante, la toxine botulique a deux avantages principaux : celui d'apprendre au jeune enfant à fixer avec un œil en orthoposition, et celui d'avoir une action spontanément régressive.

Pourquoi l'injection de toxine botulique dans les paralysies acquises du VI ?

Il est possible d'injecter de la toxine botulique dans un droit médial en cas de paralysie acquise du VI. Elle a pour objectif d'obtenir une orthoposition de l'œil dévié en adduction, et donc de supprimer la diplopie. Cette injection doit avoir lieu peu de temps après la survenue de la paralysie pour éviter toute fibrose musculaire du droit médial.

Que penser de la toxine ?

La toxine botulique a pour but de redresser les axes visuels dans les ésoptopies, qu'elles soient précoces à grand angle ou acquises. Elle a l'avantage d'avoir un effet transitoire et peut donc être une option en première intention dans le traitement du strabisme avant l'âge de 2 ans. Cependant, la toxine a ses limites : ses effets à long terme sont parfois insuffisants et le risque de diffusion aux autres groupes musculaires comme le releveur de la paupière, les droits verticaux et le ganglion ciliaire ne sont pas négligeables [9, 10].

Et la place de l'orthoptiste dans tout cela ?

L'orthoptiste, par sa fonction de rééducateur et d'explorateur de la fonction visuelle est habilité à remplir une grande partie du traitement médical du strabisme : il est en mesure de déterminer l'acuité visuelle, de rééduquer les amblyopies, de faire les mesures de strabisme et de déterminer la réfraction du patient. La prescription optique reste un acte médical.

Cependant, la rééducation de la vision binoculaire ne doit être faite que dans le cas d'une correspondance rétinienne normale. En effet, dans le cas d'une sensorialité anormale, faire disparaître un

LE DOSSIER

Strabisme

scotome de neutralisation entraînerait une diplopie très invalidante pour le patient et le plus souvent irréversible.

Conclusion

L'objectif de chaque patient strabique (ou de ses parents) qui entre dans un cabinet d'ophtalmologie est le redressement des axes visuels. Il est important que cette prise en charge débute par le volet médical. Elle doit commencer par un interrogatoire portant sur les antécédents familiaux et personnels du patient, l'âge d'apparition du strabisme, puis la prescription d'une correction optique adaptée, le dépistage et le traitement de l'amblyopie pour enfin éventuellement aboutir à une chirurgie qui aura pour but de redresser les axes visuels [11].

L'orthoptiste a un rôle fondamental dans cette prise en charge car il a la compé-

tence pour mesurer le strabisme, faire le suivi de l'amblyopie et effectuer des actes de rééducation dans certains cas très particuliers.

Bibliographie

1. JAVAL E. Manuel du Strabisme, Édition Masson, 1896
2. CHOOG YF, CHEN AH, GOH PP. A comparison of autorefraction and subjective refraction with cycloplegia in primary school children. *Am J Ophthalmol*, 2006;142:68-74.
3. "Utilisation des collyres mydriatiques en pédiatrie pour l'obtention d'une mydriase ou d'une cycloplégie à visée diagnostique", fiche information ANSM.
4. CORDONNIER M, DRAMAIX M. Screening for refractive errors in children: accuracy of the hand held refractor Retinomax to screen for astigmatism. *Br J Ophthalmol*, 1999;83:157-161.
5. CORDONNIER M, DE MAERTELAER V. Comparison between two hand-held autorefactors: the Sure-Sight and the Retinomax. *Strabismus*, 2004;12:261-274.
6. Motricité et sensorialité oculaire : l'examen, l'examen sous écran, p. 125-126, S Édition, 318 pages.
7. CROES S, BARYSHNIKOVA L, KALUSKAR S. Acute and long-term effects of botulinum neurotoxin on the function and structure. *Neurobiol Dis*, 2007;25:649-664.
8. SPIELMANN AC. La toxine botulique dans les ésoptropies précoces. Résultats à long terme. *J Fr Ophthalmol*, 2004;27:358-365.
9. ROWE FJ, NOONAN CP. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012;2.
10. SPEEG-SCHATZ C. Persistent mydriasis after botulinum toxin injection for congenital esotropia. *Journal of AAPOS*, 2008;12:307-308.
11. ROTH A, SPEEG-SCHATZ C. chirurgie oculomotrice – Chirurgie du strabisme et des nystagmus, Elsevier-Masson, 2012.

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

Microscope ophtalmique LuxOR™

Les laboratoires Alcon® viennent de présenter LuxOR™, nouvelle gamme de microscopes ophtalmiques pour la chirurgie des segments antérieur et postérieur. Équipé d'une technologie d'illumination unique (technologie brevetée ILLUMIN-i®), il offre un réel confort d'observation grâce à une meilleure profondeur de champ ainsi qu'une stabilité régulière et de haute qualité du reflet rétinien.

Le microscope ophtalmique LuxOR™ associe une visualisation globale cohérente et des fonctionnalités confortables :

- stabilité supérieure du reflet rétinien (6 x plus large) ;
- plus grande profondeur de champ ;
- assistant binoculaire avec une visualisation en 3D ;
- retour d'information du microscope facilement accessible ;
- mise à niveau améliorant les procédures.

Les microscopes ophtalmiques LuxOR™ et LuxOR™ Q-VUE™ d'Alcon sont des microscopes chirurgicaux ophtalmiques prévus pour la visualisation optimale, à faible grossissement pendant les procédures chirurgicales ophtalmiques, telles que les interventions de la cataracte, rétinien et cornéennes.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Alcon®.

LE DOSSIER Strabisme

La toxine botulique dans le traitement du strabisme

RÉSUMÉ : Le “réalignement des axes visuels” constitue une étape importante dans la prise en charge d’un strabisme. Pour les parents, il résume souvent, à lui seul, le traitement du strabisme, tandis qu’il n’est, pour nous, qu’une des étapes de celui-ci.

Aux traitements chirurgicaux conventionnels, se sont ajoutées, au cours des cinquante dernières années, deux techniques nouvelles qui ont chacune profondément modifié les pratiques en strabologie : la *Fadenoperation* introduite par Cüppers, en 1974, et l’injection de toxine botulique dans les muscles oculomoteurs, proposée par Scott, un an plus tôt, il y a précisément quarante ans et désormais utilisée dans de très nombreuses indications.



→ **M. ROBERT, C. DÉNIER**
Hôpital Universitaire Necker-Enfants
Malades, PARIS.

En 1822, Justinius Kerner, un physicien allemand, recensait 230 cas de botulisme, appelé “empoisonnement par les saucisses”. L’association de consommation de saucisses (*Botulus* en latin) avec un empoisonnement alimentaire était déjà connue depuis le VIII^e siècle. En 1895, van Ermengen isolait la bactérie *Clostridium botulinum*, puis sa neurotoxine était purifiée par Sommer en Californie en 1928.

Après la découverte du mécanisme d’action de la bactérie, Alan Scott fut le premier à l’utiliser à des fins cliniques en traitant, en 1973, une série de singes strabiques par des injections de toxine dans un des deux muscles droits médiaux, puis en l’utilisant chez l’homme (1980). Suite à ces travaux et à la production commerciale par une compagnie de la première toxine botulique de type A sous le nom d’*Oculinum*, la *Food and Drugs Authority* (FDA) autorise son utilisation, en 1989, dans le traitement du strabisme, du blépharospasme et du spasme hémifacial chez les patients de plus de 12 ans.

L’autorisation de mise sur le marché (AMM) français est délivrée en 1993.

Depuis, les indications de la toxine en clinique se sont élargies ; son intérêt et son utilisation dans les strabismes précoces se sont développés, sans que pour autant de nouvelles AMM ne soient disponibles pour la strabologie. Malgré plus de trente ans d’une large expérience internationale, les indications avant l’âge de 12 ans, représentant la plus grande part de son usage en strabologie, demeurent hors AMM et ceci doit bien être spécifié aux parents.

Mécanisme d’action et pharmacocinétique

La toxine botulique de type A, exotoxine de *Clostridium botulinum*, agit en paralysant transitoirement le muscle oculomoteur dans lequel elle est injectée, en bloquant sélectivement le relargage de l’acétylcholine au niveau de la fente synaptique de la jonction neuromusculaire.

La paralysie qui en résulte apparaît dans les jours suivant l’injection et devient complètement effective 3 à 7 jours après l’injection, avec un effet maximal vers J15. La durée de la paralysie est variable d’un patient à l’autre, mais est en général

LE DOSSIER Strabisme

de 3 mois. Durant la période initiale de paralysie, il existe en règle une surcorrection de l'angle strabique, secondaire à la contraction du muscle antagoniste, sans contre-action du muscle paralysé par la toxine. Celui-là va se raccourcir, tandis que le muscle paralysé va s'étirer. Pendant la durée de la paralysie, les longueurs des muscles seront donc modifiées, ainsi que la densité des sarcomères dans chacun de ces muscles.

Lorsque l'effet de la toxine disparaît, certains de ces changements vont persister, expliquant la persistance à long terme de la réduction partielle ou complète de l'angle strabique.

Techniques d'injection

1. Chez l'enfant

Chez l'enfant, l'injection se fait au bloc opératoire, sous une brève anesthésie générale idéalement avec masque laryngé et sous microscope opératoire, soit par

voie transconjonctivale après avoir fermement saisi le muscle à la pince, soit après une incision conjonctivale limitée, permettant une injection bien contrôlée, sous contrôle visuel (fig. 1).

2. Chez l'adulte

Chez l'adulte, l'injection se fait sous anesthésie topique, sous un bon éclairage, par voie transconjonctivale.

3. Dans tous les cas

La dose de base injectée est de 5 UI (dans 0,1 mL) dans chaque muscle, à l'aide d'une aiguille 30G.

On veillera à injecter très doucement et dans le corps du muscle, le point d'entrée de l'aiguille se situant à environ 5 mm de l'insertion et l'aiguille étant enfoncée doucement jusqu'à la garde, afin d'éviter toute diffusion aux muscles voisins et d'injecter là où se situe la plus grande densité en plaques motrices dans le corps du muscle. Un

traitement post opératoire avec collyre antibiotique et inflammatoire pendant une semaine est suffisant.

Indications en strabologie

1. Ésotropie précoce

Il s'agit de l'indication majeure de la toxine botulique en strabologie. Elle a fait l'objet d'une récente revue Cochrane, qui montre la nécessité de larges études prospectives dans ce domaine, comme dans celui du strabisme en général [1]. Campomanes *et al.* ont montré, en 2011, sur une série de cas comparant la toxine botulique injectée dans les deux droits médiaux à la chirurgie, dans la prise en charge de l'ésotropie infantile, une meilleure efficacité de la chirurgie pour les grands angles et une efficacité comparable des deux méthodes pour les angles de moins de 30 dioptries [2]. Mc Neer *et al.* ont mis en évidence qu'une injection précoce avait une efficacité semblable à la chirurgie en termes de motricité et de sensorialité [3]. Spielmann notait de bons résultats initiaux de la toxine, mais une récurrence à plus long terme nécessitait une prise en charge chirurgicale [4].

En pratique, la plupart des séries indiquent qu'une injection unique de toxine dans les deux droits médiaux permet d'obtenir une microtropie – but du traitement – dans environ 50 % des cas, tandis qu'une injection, répétée une fois, permet d'acquérir une microtropie dans environ 75 % des cas. L'âge habituel d'injection est entre 9 mois et 2 ans. Le nombre total d'injections pratiquées (dans le cas où la première injection s'avère insuffisante) varie selon les opérateurs : certains pratiquent une et une seule injection et conservent une indication chirurgicale en cas d'échec ; d'autres injectent autant de fois que nécessaire jusqu'à obtention d'une microtropie.

L'injection est en règle suivie d'une exotropie transitoire, précédant soit la

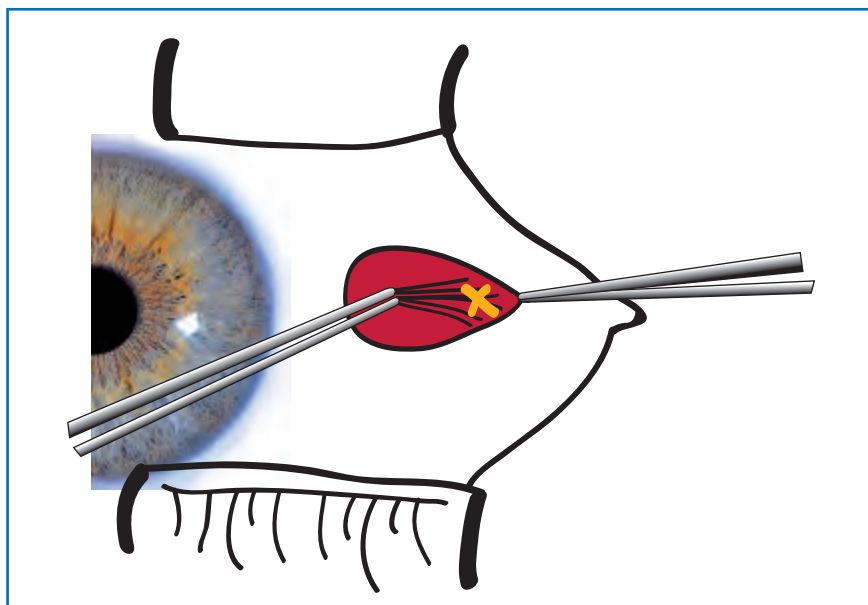


FIG. 1: Technique d'injection du droit médial droit. La conjonctive est maintenue médialement par une pince (à droite) à l'extrémité de la boutonnière. Une autre pince (à gauche) tient l'insertion du muscle droit médial. L'aiguille pénétrera le muscle 5 à 6 mm en arrière de son insertion, à l'emplacement de la croix et sera enfoncée doucement, avec des mouvements de va-et-vient latéraux afin d'éviter toute effraction de sclère, jusqu'à la garde. L'injection sera lente.

microtropie, soit un retour à une éso-tropie d'angle moindre. Une exotropie, non résolutive, apparaît dans 1 à 5 % des cas. Ce pourcentage n'apparaît pas supérieur à celui des exotropies consécutives après chirurgie d'éso-tropie précoce vers l'âge de 4 ans ; la toxine révèle ainsi ces exotropies statiques masquées. Dans tous les cas, la chirurgie lorsqu'elle est indiquée à distance est réalisée sur un muscle "vierge anatomiquement" et est donc techniquement semblable à une première chirurgie.

2. Éso-tropie acquise

Dawson *et al.* ont montré de bons résultats chez les enfants plus âgés dans 79 % des cas, avec 57 % des enfants conservant une bonne stéréopsie [5]. D'autres études ont révélé une efficacité similaire de la toxine et de la chirurgie dans le traitement des petits angles (moins de 15D) chez les grands enfants et les adultes [6]. Pour les grands angles, nécessitant des doses plus importantes de toxine, les effets secondaires étaient plus nombreux.

3. Exotropie

L'utilisation de la toxine est beaucoup moins efficace que dans l'éso-tropie. La chirurgie était plus efficace dans plusieurs études [7, 8]. Spencer *et al.* rapportaient cependant un succès dans l'exotropie intermittente dans 69 % des cas, *i.e.* aussi bien que la chirurgie [9].

4. Paralysie du VI

Les parésies du VI, qu'elles soient d'étiologie post-traumatique, ischémique, inflammatoire ou tumorale, peuvent être traitées par injection de toxine dans le droit médial du côté de la parésie, dans les six mois après le début, avec de bons résultats : 38 à 70 % de régression selon les séries contre 12 à 54 % de façon spontanée [10]. Cependant, d'autres études indiquent des taux de récupération spontanée supérieurs [11]. L'injection

de toxine botulique permet de hâter la récupération. Elle est remarquablement efficace pour les parésies modérées, en supprimant temporairement le spasme du muscle antagoniste, et peut être proposée en l'absence de récupération spontanée à partir de trois mois après la parésie. Pour les paralysies totales du VI, de plus six mois, la seule injection de toxine botulique est insuffisante. En revanche, dans ces cas, l'injection de toxine botulique est utile en complément de la chirurgie (injection dans le droit médial reculé en fin de chirurgie), car elle permet d'en potentialiser les effets.

5. Paralysie du IV

L'injection de toxine botulique dans l'oblique inférieur a été proposée dans le traitement de l'hypoaction du muscle oblique supérieur, due à une paralysie du IV. Les résultats des études sont contradictoires, avec de bons résultats pour Buonsanti [12] et Lozano-Prat [13] (amélioration dans 60 % et 100 % des cas respectivement), mais des résultats décevants pour Garnham *et al.* [14] avec 83 % de leurs patients finalement opérés. L'utilisation de la toxine dans les paralysies du IV demeure marginale, probablement en raison du risque de diffusion aux muscles voisins et des difficultés techniques de l'injection.

Indications marginales

Certains auteurs ont préconisé l'usage de la toxine botulique dans les nystagmus infantiles ou dans le traitement de l'amblyopie dans des cas problématiques, en injectant le releveur de la paupière supérieure afin d'obtenir un ptosis complet transitoire.

Contre-indications et complications du traitement

Il n'existe guère en pratique de contre-indication absolue à l'injection de toxine

botulique telle qu'elle est utilisée en strabologie.

Les contre-indications générales restent de mise cependant par prudence :

- hypersensibilité allergique ;
- myasthénie sévère ;
- syndrome de Lambert-Eaton ;
- traitement par aminosides ou spectromycine ;
- inflammations ou infections locales ;
- coagulopathies ou traitements à l'aide d'anticoagulants.

Les complications communes de l'utilisation de la toxine botulique en strabologie sont principalement le ptosis, généralement modéré, toujours transitoire, lié à la diffusion de la toxine dans le muscle releveur de la paupière supérieure, dont l'incidence diminue avec les précautions citées plus haut. Exceptionnellement, son importance obture l'axe visuel et requiert une prévention du risque d'amblyopie iatrogénique.

Conclusion

L'usage thérapeutique de la toxine botulique a été développé, testé chez l'animal puis chez l'homme par des strabologues, avant de voir son usage se répandre en neurologie, en urologie, en dermatologie et aux confins de la médecine au sens strict.

La toxine botulique constitue désormais une alternative et un complément à la chirurgie des strabismes. Elle permet bien souvent un réalignement des axes visuels plus précoce que la chirurgie à l'âge où nous préférons la réaliser en Europe.

D'autres molécules sont actuellement à l'étude, telle la bupivacaïne, qui provoque une paralysie définitive du muscle injecté et qui pourrait demain, seule ou en association, présenter également un intérêt dans la prise en charge du strabisme et venir modifier nos pratiques.

LE DOSSIER

Strabisme

Bibliographie

1. ELLIOTT S, SHAFIQ A. Interventions for infantile esotropia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005; CD004917.
2. ALEJANDRA G. de Alba Campomanesa *et al.* Comparison of botulinum toxin with surgery as primary treatment for infantile esotropia. *J AAPOS*, 2010;14:111-116.
3. McNEER KW, TUCKER MG, GUERRY CH *et al.* Incidence of stereopsis after treatment of infantile esotropia with botulinum toxin. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2003;40:288-292.
4. SPIELMANN AC. Botulinum toxin in infantile esotropia: long-term results. *J Fr Ophtalmol*, 2004;27:358-65.
5. DAWSON EL, MARSHMAN WE, ADAMS GG. The role of botulinum toxin A in acute-onset esotropia. *Ophthalmology*, 1999; 106: 1727-1730.
6. DAWSON EL, LEE JP. Does botulinum toxin have a role in the treatment of small-angle esotropia. *Strabismus*, 12: 257-60, 2004;1988, pp.493-500.
7. PAUL TO, HORN EP, SHEPHERD R *et al.* Comparison of Botulinum toxin injection to standard strabismus surgery in patients with horizontal strabismus. Presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Florida, May 5-10, 2001.
8. CARRUTHERS JD, KENNEDY RA, BAGARIC D. Botulinum vs. adjustable suture surgery in the treatment of horizontal misalignment in adult patients lacking fusion. *Arch Ophthalmol*, 1990; 108: 1432-1435.
9. SPENCER RF, TUCKER MG, CHOI RY *et al.* Botulinum toxin management of childhood intermittent exotropia. *Ophthalmology*, 1997;104:1762-1767.
10. HOLMES JM, BECK RW, KIP KE *et al.* Botulinum toxin treatment versus conservative management in acute traumatic sixth nerve palsy or paresis. *J AAPOS*, 2000;4:145-149.
11. HOLMES JM, DROSTE PJ, BECK RW. The natural history of acute traumatic sixth nerve palsy or paresis. *J AAPOS*, 1998; 2: 265-268.
12. Buonsanti J, Sanchez-Covisa M, Scarfone H *et al.* Botulinum Toxin chemodenervation of the inferior oblique muscle for chronic and acute IV nerve palsies: Results in 15 cases. *Binocular Vis Strab Qtrly*, 1996;11:119-124.
13. LOZANO-PRATT A, ESTANOL B. Treatment of acute paralysis of the fourth cranial nerve by Botulinum Toxin A chemodenervation. *Binoc Vision Eye Muscle Surg Qtrly*, 1994;9:155-158.
14. GARNHAM LM, LAWQSON JM, O'NEILL D *et al.* Botulinum toxin in fourth nerve palsies. *Aust NZ J Ophthalmol*, 1997;25:31-35.

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

Agenda

La Société de Génétique Ophtalmologique Francophone (SGOF) organise les

Conférences d'Automne

les 18 et 19 octobre 2013

à la Faculté de Médecine de Montpellier

Conférences plénières

- G. Coscas : Apport des nouvelles méthodes tomographiques dans les maladies rétinienues
- F. Paquet-Durand : Mécanismes de dégénérescence des photorécepteurs dans les dystrophies rétinienues héréditaires
- A. den Hollander : Nouvelles approches d'identification des gènes de prédisposition dans les maladies génétiques complexes

Sessions de communications

- Génétique moléculaire
- Clinique des maladies génétiques oculaires
- Génétique et thérapie des neuropathies optiques
- Modèles animaux des dégénérescences rétinienues
- Corrélations phénotype-génotype

Préinscription souhaitée

- Internes et chefs de clinique : gratuit
- Participation : être à jour de sa cotisation annuelle, fiche à télécharger et à adresser accompagnée d'un chèque de à M. Verdet (<https://sites.google.com/site/societeophtalmologiegenetique/etre-membre-de-la-sgof>)

LE DOSSIER

Strabisme

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

L'implication cérébrale du strabisme

- ⇒ Le strabisme est une pathologie du développement soumise à une influence à la fois de facteurs acquis (environnement, expérience visuelle) ou innés (génétique).
- ⇒ Le strabisme précoce pourrait être la conséquence d'anomalies neuronales : hyperactivité des neurones de convergence (hypothèse motrice), ou la conséquence d'une absence innée de fusion sensorielle, laquelle nécessite en particulier des connexions interhémisphériques via le corps calleux normales (hypothèse sensorielle) ; il existe aussi des hypothèses impliquant la proprioception.
- ⇒ Le strabisme peut entraîner des séquelles définitives au plan cérébral, en ce qui concerne les réseaux neuronaux, ou la présence ou non de cellules binoculaires, ou sélectives à l'orientation, au mouvement...
- ⇒ Guérir ou traiter le strabisme (c'est-à-dire – de façon raccourcie – obtenir une rectitude des yeux et une vision binoculaire normale) peut être malaisé car le traitement n'est que périphérique (optique, chirurgical...) alors qu'il cherche à corriger des anomalies cérébrales initiales, ou les conséquences cérébrales du strabisme. Nous allons tenter d'aborder ces différents aspects.

Pourquoi opérer un strabisme de l'adulte ?

- ⇒ La prise en charge chirurgicale du strabisme de l'adulte apporte de nombreux bénéfices esthétiques, fonctionnels et psychosociaux.
- ⇒ Le taux de succès de la chirurgie du strabisme de l'adulte est très élevé, proche de celui observé chez les enfants.
- ⇒ Les complications postopératoires de la chirurgie du strabisme de l'adulte sont rares.
- ⇒ La diplopie postopératoire n'est observée que chez 1 à 7 % des patients et chute entre 0 et 3 % en cas d'essai prismatique préopératoire.

Le traitement médical du strabisme

- ⇒ L'interrogatoire doit déterminer les antécédents personnels et familiaux, l'âge d'apparition du strabisme et son caractère constant ou intermittent.
- ⇒ L'examen réfractif doit être précis et complet : cycloplégie et prescription de la correction optique totale.
- ⇒ Diagnostiquer et traiter toute amblyopie.
- ⇒ Multiplier les mesures du strabisme.
- ⇒ Pas de rééducation orthoptique chez les patients ayant une correspondance rétinienne anormale.

La toxine botulique dans le traitement du strabisme

- ⇒ Son utilisation hors AMM dans les ésootropies précoces à partir de 9 mois donne de bons résultats en termes de réalignement et de sensorialité.
- ⇒ La toxine botulique présente un intérêt dans les paralysies oculomotrices, en particulier les paralysies du VI.
- ⇒ Simplicité et rapidité de l'injection.
- ⇒ Peu d'effets secondaires, intégrité du muscle préservée, permettant quand cela est nécessaire une prise en charge chirurgicale secondairement sur un muscle anatomiquement vierge.

PAROLES D'EXPERTS

Une interview du Pr. A. Joussen

En France, l'Eylea® (aflibercept ou VEGF-Trap) sera disponible dans quelques mois, après les discussions sur le prix de commercialisation en fonction de l'évaluation du service médical rendu.

Pour mémoire, la molécule a reçu un agrément en novembre 2011 aux États-Unis. La situation est cependant un peu particulière aux États-Unis parce que les prescriptions de bevacizumab (Avastin®) représentent une part importante dans l'utilisation des anti-VEGF, en grande partie en raison du mode de remboursement des molécules.

En Allemagne, l'Eylea® est disponible depuis janvier 2013. Il nous a semblé intéressant de recueillir ici le témoignage du Pr. Antonia Joussen qui est chef du service d'Ophtalmologie à l'hôpital de la Charité, à Berlin. Le Pr. A. Joussen a très tôt participé au développement de l'aflibercept, lors de travaux de recherche à Boston, comparant à cette époque le pegaptanib (Macugen®) et le VEGF-trap. Elle a ensuite évalué l'Eylea® lors des études VIEW avant de l'utiliser en pratique courante. Nous la remercions d'avoir accordé cette interview pour les lecteurs de *Réalités Ophtalmologiques*.

Réalités Ophtalmologiques : La pharmacocinétique d'Eylea® et son affinité pour le VEGF sont-elles très différents de celles des autres anti-VEGF ?

A. JOUSSEN : La demi-vie intravitréenne des 3 principaux anti-VEGF – le Lucentis®, l'Avastin® et l'Eylea® –

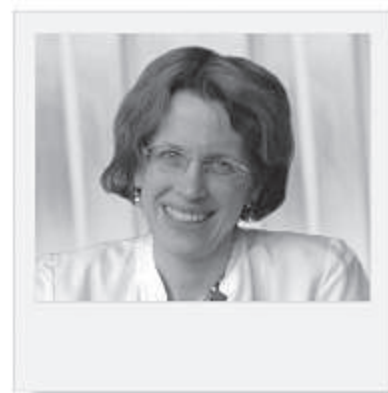
n'est pas profondément différente. En revanche, la liaison d'Eylea® au VEGF est bien plus importante que pour les autres molécules, de l'ordre de 100 à 200 fois. C'est certainement cette liaison qui explique l'efficacité d'Eylea® sur les phénomènes exsudatifs. Il semble par ailleurs que la forme de la molécule, qui empêche la formation de complexes, permet d'expliquer l'absence de tachyphylaxie, c'est-à-dire l'absence de perte d'efficacité au fur et à mesure que sont pratiquées les injections.

Réalités Ophtalmologiques : L'Eylea® bloque le VEGF mais aussi le PIGF. Est-ce que vous pensez que cet effet additionnel pourrait expliquer la meilleure efficacité sur les néovaisseaux choroïdiens ?

A. JOUSSEN : Ce qui semble important, c'est le blocage de toutes les sous-unités du VEGF et non pas simplement de la sous-unité 165 comme c'était le cas avec le Macugen®. Le fait de bloquer le PIGF est certainement un élément additionnel, mais il semble que l'atout principal d'Eylea® soit de bloquer, de la façon la plus importante possible, l'ensemble des sous-unités du VEGF.

Réalités Ophtalmologiques : En France, les traitements par anti-VEGF sont principalement réalisés selon un rythme en PRN ou en Inject and Extend, ce qui laisse la place à l'interprétation des images d'OCT. Qu'en est-il en Allemagne ?

A. JOUSSEN : À l'hôpital de la Charité, nous tentons de revoir les patients traités par Lucentis® tous les mois,



→ A. JOUSSEN

Service d'Ophtalmologie,
Hôpital de la Charité, BERLIN
(Allemagne).

de façon stricte. Avec Eylea®, il nous semble possible d'espacer davantage les visites dans le cadre d'un PRN, avec un contrôle à 6 à 8 semaines.

Le système de remboursement des médicaments est cependant un peu particulier ici avec, pour le Lucentis®, une prise en charge des 3 injections intravitréennes (IVT) initiales et, ensuite, un certain intervalle avant la prise en charge des injections suivantes. Cet intervalle peut parfois être plus long qu'il ne le faudrait et impliquer une reprise des phénomènes exsudatifs.

Réalités Ophtalmologiques : Pensez-vous que l'on puisse se passer d'imagerie en traitant de façon proactive ?

A. JOUSSEN : Non ! Chez les patients en cours de traitement anti-VEGF, il est très important de vérifier, sur des clichés ou tout au moins en OCT, l'absence de survenue d'un événement imprévisible tel qu'une déchirure de l'épithélium pigmentaire, une hémorragie maculaire... Il me semble donc indispensable, même dans le cadre d'un schéma de traitement proactif, de réaliser un contrôle en imagerie au minimum tous les 6 mois.

Réalités Ophtalmologiques : *Nous avons tous vu dans les congrès américains des présentations montrant des patients ayant une exsudation résistante au traitement et asséchée par une seule IVT d'Eylea®. Pensez-vous qu'il s'agisse d'un mode de réponse habituel?*

A. JOUSSEN : La présentation de ces cas était intéressante, mais il me semble qu'il s'agit surtout de cas démonstratifs mais relativement isolés. Dans la plupart des cas, l'Eylea® assèche davantage les patients que les autres anti-VEGF, le résultat n'étant pas aussi miraculeux que pourrait le laisser penser ces présentations de cas cliniques.

Réalités Ophtalmologiques : *Vous utilisez l'Eylea® depuis longtemps. Cela a-t-il changé votre perception de l'efficacité des anti-VEGF en termes d'assèchement et de*

délai avant retraitement. Votre discours aux patients a-t-il été modifié?

A. JOUSSEN : Il faut garder à l'esprit que l'efficacité est globalement la même qu'avec les autres anti-VEGF, mais avec un assèchement plus important. Dans certains cas, cet assèchement peut être associé à davantage de fibrose sous et intrarétinienne. Il peut ainsi être surprenant de constater qu'un assèchement plus important n'est pas obligatoirement associé à un meilleur résultat fonctionnel.

Réalités Ophtalmologiques : *Quelle place envisagez-vous à l'avenir en Europe pour les anti-VEGF?*

A. JOUSSEN : Il est surtout important que nous ayons plusieurs molécules à notre disposition. Certains patients peuvent

mieux répondre à l'une ou à l'autre. Il me semble qu'au cours de la première année de prise en charge, traiter avec le Lucentis® ou avec l'Eylea® est finalement assez équivalent, au moins au plan du résultat fonctionnel. Par la suite, en cas de perte d'efficacité, il est bien de pouvoir disposer d'une autre molécule pour "switcher". En pratique, c'est après 6 mois de traitement que nous discutons la possibilité de changer d'anti-VEGF.

*Propos recueillis par T. DESMETTRE,
Centre de Rétine Médicale,
MARQUETTE-LEZ-LILLE.*

réalités

[Bulletin d'abonnement]

Je m'abonne à
réalités Ophtalmologiques

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

BULLETIN À RETOURNER À :
PERFORMANCES MÉDICALES
91, AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE
75011 PARIS

4
crédits
FMC/an

Déductible des
frais professionnels

Nom

Prénom

Adresse

Ville

Code postal

E-mail

Règlement ☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)
☐ Par carte bancaire (SAUF American Express)

carte n°

cryptogramme date d'expiration

Signature

REVUES GÉNÉRALES

Uvéites

Uvéites et atteintes neurologiques

RÉSUMÉ : Les uvéites peuvent être révélatrices d'affections neurologiques primitives ou de maladies systémiques affectant le système nerveux central. Derrière ces pathologies, dont la porte d'entrée peut parfois sembler bénigne, peuvent donc se cacher des pathologies engageant le pronostic vital ou fonctionnel du patient. Il est donc important pour l'ophtalmologiste de reconnaître les grands types d'uvéites pouvant être associées à des maladies neurologiques et de demander le bilan adapté dans les meilleurs délais.



→ **V. TOUTOU, P. LE HOANG**
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital La Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

Manifestation ophtalmologique, l'uvéite est toutefois souvent révélatrice de pathologies systémiques. Elle peut permettre notamment de diagnostiquer de nombreuses pathologies neurologiques, qu'il s'agisse d'affections systémiques pouvant toucher l'œil et le système nerveux central (SNC), ou de pathologies inflammatoires du système nerveux central associées à une inflammation oculaire (**tableau I**).

Ces affections neurologiques touchant l'œil et le SNC peuvent être classées en trois catégories :

>>> Les atteintes inflammatoires non infectieuses : parmi elles, les affections auto-immunes, les connectivites, les vascularites systémiques ou les granulomatoses.

>>> Les atteintes infectieuses : en particulier l'infection par le VIH et ses complications, les infections à herpès virus, à *West Nile* virus, les infections bactériennes et fongiques.

>>> Les atteintes tumorales, telles que les lymphomes, les tumeurs primitives du SNC ou encore les métastases.

Le diagnostic repose sur l'examen neurologique, l'examen ophtalmologique et l'examen général (médecine interne, infectiologie).

D'après Smith *et al.* [1], sur 1450 patients atteints d'uvéite, une atteinte associée du SNC était présente dans 7,9 % des cas. Les associations les plus fréquemment retrouvées étaient le syndrome Vagt-Koyanagi-Harada (VKH) (1 %), le lymphome (1 %), la sclérose en plaques (SEP) (1 %), l'herpès (0,7 %), la sarcoïdose (0,3 %), la maladie de Behçet (0,3 %), les collagénoses (0,3 %), la syphilis (0,3 %), le syndrome de Susac (0,2 %), divers autres (0,3 %) et cause inconnue (1,7 %).

Uvéite antérieure aiguë granulomateuse	BBS BK VKH SEP
Uvéite antérieure non granulomateuse	Neuro-Behçet
Panuvéite	BBS BK
Uvéite intermédiaire	SEP Whipple Lyme
Uvéite postérieure, papillite, choroidite	Syphilis Lyme
Vascularite	BBS Susac Behçet

TABLEAU I : Étiologies d'uvéites à rechercher en fonction de la présentation clinique ophtalmologique. Les types d'uvéites indiqués dans ce tableau correspondent aux présentations les plus typiques de la maladie. Toutefois, tous les tableaux cliniques sont possibles.

Atteintes inflammatoires non infectieuses

1. Uvéite et sclérose en plaques (SEP)

Les manifestations ophtalmologiques les plus souvent associées à la sclérose en plaques sont la névrite optique rétrobulbaire, puis les paralysies oculomotrices et l'uvéite. Les uvéites représentent, selon les publications [2], de 1 % des patients à 12 % des patients lors des *screenings* systématiques.

Le plus souvent, il s'agit d'une uvéite intermédiaire pauci-inflammatoire, associant éventuellement une uvéite antérieure plutôt chronique, avec des précipités rétro-cornéens discrets, plutôt granulomateux. Il existe fréquemment des vascularites veineuses et une discrète inflammation vitréenne. Il n'y a en général pas d'atteinte artérielle dans les uvéites de SEP. Les complications possibles sont les œdèmes maculaires ou les membranes épirétiniennes qui sont rares. La question de la relation entre uvéite et sévérité de l'atteinte neurologique a été posée, mais reste encore très débattue. Il semblerait qu'il n'existe pas, dans la majorité des études réalisées, de lien entre ces deux facteurs [3].

Concernant le risque de SEP chez les patients souffrant d'uvéite intermédiaire, une étude [4] prospective réalisée sur 21 patients atteints de *pars planite* a mis en évidence des lésions de type "SEP" dans 47,6 % des cas. Au cours du suivi longitudinal sur deux ans de ces patients, les auteurs ont montré que 33 % de ces patients auront un diagnostic de SEP confirmée [5]. Enfin, une étude rétrospective sur 54 patients suivis pendant cinq ans a révélé un risque de SEP de 16 % et un risque de développement d'une névrite optique rétro-bulbaire (NORB) de 20 % [6, 7].

2. Uvéite et neuro-sarcoïdose

La sarcoïdose peut se manifester sur le plan ophtalmologique par l'inflamma-

tion de toutes les tuniques de l'œil (épisclérite, sclérite, uvéite, papillite, névrite ou périnévrite...). L'examen clinique général et les examens complémentaires auront pour but de déceler des lésions viscérales associées pouvant conduire à une biopsie pour confirmer le diagnostic. L'examen ophtalmologique recherchera les lésions des annexes ou les lésions intraoculaires orientant le diagnostic. Un examen neuro-ophtalmologique est nécessaire en cas de lésion du nerf optique, des voies optiques, ou de trouble de l'oculomotricité. L'examen neurologique et neuroradiologique permet de localiser les lésions et de préciser la présence de granulomes ou d'une pachyméningite, très évocatrices du diagnostic.

Sa fréquence est de 5 à 20 % des patients, et elle est isolée dans un cas sur deux. Les localisations hypothalamo-pituitaires ou au niveau du chiasma sont assez évocatrices de la maladie. Sur le plan clinique, les manifestations de neuro-sarcoïdose comprennent des atteintes mimant des pathologies psychiatriques, une épilepsie, une hydrocéphalie, des lésions focales, une méningite associée ou non à une atteinte des nerfs crâniens [1, 8]. Le diagnostic repose sur l'aspect clinique de l'uvéite (uvéite antérieure aiguë granulomateuse, synéchiante, associée à des vascularites rétinienne en cire de bougie). Il existe cependant des formes atypiques pouvant être piégeuses, telles qu'un œdème papillaire isolé, une méningite isolée. Il est important de rechercher des granulomes sur les clichés angiographiques au vert d'indocyanine.

Le bilan comporte, selon les cas, un scanner cérébral, une fibroscopie bronchique et un lavement broncho-alvéolaire, une scintigraphie. L'imagerie cérébrale est impérative, car elle aidera au pronostic de la maladie. Dans tous les cas, l'atteinte clinique étant souvent non spécifique, il faudra tenter d'avoir une confirmation histologique du diagnostic (biopsie des

glandes salivaires accessoires, biopsie de glande lacrymale, de conjonctive, etc.). Les diagnostics différentiels comportent principalement la tuberculose ou la sclérose en plaques.

Le traitement s'impose dans les formes graves, à base de corticothérapie dans un premier temps. Les uvéites sarcoïdiques sont en général corticosensibles. En revanche, l'atteinte cérébrale est souvent plus difficile à traiter par corticothérapie seule et nécessite souvent l'ajout d'un immunosuppresseur (azathioprine, Cellcept, méthotrexate).

3. Uvéo-méningites : Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Le VKH est une maladie à critères [9] associant signes cliniques ophtalmologiques, neurologiques et dermatologiques. Parmi les critères, l'absence de traumatisme oculaire est un critère majeur (afin d'exclure une possible ophtalmie sympathique dont la présentation clinique ophtalmologique est proche).

Sur le plan ophtalmologique, le VKH se manifeste, en phase aiguë, par une uvéite granulomateuse et des décollements séreux exsudatifs polylobés et bilatéraux (**fig. 1**). À la phase chronique, une dépigmentation du fond d'œil apparaît et des nodules atrophiques appelés pseudo-nodules de Dalen-Fuchs apparaissent en périphérie.

Sur le plan neurologique, la phase aiguë est caractérisée par des céphalées, des acouphènes, une méningite lymphocytaire et parfois une hypoacousie et des vertiges par atteinte labyrinthique.

Sur le plan ophtalmologique, une poliose, un vitiligo ou une alopecie sont très évocateurs du diagnostic s'ils sont associés à l'atteinte oculaire. Ce sont le plus souvent des manifestations de la phase chronique de la maladie. Le traitement de l'atteinte oculaire repose sur les bolus de méthylprednisolone (1 g/j pendant 3 jours en

REVUES GÉNÉRALES

Uvéites

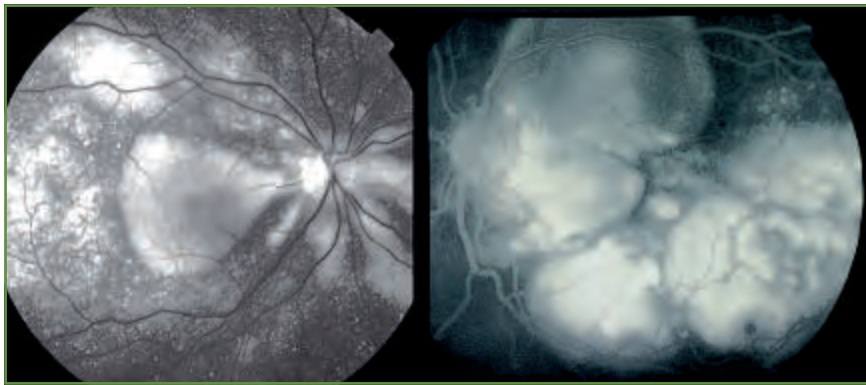


FIG. 1: Angiographie à la fluorescéine montrant des poches de décollements séreux polylobées dans le cadre d'une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.

intraveineuse), suivis d'une corticothérapie *per os* avec décroissance progressive sur au moins 6 mois. En cas de récurrence, les bolus peuvent être répétés et un traitement immunosuppresseur peut parfois être nécessaire dans les formes résistantes ou dépendantes à forte dose de la corticothérapie.

4. Uvéite et neuro-Behçet

La fréquence du neuro-Behçet est évaluée, selon les séries, de 5 à 30 % des patients atteints de maladie de Behçet [10]. Deux formes d'atteintes peuvent être distinguées : l'atteinte des veines de gros calibres (thrombophlébite cérébrale) et l'artérite des petits vaisseaux (atteinte parenchymateuse, du tronc cérébral par exemple). Sur le plan ophtalmologique, l'uvéite antérieure est présente dans 10 % des cas, parfois sérofibrineuse et toujours non granulomateuse. L'uvéite postérieure associe une artérite occlusive avec un aspect en arbre mort, des lésions de rétinites focales, des vascularites veineuses parfois occlusives. Tout patient présentant un œdème papillaire bilatéral doit pouvoir bénéficier d'une imagerie cérébrale en urgence avec temps veineux, afin d'éliminer un processus occupant l'espace, mais également une thrombophlébite cérébrale, qui peut compliquer une maladie de Behçet connue ou révéler la maladie.

5. Syndrome de Susac

L'atteinte oculaire du syndrome de Susac comporte des artérites isolées (plaque de la paroi artérielle rétinienne), avec ou sans thrombose, de localisation migrante, une faible hyalite, et l'absence d'inflammation des veines rétiniennes [13]. L'atteinte ophtalmologique est souvent asymptomatique et difficile à diagnostiquer. L'angiographie à la fluorescéine constitue une aide indispensable au diagnostic. Sur le plan neurologique, le syndrome de Susac se manifeste par une encéphalite subaiguë, des hypersignaux de la substance blanche à l'IRM. Ces hypersignaux affectent principalement le corps calleux (100 % des cas), la substance blanche profonde (70 % des cas) et peuvent s'associer à une prise de contraste méningée dans 9 % des cas.

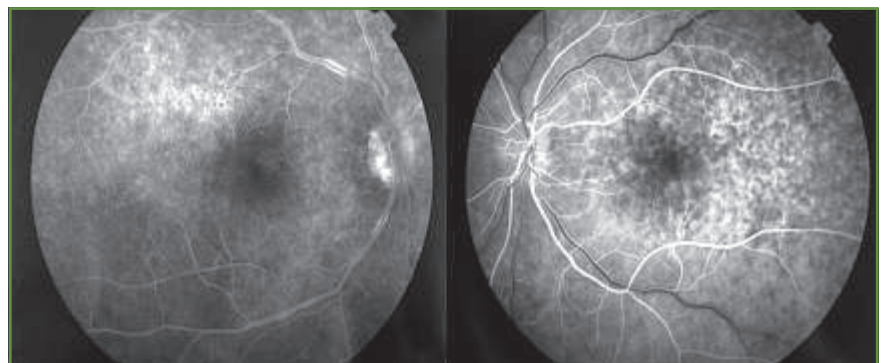


FIG. 2: Syphilis oculaire. Aspect de choroidite poivre et sel, papillite bilatérale prédominant à droite et vascularite localisée.

Atteintes infectieuses

1. Uvéite et syphilis

Encore appelée la "grande simulatrice", la syphilis peut se manifester, du point de vue ophtalmologique, par des présentations très variées (**fig. 2**) (uvéite, sclérite, épisclérite, névrite optique, périnévrite, papillite) [4]. Le diagnostic repose sur la sérologie (TPHA, VDRL), le FTA (*Fluorescent Treponemal Antibody*), et, lorsque cela est possible, le TPHA-VDRL réalisé sur humeur aqueuse (rarement utilisé) ou dans le liquide céphalo-rachidien (plus souvent utilisé). L'atteinte oculaire étant considérée comme une syphilis tertiaire, le traitement doit se faire par voie intraveineuse et être prolongé. Il repose sur l'administration de pénicilline G par voie intraveineuse pendant 2 à 3 semaines. En cas d'allergie, la doxycycline est une alternative satisfaisante. Le diagnostic de syphilis doit bien sûr entraîner le dépistage des partenaires sexuels, ainsi que la recherche d'autres maladies sexuellement transmissibles associées.

2. Uvéite et maladie de Whipple

La maladie de Whipple se manifeste, sur le plan oculaire, par une uvéite chronique cortico-résistante ou aggravée par la corticothérapie (évolution évocatrice d'une uvéite infectieuse). Elle peut être associée ou non à des signes neurologiques tels qu'un nystagmus, un syndrome

de Parinaud ou encore des myokimies oculomasticatoires, ces dernières étant très évocatrices du diagnostic. Les patients ayant une uvéite en rapport avec la maladie de Whipple peuvent se présenter avec des signes systémiques de l'infection, rendant le diagnostic plus aisé. Parfois, l'uvéite est la seule manifestation de la maladie, ou du moins la seule manifestation symptomatique de la maladie, et le diagnostic chez ces patients peut être difficile. Les signes systémiques le plus souvent retrouvés sont des diarrhées chroniques, des arthralgies, des adénopathies (mésentériques, cœliaques, inguinales), des céphalées chroniques ou des signes de cardiopathie.

Le diagnostic peut être posé grâce à la vitrectomie diagnostique avec analyse cytologique, coloration en PAS (*Periodic Acid Schiff*) à la recherche de macrophages PAS positifs, et analyse en PCR (*Polymerase chain reaction*) à la recherche du génome de *Tropheryma whipplei*. Les mêmes analyses peuvent être réalisées sur le liquide céphalo-rachidien. Un scanner thoraco-abdominal et une endoscopie digestive sont le plus souvent nécessaires dans le bilan ou le diagnostic de la maladie. Le traitement repose sur l'antibiothérapie (triméthoprime-sulfaméthoxazole associé à de la rifampicine). La durée du traitement n'est pas codifiée pour l'atteinte cérébrale, mais un traitement supérieur à un an est généralement recommandé afin d'éviter les récives oculaires, mais surtout les atteintes du système nerveux central [11].

3. Toxoplasmose

La toxoplasmose oculaire se présente sous la forme d'un foyer de chorioretinite blanc actif, le plus souvent proche d'un foyer plus ancien inactif et pigmenté. Une hyalite et des vascularites peuvent être associées. Dans le cas de foyers surplombant les vaisseaux rétiens, des thromboses veineuses ou des occlusions de branches artérielles sont possibles. Une papillite peut également être observée

dans les foyers proches du pôle postérieur. Une uvéite antérieure granulomateuse, synéchiale et hypertensive peut être associée. Une atteinte cérébrale associée doit faire rechercher une immunodépression sous-jacente (infection par le VIH, greffe d'organe ou autre). L'atteinte neurologique se manifeste sous la forme de kystes cérébraux, parfois calcifiés, prenant le contraste en "cocarde" sur les clichés d'imagerie cérébrale.

4. Infection à herpès virus

Les infections à herpès virus peuvent associer, dans de rares cas, une atteinte oculaire (généralement sévère, de type nécrose rétinienne) à une méningo-encéphalite. Le diagnostic repose sur l'aspect clinique du fond d'œil, mais également sur la présence de signes méningés, de troubles de la conscience ou de paralysie oculomotrice. La confirmation repose sur l'analyse du génome viral en PCR dans l'humeur aqueuse ou du liquide céphalorachidien.

Atteinte tumorale : pseudo-uvéite et lymphome oculo-cérébral

Les lymphomes oculo-cérébraux ou les lymphomes vitréorétiniens primitifs peuvent se présenter sous la forme d'uvéites chroniques cortico-dépendantes. Il s'agit le plus souvent d'une pathologie du sujet âgé, mais des cas de lymphomes vitréorétiniens ont été rapportés chez des patients plus jeunes (dans leur troisième décennie). L'aspect clinique évocateur associe une symptomatologie de type corps flottants, des précipités rétrocornéens granulomateux ou stellaires, une hyalite souvent sous la forme d'une condensation en "bouée périphérique", des infiltrats rétiens blancs ou jaunâtres, diffus ou localisés, et souvent d'âge différent [12]. La ponction de chambre antérieure avec dosage de l'IL-10 présente un intérêt pour augmenter la présomption diagnostique, mais le diagnostic final repose toujours

sur la cytologie avec immunohistochimie et l'étude en biologie moléculaire des réarrangements des chaînes légères des immunoglobulines.

Une fois le diagnostic posé, un bilan d'extension est nécessaire, comportant une IRM cérébrale, un scanner thoraco-abdominopelvien et, le cas échéant, une biopsie ostéomédullaire. Le traitement repose sur la chimiothérapie systémique, éventuellement intensifiée par une autogreffe de moelle osseuse. En cas de contre-indication au traitement systémique ou d'échec de plusieurs lignes de traitement systémique, le traitement local peut se discuter (injection intravitréennes de méthotrexate) ou la radiothérapie (cette dernière étant de moins en moins utilisée).

Conclusion

Les uvéites peuvent être révélatrices de nombreuses affections neurologiques nécessitant une prise en charge plus ou moins urgente selon les étiologies et surtout un traitement étiologique spécifique. Pour ces raisons, il est indispensable de demander un bilan neurologique incluant au moins une ponction lombaire et une IRM, devant certaines formes particulières d'uvéites :

- >>> **En l'absence de point d'appel neurologique évident**, on demandera un bilan neurologique si le patient présente un œdème papillaire (uni- ou bilatéral) :
- > Dans le cas d'un œdème papillaire bilatéral, une IRM cérébrale avec temps veineux est indispensable. En cas d'œdème papillaire unilatéral, on recherchera particulièrement une maladie de Behçet compliquée de thrombophlébite, une sarcoïdose, une syphilis, ou une tuberculose ;
- > Dans le cas d'une uvéite intermédiaire (SEP, Lyme) ;
- > En cas de suspicion de pseudo-uvéite (lymphome oculocérébral) ;
- > En cas de vascularites rétiennes (Susac, Behçet, BBS...).

REVUES GÉNÉRALES

Uvéïtes

>>> En cas de symptôme(s) neurologique(s) évident(s) associé(s):

- > Devant des paresthésies ou des dysesthésies (SEP, BBS), des troubles vésico-sphinctériens (SEP);
- > Nystagmus (Lyme, Whipple, SEP), myorhythmies oculomasticatoires (Whipple);
- > Acouphènes (VKH), céphalées (VKH, Behçet, BBS, Lyme...).

Les uvéïtes peuvent être révélatrices de pathologies systémiques avec atteinte neurologique pouvant engager le pronostic vital, soit à moyen terme (lymphome oculocérébral, syphilis, maladie de Lyme), soit à court terme (maladie de Behçet, Susac). La prise en charge de ces patients doit donc être multidisciplinaire, en concertation avec les neurologues, les internistes et les infectiologues si besoin. Le traitement en cas d'uvéïte associée à une maladie du SNC est généralement systémique et non pas purement local, on le prolonge souvent en fonction de l'étiologie retrouvée.

Bibliographie

1. SMITH JR, ROSENBAUM JT. Neurological concomitants of uveitis. *The British journal of ophthalmology*, 2004; 88: 1498-1499.
2. BIOUSSE V, TRICHET C, BLOCH-MICHEL E *et al.* Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. *Neurology*, 1999; 52: 179-181.

POINTS FORTS

- ➞ Une uvéïte peut révéler une maladie neurologique.
- ➞ Le bilan des uvéïtes postérieures et intermédiaires comporte souvent une imagerie, plus rarement une ponction lombaire.
- ➞ Le lymphome oculo-cérébral primitif est une pseudo-uvéïte dont le retard diagnostique peut mettre en jeu le pronostic vital.
- ➞ L'ophtalmologiste peut être en première ligne pour le diagnostic d'affections mettant en jeu le pronostic vital tel que le syndrome de Susac.

3. MALDIJIAN JA, GROSSMAN RI. Future applications of DWI in MS. *Journal of the neurological sciences*, 2001; 186: S55-57.
4. YANG P, ZHANG N, LI F *et al.* Ocular manifestations of syphilitic uveitis in Chinese patients. *Retina*, 2012; 32: 1906-1914.
5. PRIETO JF, DIOS E, GUTIERREZ JM *et al.* Pars planitis: epidemiology, treatment, and association with multiple sclerosis. *Ocular immunology and inflammation*, 2001; 9: 93-102.
6. MALINOWSKI SM, PULIDO JS, FOLK JC. Long-term visual outcome and complications associated with pars planitis. *Ophthalmology*, 1993; 100: 818-824; discussion 25.
7. MALINOWSKI SM, PULIDO JS, GOEKEN NE *et al.* The association of HLA-B8, B51, DR2, and multiple sclerosis in pars planitis. *Ophthalmology*, 1993; 100: 1199-1205.
8. SMITH JK, MATHEUS MG, CASTILLO M. Imaging manifestations of neurosarcoidosis. *American journal of roentgenology*, 2004; 182: 289-295.
9. RAO NA, SUKAVATCHARIN S, TSAI JH. Vogt-Koyanagi-Harada disease diagnostic criteria. *International ophthalmology*, 2007; 27: 195-199.

10. AKMAN-DEMIR G, SERDAROGLU P, TASCI B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain: a journal of neurology*, 1999; 122: 2171-2182.
11. TOUTOU V, FENOLLAR F, CASSOUX N *et al.* Ocular Whipple's disease: therapeutic strategy and long-term follow-up. *Ophthalmology*, 2012; 119: 1465-1469.
12. CHAN CC, RUBENSTEIN JL, COUPLAND SE *et al.* Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist*, 2011; 16: 1589-1599.
13. EGAN RA, HA NGUYEN T, GASS JD *et al.* Retinal arterial wall plaques in Susac syndrome. *American journal of ophthalmology*, 2003; 135: 483-486.

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

REVUES GÉNÉRALES

Échographie

UBM et glaucome : diagnostic et suivi de l'iris plateau

RÉSUMÉ : L'exploration par échographie de haute fréquence (UBM) du segment antérieur permet une analyse en coupe de l'angle irido-cornéen avec une très bonne visualisation du corps ciliaire. Cet avantage, spécifique de l'échographie, se révèle très utile pour apprécier le risque de glaucome par fermeture de l'angle, notamment en cas d'iris plateau. L'élément de diagnostic de l'iris plateau le plus souvent mis en évidence est la position antérieure des procès ciliaires avec appui sur la racine de l'iris entraînant une fermeture de l'angle irido-cornéen. L'analyse du segment antérieur par UBM permet aussi d'apprécier les autres facteurs de risque de glaucome par fermeture de l'angle comme le facteur cristallinien bien identifié par la flèche cristallinienne. L'exploration par UBM permet aussi un suivi des patients traités par iridotomie périphérique de façon à apprécier la qualité de la cicatrice plus ou moins perforante, à juger de la persistance ou non d'un mécanisme d'iris plateau, et, pour guider les traitements spécifiques de l'iris plateau (iridoplastie, chirurgie du cristallin, chirurgie filtrante...).

Les appareils récents d'échographie avec leur approche plus simple de l'examen par UBM contribuent au recours plus fréquent à l'exploration de l'angle irido-cornéen par UBM, avec l'avantage d'une iconographie à fort pouvoir de décisions et de communication vis-à-vis des patients.



→ M. PUECH
Explore Vision,
PARIS.

L'intérêt de l'UBM (*Ultrasound Biomicroscopy*) en ophtalmologie a été publié par Charles Pavlin au début des années 1990 [1, 2]. L'évolution des appareils a rendu cette technique de plus en plus facilement accessible, avec des appareils d'échographie polyvalents permettant d'utiliser à la fois des sondes de 10 MHz pour l'exploration du segment postérieur et des sondes d'UBM avec des fréquences supérieures à 20 MHz focalisées sur le segment antérieur. Cet avantage technologique permet, en augmentant la fréquence des ultrasons, d'augmenter la résolution des images.

Les applications de l'UBM se font dans différents domaines comme la chirurgie réfractive, la surveillance des tumeurs irido-ciliaires et l'évaluation du risque

de fermeture de l'angle irido-cornéen. Pour les applications en matière de glaucome et d'analyse de l'angle irido-cornéen, les sondes les plus adaptées utilisent des transducteurs de 35 ou 50 MHz.

L'exploration de l'angle irido-cornéen étroit par UBM, en complément de la gonioscopie et de l'examen à la lampe à fente, apporte l'avantage d'une imagerie en coupe des différentes structures qui constituent cette région anatomique.

Les images par UBM permettent une très bonne visualisation des procès ciliaires et de l'éperon scléral qui constitue un repère anatomique fixe, alors que l'iris et le corps ciliaire sont des éléments dynamiques en fonction de l'éclairage et de l'accommodation.

REVUES GÉNÉRALES

Échographie

La définition de l'iris plateau sépare habituellement deux situations :

>>> La configuration d'iris plateau est caractérisée par un aspect d'angle fermé avec une forme d'iris plat et une chambre antérieure étroite ; plus récemment, a été introduite la notion de double bosse de l'iris en gonioscopie dynamique.

>>> Le syndrome d'iris plateau est caractérisé par la réponse d'un angle irido-cornéen fermé traité par iridotomie périphérique mais sans réouverture de l'angle après traitement.

Charles Pavlin avec les premières applications de l'UBM a décrit la position antérieure des procès ciliaires comme étant le mécanisme le plus fréquemment retrouvé pour les yeux présentant un aspect d'iris plateau. De nombreuses publications l'ont confirmé avec la mise en évidence d'une incidence de l'iris plateau plus élevée chez les Asiatiques [3, 4] et en particulier chez les Chinois [5].

De façon plus courante, l'accès à l'UBM, pour l'analyse de l'angle, a permis de mieux apprécier la fréquence de ce mécanisme et la fréquence de la position antérieure des procès ciliaires. Les avantages déterminants de l'exploration de l'angle par UBM sont liés à la très bonne pénétration des ultrasons en arrière de l'iris avec une très bonne visualisation des procès ciliaires par rapport aux images OCT. L'autre avantage de l'UBM est la possibilité de réaliser l'examen dans l'obscurité et en position allongée, ce qui constitue les conditions habituelles de déclenchement de la crise de glaucome aigu.

Examen de l'angle par UBM

L'exploration de l'angle irido-cornéen par UBM se pratique en pseudo-immersion, de façon assez simple avec les appareils actuels : après une goutte d'anesthésie locale, la fente palpébrale

est remplie d'un matelas de gel et la sonde d'UBM est positionnée en regard de l'angle, en suspension sur le gel, sans contact direct avec le globe oculaire, et par conséquent, sans indentation de la cornée ou du limbe.

La sonde est orientée de façon à obtenir une image en coupe méridienne de l'angle irido-cornéen.

Quatre coupes, sur 3H, 6H, 9H et 12H, représentent un bon aperçu de l'état de l'angle. Ces coupes peuvent être réalisées en ambiance photopique, mais aussi grâce à l'avantage unique de l'échographie, en ambiance mésopique. Tous nos autres appareils éclairaient l'œil et réduisent le diamètre pupillaire comme l'éclairage à la lampe à fente, mais aussi le faisceau infrarouge des OCT. La gonioscopie entraîne aussi une part variable d'indentation de la cornée ou de l'angle qui tend à montrer un aspect d'angle légèrement plus ouvert que ce qui est constaté régulièrement en UBM.

L'élément essentiel pour analyser un angle irido-cornéen, et notamment en cas d'iris plateau, est de repérer la position de l'éperon scléral. Cet éperon constitue le seul élément stable de l'angle en cas de modification du diamètre pupillaire ou en cas d'accommodation.

Analyse du risque de fermeture de l'angle par UBM

1. UBM et angle étroit

Le test de fermeture de l'angle irido-cornéen par UBM permet d'apprécier, sur les 4 méridiens principaux, la réponse de l'angle dans l'obscurité :

- Le risque de fermeture est considéré comme absent quand les 4 méridiens présentent un aspect ouvert.
- Le risque de fermeture de l'angle est considéré comme très important quand les 4 méridiens sont d'aspect fermé.

Cette notion donne une valeur indicative sur le risque de fermeture de l'angle. Cependant, le véritable risque de fermeture de l'angle en cas d'aspect fermé sur les 4 images UBM n'est pas quantifié et fait l'objet de discussions par rapport aux autres facteurs associés pouvant mener au déclenchement de la crise de glaucome aigu.

Les autres facteurs de déclenchement de la crise de glaucome aigu peuvent être liés soit à des facteurs anatomiques, soit à des facteurs dynamiques [6] : la présence d'un gros cristallin en position antérieure, la position antérieure des procès ciliaires sont des conditions anatomiques aggravantes. Plus récemment, la dynamique de l'iris avec sa contraction plus ou moins marquée et son épaississement en mydriase a été mise en évidence comme facteur de risque de glaucome par fermeture de l'angle. Le même facteur dynamique peut être invoqué avec le comportement du corps ciliaire très bien visualisé en UBM.

2. UBM et iris plateau

L'imagerie par UBM des patients présentant un angle étroit a révélé un nombre non négligeable de positions antérieures des procès ciliaires [7]. Cette position est appréciée par rapport à l'éperon scléral avec habituellement une position des procès ciliaires qui restent en arrière du repère de l'éperon scléral (**fig. 1**).

La situation d'iris plateau est clairement identifiée lorsque la majorité du volume ciliaire est positionnée en avant de l'épe-



FIG. 1 : Angle irido-cornéen étroit sans aspect d'iris plateau : les procès ciliaires sont positionnés en arrière de l'éperon scléral (flèche blanche).



FIG. 2 : Position antérieure des procès ciliaires par rapport à l'éperon scléral, mais l'angle reste ouvert, réalisant une anatomie d'iris plateau sans mécanisme d'iris plateau.



FIG. 3 : Mécanisme d'iris plateau typique avec une position nettement antérieure du corps ciliaire et un aspect d'angle totalement fermé. Lorsque cette situation est retrouvée sur les 4 méridiens principaux, le mécanisme d'iris plateau complet peut être évoqué.

ron scléral. Mais cette définition ne suffit pas, car il est courant de constater des procès ciliaires en position antérieure sans que l'angle irido-cornéen ne présente d'aspect fermé en mydriase physiologique (**fig. 2**). Le mécanisme d'iris plateau peut être évoqué en cas de position antérieure des procès ciliaires associée à un aspect de fermeture de l'angle sur la plupart des méridiens (**fig. 3**).

3. Le facteur cristallinien (**fig. 4**)

L'exploration du segment antérieur en cas de fermeture de l'angle associée à un mécanisme d'iris plateau peut aussi

apporter des informations sur le rôle anatomique du cristallin dans le mécanisme de fermeture de l'angle. La mesure de la flèche cristallinienne semble représenter un facteur important dans cette analyse : cette valeur correspond au débord de la face antérieure du cristallin par rapport à la droite tracée d'angle à angle sur une coupe entière de tout le segment antérieur (que ce soit une coupe par UBM ou par OCT).

Cette flèche cristallinienne peut être modérée, très importante ou, à l'opposé, négative lorsque le cristallin est positionné de façon assez postérieure.

Cette notion a été introduite en chirurgie réfractive par Georges Baïkoff pour quantifier le risque d'effet secondaire des implants phaqes. Son application en matière d'angle étroit et d'iris plateau permet d'apprécier la possibilité d'agir sur l'ouverture de l'angle par chirurgie du cristallin. En effet, le simple fait d'opérer la cataracte avec implant de chambre postérieure entraîne souvent une assez nette réouverture de l'angle. En cas de mécanisme d'iris plateau, certaines publications ont proposé de compléter le traitement de l'iris plateau par une opération de cataracte. Cette indication pourra être posée en se référant à l'importance du cristallin dans le mécanisme de fermeture de l'angle. La flèche cristallinienne, assez facilement mesurable, représente un bon élément d'appréciation.

4. UBM et surveillance des iris plateaux traités

Le traitement proposé en première intention, en cas d'iris plateau, est de pratiquer une iridotomie au laser. Ce traitement entraîne un effet sur la composante de blocage pupillaire. Le fait de lever ce blocage pupillaire entraîne souvent la réouverture de l'angle, y compris en cas d'iris plateau modéré [8].

L'analyse, par UBM, des angles irido-cornéens traités par iridotomie péri-

phérique donne des informations sur la qualité de la cicatrisation de l'iridotomie et sur l'effet produit sur l'ouverture de l'angle.

L'UBM, comme l'OCT, permet une analyse de l'aspect perforant ou non de l'iridotomie et analyse aussi la taille de l'iridotomie, notamment en mydriase. D'autres éléments peuvent aussi limiter l'effet d'une iridotomie au laser, comme la position trop périphérique en regard de procès ciliaires volumineux et en position antérieure. La présence de kystes irido-ciliaires peut aussi expliquer, dans certains cas, la mauvaise réouverture de l'angle après iridotomie périphérique.

Pour ces différentes raisons, le recours à un examen par UBM peut être proposé pour les iridotomies périphériques qui n'ont pas entraîné de réouverture de l'angle dans les suites du traitement. Pour cette indication, la faible pénétration des appareils OCT en arrière de l'iris fait nettement préférer l'exploration par échographie UBM.

Les situations d'iris plateau, très évoluées, peuvent montrer en UBM une iridotomie transfixiante de bonne taille mais un aspect d'angle irido-cornéen qui reste fermé, sur la plupart des méridiens en mydriase physiologique, par importante bascule des procès ciliaires en avant de l'éperon scléral. Cet aspect montre la limite probable de l'iridotomie périphérique, dans le but de supprimer le risque de fermeture de l'angle. L'UBM peut faire suspecter cette insuffisance de réponse avant l'iridotomie périphérique par visualisation d'une importante bascule des procès ciliaires, mais les constatations les plus pertinentes se font, après traitement par iridotomie périphérique, pour les cas où une iridotomie nettement transfixiante a permis de lever le blocage pupillaire mais laisse un angle fermé sur la plupart des méridiens par appui très marqué des procès ciliaires



FIG. 4 : Flèche cristallinienne mesurée entre la droite qui relie les deux angles irido-cornéens et la face antérieure du cristallin. Une flèche cristallinienne importante témoigne d'une composante cristallinienne dans le mécanisme de fermeture de l'angle.

REVUES GÉNÉRALES

Échographie

POINTS FORTS

- ➞ L'exploration par UBM est la seule exploration permettant une image en coupe de l'angle irido-cornéen avec bonne visualisation des procès ciliaires.
- ➞ Le mécanisme d'iris plateau est souvent sous-tendu par une position antérieure des procès ciliaires.
- ➞ L'UBM permet d'apprécier la réponse de l'angle après iridotomie.
- ➞ L'UBM permet de guider les indications du traitement spécifique de l'iris plateau.

sur la racine de l'iris. Dans cette situation, un traitement complémentaire pourra être envisagé, allant de l'iridoplastie (en passant par la chirurgie du cristallin ou le recours à une chirurgie filtrante).

En cas de traitement par iridoplastie, l'UBM, comme l'OCT, permet de visualiser l'amincissement de la racine de l'iris. Cet amincissement semble fonctionner pour les cas modéré d'iris plateau mais ne semble pas suffisant pour contrebalancer l'action de procès ciliaires volumineux et très antérieurs.

Les interventions de cataracte en cas de position antérieure du cristallin [9, 10] ou de gros cristallin permettent la plupart du temps de réouvrir l'angle irido-cornéen. Cependant, les quelques publications qui préconisent cette solution thérapeutique en cas d'iris plateau ne présentent que rarement le grade de mécanisme d'iris plateau tel qu'il peut être observé en UBM et ne mentionnent vraiment pas souvent l'état du cristallin avant l'intervention. Le recours plus systématique à l'exploration UBM avant ce type d'intervention permettra probablement de mieux poser les indications.

Le recours à une chirurgie filtrante réalise une dérivation de l'humeur aqueuse mais n'entraîne qu'une faible réouverture de l'angle.

L'apport de l'UBM dans la surveillance des situations d'iris plateau dans les indications de traitement et dans le suivi des différentes techniques thérapeutiques est encore sous-utilisé, mais laisse entrevoir des applications de plus en plus utiles en pratique courante.

Conclusion

L'examen par UBM en cas d'iris plateau apporte des renseignements uniques pour le diagnostic, le suivi de traitement et les indications thérapeutiques. La meilleure pénétration des ultrasons par rapport aux images OCT fait de l'imagerie par UBM une exploration de choix pour apprécier le rôle du corps ciliaire dans le mécanisme de fermeture de l'angle.

La réponse actuelle, en cas d'iris plateau confirmé, passe par la réalisation d'une iridotomie périphérique de première intention. L'UBM permet, après cette première étape, de juger de la réouverture de l'angle. En cas d'insuffisance d'effet, l'appréciation de l'importance de la bascule des procès ciliaires en avant de l'éperon scléral permet aussi de guider les indications parmi les traitements complémentaires que l'on peut proposer, à savoir l'iridoplastie, la chirurgie du cristallin ou la chirurgie filtrante.

Les appareils récents d'échographie sont de plus en plus polyvalents avec la possibilité d'acquérir un appareil mixte, de diagnostic du segment postérieur, mais aussi, avec des sondes de haute fréquence permettant l'analyse par UBM du segment antérieur. Cette évolution permet à un plus grand nombre d'ophtalmologistes de pratiquer l'exploration de l'angle irido-cornéen avec une meilleure appréciation de la fréquence de l'iris plateau et un meilleur suivi des différents traitements proposés.

Bibliographie

1. PAVLIN CJ, RITCH R, FOSTER FS. Ultrasound biomicroscopy in plateau iris syndrome. *Am J Ophthalmol*, 1992;113:390-395.
2. PAVLIN CJ, FOSTER FS. Plateau iris syndrome: changes in angle opening associated with dark, light, and pilocarpine administration. *Am J Ophthalmol*, 1999;128:288-291.
3. ANG GS, BOCHMANN F, AZUARA-BLANCO A. Argon laser peripheral iridoplasty for plateau iris associated with iridociliary cysts: a case report. *Cases J*, 2008;1:368.
4. AUNG T, NOLAN WP, MACHIN D *et al*. Anterior chamber depth and the risk of primary angle closure in 2 East Asian populations. *Arch Ophthalmol*, 2005;123:527-532.
5. HE M, FOSTER PJ, GE J *et al*. Gonioscopy in adult Chinese: the Liwan Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006;47:4772-4779.
6. DORAIRAJ SK, TELLO C, LIEBMAN JM *et al*. Narrow angles and angle closure: anatomic reasons for earlier closure of the superior portion of the iridocorneal angle. *Arch Ophthalmol*, 2007;125:734-739.
7. KUMAR RS, BASKARAN M, CHEW PT *et al*. Prevalence of plateau iris in primary angle closure suspects an ultrasound biomicroscopy study. *Ophthalmology*, 2008;115:430-434.
8. RITCH R. Assessing the treatment of angle closure. *Ophthalmology*, 2003; 110: 1867-1868.
9. TRAN HV, LIEBMAN JM, RITCH R. Iridociliary apposition in plateau iris syndrome persists after cataract extraction. *Am J Ophthalmol*, 2003;135: 40-43.
10. NG WS, ANG GS, AZUARA-BLANCO A. Laser peripheral iridoplasty for angle-closure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008;CD006746.

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

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

Devant une lésion pigmentée suspecte : hiérarchie des examens

RÉSUMÉ : Devant une lésion choroïdienne pigmentée, il faut rechercher des facteurs de risque cliniques et paracliniques de croissance tumorale, permettant de différencier un nævus suspect d'un petit mélanome choroïdien. Après un examen clinique attentif, doivent être réalisés des clichés couleurs du fond d'œil associés à des photographies en lumière rouge afin d'établir les limites latérales de la lésion et de pouvoir la surveiller précisément.

En cas de facteurs de lésion suspecte ou de diagnostic franc de mélanome choroïdien, il faudra réaliser une échographie en mode B (diamètre, épaisseur et aspect de la lésion, suivi, recherche d'extension extrasclérale, bilan préthérapeutique), une angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine (ICG) (en cas de doute diagnostique, bilan préthérapeutique), un OCT (recherche de décollement séreux rétinien [DSR], complications néovasculaire des névi bénins), une IRM oculo-orbitaire (en cas de contact avec le nerf optique, recherche d'extension extrasclérale), un bilan d'extension (TDM thoraco-abdominal ou échographie hépatique, radiographie de thorax et bilan hépatique).



→ S. TICK
CHNO des Quinze-Vingts, PARIS.

Le nævus choroïdien est la plus fréquente des tumeurs intra-oculaires avec une prévalence située entre 20 et 30 % dans la population caucasienne [1]. Son diagnostic est généralement fortuit et sa présentation classiquement asymptomatique et stable ne nécessite qu'une simple surveillance. Cependant, deux situations cliniques imposent une attitude différente :

- celle du mélanome choroïdien typique dont le diagnostic et la prise en charge thérapeutique doivent être rapides ;
- celle d'un nævus choroïdien suspect parfois difficile à distinguer d'un petit mélanome choroïdien.

Rappel : caractéristiques des nævi choroïdiens bénins

Il s'agit d'une lésion généralement de découverte fortuite chez un patient asymptomatique [2]. A l'examen du fond d'œil, il s'agit d'une lésion arrondie ou

ovale, aux bords flous, pigmentée (ou achrome dans moins de 10 % des cas), parfois associée à des drusen ou altérations de l'épithélium pigmentaire (EP) dont la présence est rassurante (témoins de chronicité) et classiquement à l'absence de pigment orange (**fig. 1**).

Devant cette lésion cliniquement typique, aucun examen complémentaire n'est nécessaire au diagnostic. Des rétinophotographies couleur et au filtre rouge sont cependant indispensables au suivi. En cas d'échographie B, la lésion d'échogénicité moyenne est caractérisée par un diamètre de moins de 6 mm et une épaisseur inférieure à 1,5 mm (ou 2 mm selon les équipes). Sa forme est lenticulaire, sans excavation choroïdienne. En angiographie à la fluorescéine (**fig. 1**), le nævus est hypo-fluorescent si l'épithélium pigmentaire est intact, les drusen s'imprégnant tardivement au cours de la séquence angiographique. Cet examen est nécessaire

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

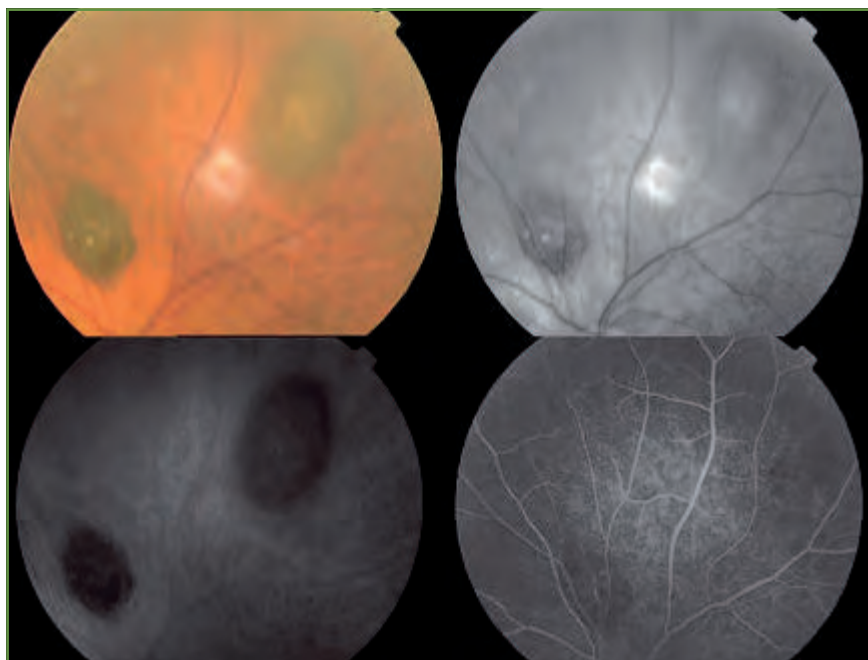


FIG. 1 : Deux nævi choroïdiens. Photographie couleur : lésions planes de petite taille, associées à des drusen et des altérations de l'EP. Limites précises établies à l'aide du cliché en lumière rouge. Prise de contraste hétérogène, modérée, avec nævus proche de la papille. L'autre nævus est quasi silencieux en angiographie en raison d'un EP intact.

en cas de complication néovasculaire du nævus. L'OCT (en mode *Enhanced Depth Imaging, spectral Domain*) montre une lésion hyperréfléctive au sein de la choriocapillaire normale (**fig. 2**), dont les limites postérieures sont définies par le début d'un cône d'ombre postérieur. Shields montre un œdème rétinien sus-jacent associé dans 15 % des cas, un décollement séreux rétinien dans 26 % des cas, un

amincissement rétinien dans 22 % des cas et un décollement de l'épithélium pigmentaire dans 12 % des cas [3].

Le nævus choroïdien typique, d'aspect parfaitement bénin nécessite une surveillance annuelle indispensable. Il est possible en cas de premier examen de revoir le patient une première fois à 6 mois pour s'assurer de la stabilité lésionnelle, puis tous les ans.

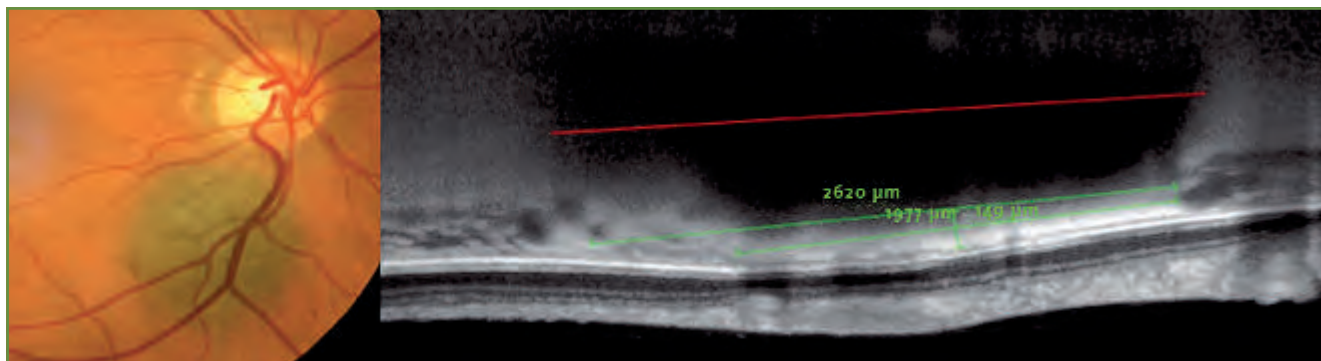


FIG. 2 : Nævus choroïdien bénin : rétinothotographie couleur et OCT spectral domain en EDI (Enhanced depth imaging) montrant une hyperreflectivité au sein de la choroïde, associée à un cône d'ombre postérieur, et une structure rétinienne en regard préservée.

Le mélanome choroïdien typique

Il s'agit de la tumeur intraoculaire maligne primitive la plus fréquente, elle concerne 0,8 à 0,9 cas pour 100 000 habitants en Europe et concerne préférentiellement les patients de plus de 50 ans.

Le diagnostic de mélanome choroïdien est dans le plupart des cas aisé [4]. Il s'agit d'une masse en relief, parfois en bouton de chemise (en cas de rupture de la membrane de Bruch), pigmentée, brune, accompagnée de pigment orange à sa surface (**fig. 3**) et associée à des hémorragies, un décollement séreux rétinien, rarement des exsudats. Elle peut être associée à un vaisseau épiscléral sentinelle en regard. La croissance tumorale documentée est un argument fort en faveur de la malignité de la lésion.

En cas de lésion typique, l'aspect clinique suffit en général au diagnostic. Cependant, les examens complémentaires suivants sont réalisés systématiquement.

● **L'échographie B** [5] montre une lésion de forme lenticulaire (**fig. 4**), en champignon ou en dôme, aux contours de régularité variable, évolutive (en cas d'examen antérieur), hypoéchogène, avec une atténuation en profondeur du signal réalisant une image d'excavation choroïdienne. La membrane de Bruch

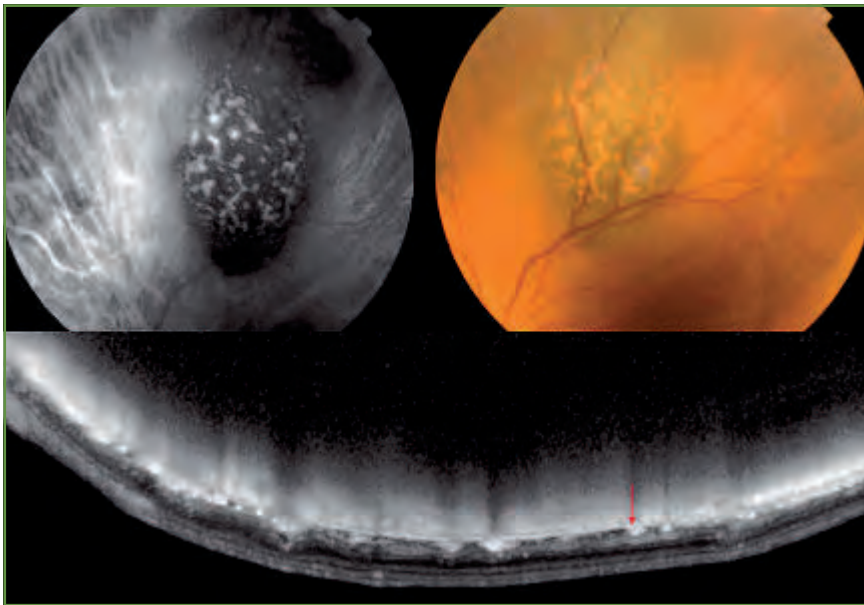


FIG. 3 : Petit mélanome choroïdien : lésion pigmentée, légèrement en relief. On remarque le pigment orange à sa surface, qui apparaît hyperautofluorescent sur le cliché en autofluorescence. Les dépôts de lipofuscine en OCT sont hyperréflectifs et pré-épithéliaux. Petit espace hyporéfectif dû à une très fine lame

avant le traitement par protonthérapie. Elle permet aussi de rechercher une extension extrasclérale de mauvais pronostic et nécessitant un traitement complémentaire.

● **Les rétinothéraphies** couleurs, les clichés en lumière rouge et bleue, permettent une documentation précise de la lésion et la réalisation de calques du fond d'œil, également nécessaires au traitement par protonthérapie. Les clichés réalisés doivent tous alors être de même taille et montrer au maximum les limites antérieures et latérales de la lésion.

● **Les clichés en autofluorescence (fig. 3)** montrent une hypoautofluorescence des altérations de l'épithélium pigmentaire et une hyperautofluorescence des zones d'accumulation de lipofuscine correspondant au pigment orange.

● **L'angiographie à la fluorescéine (fig. 5)**, indispensable en cas de doute diagnostique, n'est cependant pas pathognomonique. On y observe au cours de la séquence angiographique un effet fenêtre localisé dépendant des altérations de l'épithélium pigmentaire et un effet masque dû au pigment orange et aux migrations de pigment mélanique, associés à des diffusions localisées aux temps tardifs ou *pin points* correspondant probablement à des interruptions focales de l'EP. On observe une coloration progressive du décollement de rétine.

● **L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) (fig. 4)**, au mieux réalisée en mode confocal, montre typiquement une lésion très hypofluorescente aux temps précoces, en raison du masquage pigmentaire, puis apparaissent la vascularisation choroïdienne et une fluorescence inhomogène de la lésion. L'intérêt de l'ICG en mode confocal est la visualisation et l'analyse de la vascularisation choroïdienne intratumorale (dilatation, boucles vasculaires, tortuosités, structures en réseau, anastomose), dont l'architecture peut avoir une valeur pronostique [5].

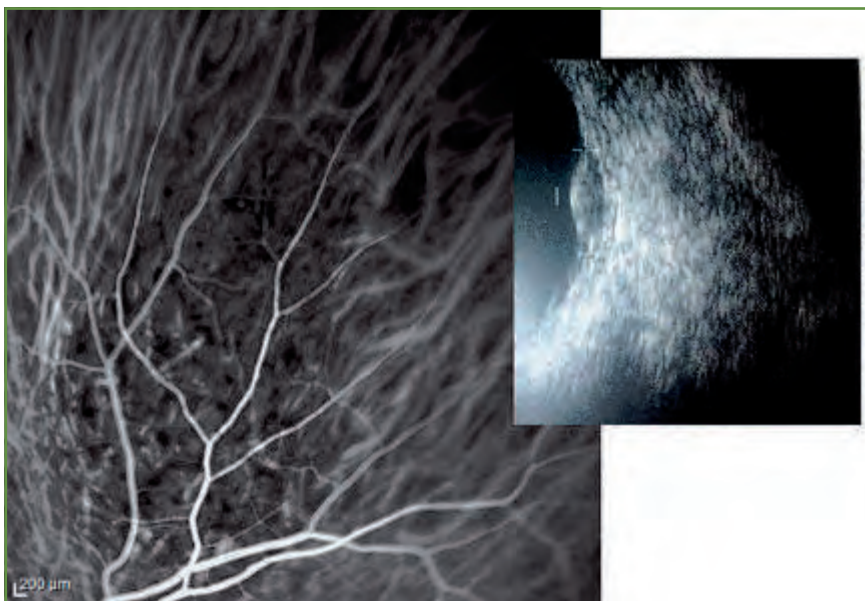


FIG. 4 : Cliché en angiographie ICG, permettant de mettre en évidence la vascularisation intratumorale, et échographie B, montrant une lésion choroïdienne hypoéchogène de 2,5 mm d'épaisseur, avec atténuation du signal et image d'excavation choroïdienne.

peut être épaissie ou rompue. L'intérêt majeur de l'échographie est la mesure de la lésion (une lésion de plus de 5 mm d'épaisseur et de plus de 10 mm de diamètre est considérée de mauvais pro-

nostic) et de la longueur axiale de l'œil, données indispensables au choix thérapeutique (protonthérapie, énucléation, endorésection post-radiothérapie) et à la modélisation de l'œil et de la lésion

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

POINTS FORTS

Facteurs de risque de croissance tumorale devant une lésion pigmentée choroïdienne

- ➞ Moyen mnémotechnique : To Find a Small Ocular Melanoma
- ➞ Thickness : épaisseur > 2 mm, ou diamètre > 7 mm
- ➞ Fluid : présence de DSR
- ➞ Symptoms : symptômes visuels (myodésopsies, BAV, phosphènes)
- ➞ Ocular : pigment orange
- ➞ Margin : contact de la lésion avec la papille
- ➞ + Pin points angiographiques, absence de drusen, vascularisation intrinsèque ICG, excavation choroïdienne en échographie

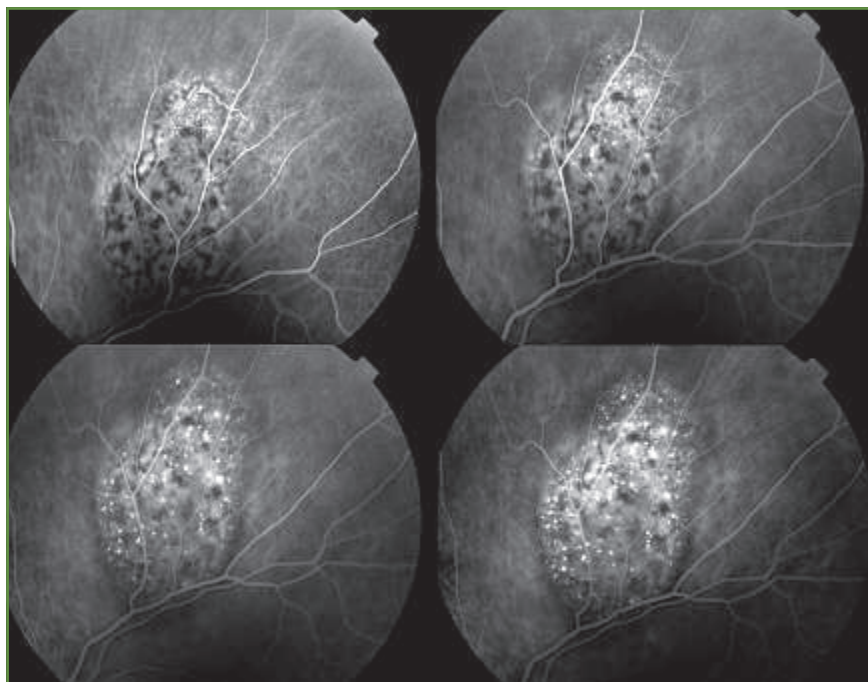


FIG. 5 : Séquence en angiographie à la fluorescéine du même mélanome : effet masque dû aux dépôts de pigment orange, associé à un effet fenêtré dû aux altérations de l'EP, imprégnation progressive de la lésion et apparition de pin points aux temps tardifs.

● L'OCT n'est actuellement pas utile au diagnostic des mélanomes choroïdiens typiques. Il permet d'observer un décollement séreux rétinien infraclinique, des logettes kystiques ou un aspect schisque ou épaissi de la rétine externe [6, 7]. L'EP en regard apparaît

irrégulier et épaissi. La limite postérieure du mélanome choroïdien n'est en général pas visible à l'OCT, examen qui ne permet alors pas actuellement d'en mesurer l'épaisseur. Les dépôts de lipofuscine se présentent sous la forme de dépôts hyper réfléchifs pré-épithé-

liaux, bien distincts des drusen sous épithéliaux (**fig. 3**).

● L'IRM oculaire et cérébrale est réalisée en cas de mélanome choroïdien jouxtant la papille. Elle permet de vérifier l'intégralité sclérale et l'invasion de la tête du nerf optique. Elle peut également permettre de distinguer un mélanome hémorragique d'un hématome en cas d'hémorragie intravitréenne.

Le bilan d'extension initial devant un mélanome choroïdien est le suivant :

- échographie hépatique ou scanner abdominal (associé au bilan hépatique) ;
- radiographie ou scanner thoracique selon les équipes médicales et le terrain (sujet plus jeune, risque de métastase élevé...).

Petit mélanome ou nævus suspect ?

Dans les deux cas de figures précédents, le diagnostic est relativement aisé et la conduite à tenir codifiée. Le vrai problème diagnostique et thérapeutique est de différencier le nævus suspect du petit mélanome choroïdien malin [8]. Des paramètres cliniques ont été identifiés [9-11] permettant d'évaluer le risque d'évolutivité devant une lésion choroïdienne pigmentée. Le moyen mnémotechnique est : *To Find Small Ocular Melanoma* (TFSOM) : T pour *Thickness* (épaisseur > 2 mm), F pour *Fluid* (présence d'un décollement séreux rétinien clinique), S pour *Symptoms* (baisse de la vision, métamorphopsies, phosphènes, myodésopsies), O pour *Orange* (présence de pigment orange), M pour *Margin* (bord de la lésion aux contacts de la papille). Il a été montré que si aucun de ces facteurs n'était présent, le risque de croissance lésionnelle était malgré tout de 4 %. En présence de deux facteurs, ce risque est de 40 % et passe à 50 % avec trois facteurs. Il s'agit donc de critères majeurs à rechercher en cas de lésion pigmentée choroïdienne.

La présence de *pin points* angiographiques, d'une excavation choroïdienne échographique, l'absence de drusen ou un diamètre supérieur à 7 mm sont également considérés comme des facteurs de risque de croissance tumorale [11].

L'autofluorescence peut également être utile en montrant une hypoautofluorescence franche des lésions d'aspect bénin alors que le DSR et le pigment orange plus suspects sont hyperautofluorescents [12].

Devant un tableau de nævus suspect, la conduite observée est généralement une surveillance régulière plus fréquente tous les 2/3 mois [2]. En cas de stabilité parfaite de la lésion, les contrôles pourront être espacés (6 mois) mais la surveillance doit impérativement être prolongée en raison de croissances tumorales documentées possibles des années après le premier examen.

Si plusieurs facteurs de risque sont présents, il faudra discuter de la possibilité d'un traitement précoce en essayant

d'évaluer les risques d'évolution d'un petit mélanome et les conséquences visuelles d'un traitement qui peuvent être très sévères (maculopathie radique, papillopathie radique, syndrome sec invalidant, etc.) et qui sont à discuter au cas par cas (patient monophthalme, surveillance difficile, etc.).

Bibliographie

1. SUMICH P, MITCHELL P, WANG JJ. Choroidal nevi in a white population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 1998; 116: 645-650.
2. LEVY C. Nævi choroïdiens. Livre Rétine. A. GAUDRIC et S.Y. COHEN. Médecine Science Publications. Lavoisier.
3. SHIELDS CL, MASHAYEKHI A, MATERIN MA *et al*. Coherence tomography of choroidal nevus in 120 patients. *Retina*, 2005; 25: 243-252.
4. GAUCHER D. Diagnostic des mélanomes choroïdiens. Livre Rétine. A. GAUDRIC et S.Y. COHEN. Médecine Science Publications. Lavoisier.
5. BOLDT HC, BYRNE SF, GILSON MM *et al*. for the Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Baseline echographic characteristics of tumors in eyes of patients enrolled in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report no. 29. *Ophthalmology*, 2008; 115: 1390-1397.
6. SAY EA, SHAH SU, FERENCZY S *et al*. Optical coherence tomography of retinal and choroidal tumors. *J Ophthalmol*, 2012; 38: 505-508.
7. SHIELDS CL, KILIKI S, ROJANAPORN D *et al*. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of small choroidal melanoma: comparison with choroidal naevus. *Arch Ophthalmol*, 2012; 130: 850-856.
8. GASS JD. Problems in the differential diagnosis of choroidal nevi and malignant melanomas. The XXXIII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*, 1977; 83: 299-323.
9. SHIELDS CL, DEMIRICI H, MATERIN MA *et al*. Clinical factors in the identification of small choroidal melanoma. *Can J Ophthalmol*, 2004; 39: 351-357.
10. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS Report No. 5. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol*, 1997; 115: 1537-1544.
11. DESJARDINS L *et al*. Risk factors for the degeneration of the choroid naevi: a retrospective study of 135 cases. *J Fr Ophthalmol*, 2001; 24: 610-616.
12. SHIELDS CL *et al*. Autofluorescence of choroidal nevus in 64 cases. *Retina*, 2008; 28: 1035-1043.

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

DIU

DIU de chirurgie rétinovitréenne 2013-2014

Responsables de l'enseignement :

J.-P. Berrod, C. Creuzot-Garcher, J.-F. Korobelnik
Universités de Nancy, Dijon et Bordeaux

● Déroulement de la formation :

3 sessions de 3 jours à Paris, où seront abordés :

- les techniques chirurgicales du segment postérieur ;
- les traitements du décollement de rétine ;
- les affections maculaires chirurgicales ;
- les traitements de la rétinopathie diabétique et des occlusions veineuses ;
- les traitements des traumatismes, des infections, des inflammations oculaires.

● **Dates des cours :** novembre 2013, janvier 2014, mars 2014.

● **Stage :** 1 session de consultation et bloc de 3 jours sur site.

● **Validation :** participation aux sessions, mémoire, examen écrit à l'issue des cours.

● **Date limite d'inscription :** 30 septembre 2013.

Renseignements et pré-inscriptions : www.chirurgie-retine.org

REVUES GÉNÉRALES

Chirurgie

Quelles indications pour la chirurgie du décollement de rétine par voie exoculaire ?

RÉSUMÉ : Les principes fondamentaux du traitement du décollement de rétine (DR) demeurent inchangés : il s'agit d'obturer la ou les déchirures et de maintenir cette obturation définitive par la cicatrisation de ses bords et la suppression de ses tractions. Pour y parvenir, on peut utiliser la voie exoculaire (cryoapplication et indentation) ou la voie endoculaire (vitrectomie).

Les indications de la chirurgie par voie exoculaire dépendent de plusieurs paramètres qui vont orienter la décision thérapeutique : l'examen clinique préopératoire qui permet de préciser le type et les caractéristiques du DR, l'évaluation peropératoire, sans oublier les habitudes opératoires du chirurgien.



→ F. BECQUET
Clinique Sourdille, NANTES.

Le traitement du décollement de rétine (DR) par voie exoculaire associant la rétinopexie à l'indentation épisclérale est la technique de référence dans la prise en charge chirurgicale du DR rhégmato-gène sans prolifération vitréorétinienne (PVR) marquée. Les indications dépendent de plusieurs paramètres qui vont orienter la décision thérapeutique vers la voie exoculaire et/ou endoculaire.

Principes du traitement par voie externe du DR rhégmato-gène

Le cahier des charges thérapeutique comprend la réalisation d'un traumatisme chirurgical minimum pour éviter les complications et avoir la meilleure récupération fonctionnelle possible, mais néanmoins suffisant pour éviter la récurrence du DR et le développement subséquent d'une PVR. Cette chirurgie par voie externe repose sur deux principes de base [1] :

- la réalisation d'une indentation afin d'obturer la déchirure pour

interrompre le passage de liquide dans l'espace sous-rétinien et, dans les DR vitréogènes, de relâcher la base du vitré et de détendre les tractions vitréennes à l'origine de la ou des déchirures ;
– la rétinopexie par cryoapplication réalisant une cicatrice adhésive définitive autour de la déchirure entre la rétine et l'épithélium pigmentaire.

Ces deux actions thérapeutiques de base peuvent être complétées par un drainage du liquide sous-rétinien (LSR) et par un tamponnement interne. L'évacuation transclérale du LSR est très utile dans la chirurgie du DR par voie externe, particulièrement dans les DR bulleux (surtout supérieurs) pour effectuer une bonne rétinopexie autour des déchirures et mieux les visualiser, ou lorsqu'on cherche à faire de la place pour l'indentation. Quant au tamponnement interne par gaz, il favorise la réapplication rétinienne en obturant les déchirures et en supprimant les plis radiaires au niveau du bord postérieur des déchirures rétinienne indentées longitudinalement ("fish mouth"). Il ne peut s'effectuer qu'en cas de DR avec

décollement postérieur du vitré (DPV) ou DR vitréogène et non dans les cas de DR rétinogène (sans participation vitréenne). Il est aussi très utile pour prévenir la formation d'un pli rétinien maculaire ou pour déplacer un éventuel saignement rétromaculaire; c'est la raison pour laquelle il est intéressant de réaliser systématiquement une position bulle d'une demi-heure en post-opératoire immédiat avant d'effectuer le positionnement de la tête pour les déchiscences périphériques.

Les indications de la chirurgie du DR par voie externe

L'évaluation clinique préopératoire est très importante car elle va permettre d'orienter l'indication opératoire. L'examen biomicroscopique au verre à trois miroirs (pour un examen optimal

des déchiscences et de la jonction vitréo-rétinienne) et avec une lentille grand champ et/ou en ophtalmoscopie binoculaire indirecte (pour une meilleure visualisation de la rétine dans son ensemble, du vitré ou de la rétine périphérique en cas de trouble des milieux) permettra une description sémiologique précise du DR. En cas de trouble très important des milieux, il sera complété par une échographie en mode B, surtout dans ce cas pour confirmer le diagnostic et éviter les mauvaises surprises de découverte peropératoire (mélanome, hématoïde choroïdien...) (**tableau I**).

1. En fonction de l'état vitréen

Le statut vitréen est un élément important pour prendre la décision d'une chirurgie du DR par voie externe.

Lorsqu'il n'y a aucune participation (ou minime) du vitré dans la genèse du DR,

c'est-à-dire pour simplifier lorsqu'il n'y a pas de DPV (PVR de stade 0), il n'y a aucune raison d'effectuer une vitrectomie et, dans ce cas, une chirurgie par voie externe est indiquée: cryothérapie, indentation sclérale et éventuelle ponction du liquide sous-rétinien. C'est le cas des DR rétinogènes qui ont la particularité d'être à progression lente:

- DR par trous atrophiques souvent au sein d'îlots palissadiques;
- DR par dialyse rétinienne traumatique (**fig. 1**) ou idiopathique;
- DR par micro déchirures (souvent sur le bord postérieur d'une palissade) donnant lieu à des DR pseudo-schisques ou en deux temps (avec ligne de démarcation).

Lorsque le vitré est à l'origine du DR (DR vitréogène), la stratégie opératoire sera fonction des caractéristiques de la ou des déchiscences (voir ci-dessous). La présence d'un pli rétinien circonferen-

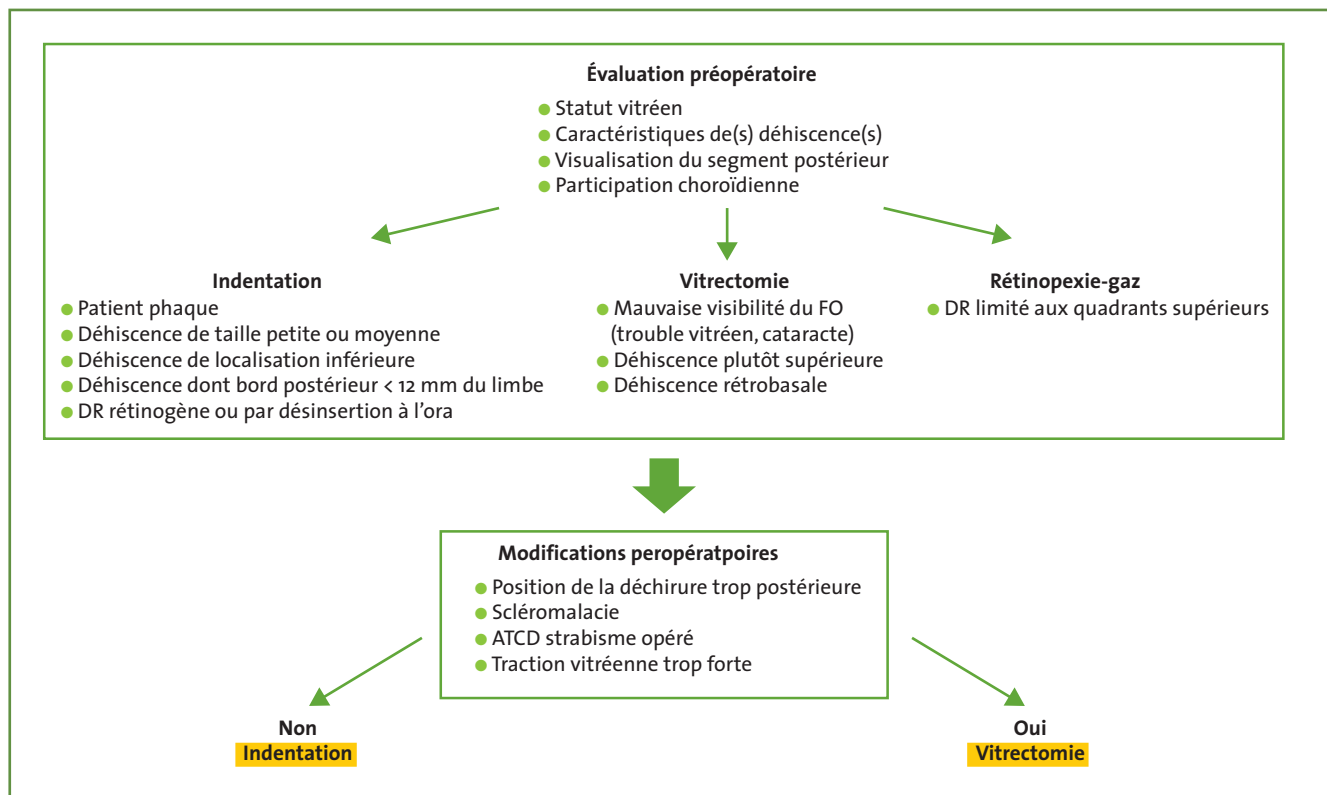


TABLEAU I : Arbre décisionnel devant un DR non compliqué.

REVUES GÉNÉRALES

Chirurgie

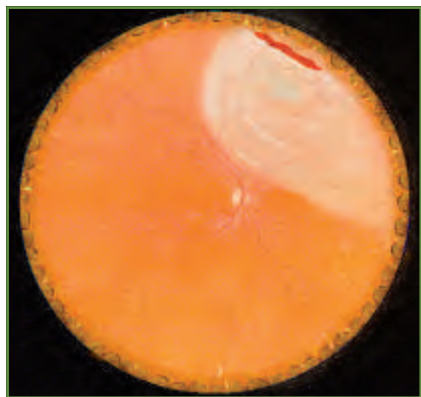


Fig. 1 : Dessin d'un décollement de rétine nasal supérieur à progression lente par dialyse à l'ora serrata. Cliché dû à l'amabilité du Dr Ducournau.

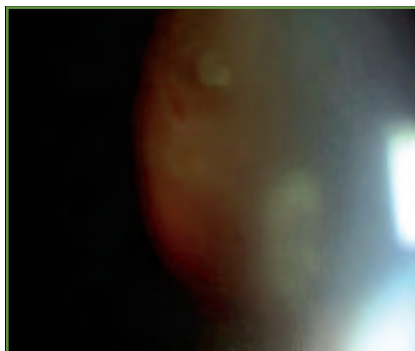


Fig. 2 : Décollement de rétine avec déhiscence provoquée par une traction vitréenne. Il est à noter l'arrachement complet du tissu rétinien réalisant un opercule flottant dans le vitré en regard de la déhiscence.

ciel associé, correspondant à un début de contraction de la base du vitré, implique le recours à l'indentation épisclérale. Néanmoins, si la contraction de la base du vitré est plus marquée, accompagnant une PVR de stade B et plus, le recours à la chirurgie endoculaire sera quasiment systématique. Une indentation circulaire pourra d'ailleurs s'y associer afin de relâcher plus efficacement la base du vitré. Lorsque le vitré est trouble comme dans une hémorragie intravitréenne, une chirurgie endoculaire sera la règle car l'échographie préopératoire ne permet pas une évaluation suffisamment fine du DR et, en particulier, la certitude d'identifier toutes les déhiscences.

2. En fonction des caractéristiques de la ou des déhiscences

En cas de DR vitréogène (déhiscence provoquée par une traction vitréenne au cours du DPV) (*fig. 2*), la chirurgie exoculaire va permettre de traiter le DR, excepté dans les cas où l'indentation sera jugée insuffisamment efficace pour relâcher cette traction, ou lorsque l'indentation sera trop difficile, voire dangereuse à réaliser :

- le DR par déchirure géante nécessite un traitement endoculaire avec tamponnement interne par huile de silicone. L'indentation est contre-indiquée dans ce cas ;

- le DR par trou ou déchirure du pôle postérieur survient presque exclusivement sur des yeux atteints de myopie forte où les adhérences hyaloïdo-rétiennes sont très fortes. La chirurgie endoculaire est alors la seule indiquée ;
- en cas de grande déchirure rétrobasale, éventuellement jouxtant d'autres déchirures étagées basales ou rétrobasales (nécessitant théoriquement une indentation rétrobasale très étendue et très large), le traitement relèvera d'une vitrectomie postérieure.

En pratique, l'indentation sera indiquée en première intention d'autant plus que le patient est phaque, que la ou les déhiscences sont de localisation inférieure ou de taille petite ou moyenne, pouvant ainsi être correctement obturées.

Les trous rétiniens périphériques ou les désinsertions à l'ora serrata sont habituellement responsables de DR à progression lente de très bon pronostic anatomique. Un DR dû à ce type de déhiscence bénéficiera toujours d'une chirurgie par voie externe seule, suffisante dans la très grande majorité des cas, même en présence de cordages sous-rétiniens. Une dialyse pourra nécessiter la mise en place antérieure d'une indentation longitudinale en créant un pli scléral antérieur pour être sûr d'indenter correctement l'ora serrata.

3. En fonction de la visualisation de la périphérie rétinienne

L'examen du fond d'œil est bien sûr capital pour orienter l'indication. En cas de mauvaise visualisation de la rétine, l'analyse précise du DR sera impossible ou rendra difficile le contrôle de la rétinopexie, ce qui conduira dans la majorité des cas à réaliser une chirurgie endoculaire. Le trouble des milieux peut être dû à une hémorragie intravitréenne, à la présence d'un vitré inflammatoire, ou à des opacités capsulaires en cas de DR du pseudophaque ou cristalliniennes en cas de cataracte.

4. En fonction de la participation choroïdienne

La présence d'une hypotonie associée à un décollement choroïdien en préopératoire rendra difficile la réalisation d'une chirurgie externe, en particulier lors du drainage du LSR, et peut entraîner un hématome choroïdien. Une chirurgie endoculaire d'emblée sera habituellement indiquée, elle permettra, en outre, de drainer le décollement choroïdien plus facilement.

5. En fonction des éléments retrouvés en peropératoires

Le choix chirurgical décidé après un examen préopératoire peut néanmoins être modifié au cours de l'opération en fonction d'éléments impossibles à diagnostiquer avant la chirurgie ou du fait d'une mauvaise analyse préopératoire du DR. Dans ces cas, il s'agit souvent de convertir en voie endoculaire :

>>> La présence d'une scléromalacie importante en regard de la déchirure implique un risque de perforation sclérale, lors de la cryoapplication ou lors de la mise en place de l'indentation. Une prise en charge endoculaire du DR est alors recommandée lorsque les déchirures sont rétrobasales (dûes à une traction dynamique). La vitrectomie pourra enlever toutes les tractions autour des

POINTS FORTS

- ➔ Il n'y a pas de traitement standard du décollement de rétine non compliqué en première intention.
- ➔ La stratégie chirurgicale (exoculaire ou endoculaire) est à adapter en fonction de l'examen clinique préopératoire et de l'évaluation peropératoire.
- ➔ La chirurgie exoculaire est plutôt indiquée en première intention en cas de décollement de rétine vitréogène non compliqué de PVR, chez le patient phaque, avec une ou des déhiscences de taille modérée, groupées dans le même quadrant et de situation pas trop postérieure.
- ➔ La chirurgie exoculaire est la règle dans les DR rétinogènes à progression lente.

déchirures qui seront ensuite traitées par rétinopexie-gaz. Si les déchirures sont situées sur la base du vitré (traction statique impossible à enlever par vitrectomie, particulièrement chez le phaque), on pourra réaliser une indentation de la base du vitré (pour la relâcher) sur un quadrant indemne de scléromalacie (si possible le quadrant opposé aux déchirures) et traiter les déchirures par cryopexie-gaz.

>>> Un antécédent de chirurgie de strabisme (négligé à l'interrogatoire) peut rendre très difficile, voire impossible la mise en place ou le passage d'une indentation sous un muscle. Plutôt que de tenter une dissection musculo-sclérale souvent hasardeuse, le passage à la vitrectomie sera alors préféré. De la même façon, un antécédent de chirurgie du glaucome avec bulle(s) de filtration sous-conjonctivale(s) est une contre-indication relative à la chirurgie exoculaire.

>>> Une mauvaise évaluation préopératoire de la localisation de la déchirure, en particulier de son bord postérieur, peut nécessiter un passage à la vitrectomie si l'indentation risque d'être trop postérieure ou mal positionnée.

>>> L'impossibilité de retrouver une déhiscence lors de l'examen peropératoire malgré la dépression sclérale se

rencontre surtout chez le pseudophaque. Elle peut nécessiter le passage à la vitrectomie en cours d'intervention.

D'une façon plus générale, lorsqu'on est amené à réaliser une indentation trop large, trop longue, trop postérieure ou trop complexe, on préférera la vitrectomie, éventuellement associée à une indentation plus modérée.

Conclusion

Au cours des dernières années, parallèlement à l'amélioration technique des appareils de vitrectomie, la chirurgie du DR par voie externe a perdu du terrain par rapport à la chirurgie endoculaire. De même, les techniques de rétinopexie

pneumatique, très en vogue aux États-Unis, ont pu se positionner comme une alternative à l'indentation ou à la vitrectomie dans le traitement du DR non compliqué [2]. La tendance actuelle est de réserver la chirurgie exoculaire au DR non compliqué, spécialement chez les sujets jeunes et phakes, car elle n'altère pas la fonction accommodative ou la transparence du cristallin [3, 4]. La chirurgie exoculaire du DR reste une chirurgie sûre, rapide, à faible coût et peu douloureuse avec les procédures anesthésiques actuelles. L'indication d'une chirurgie du DR par voie exoculaire dépend d'une analyse sémiologique précise du DR en cause et de l'expérience de chaque chirurgien.

Bibliographie

1. WILKINSON CP, RICE TA. Michels retinal detachment. St Louis. Mosby – Year Book, second edition, 1997.
2. SODHI A, LEUNG LS, DO DV *et al.* Recent trends in the management of rhegmatogenous retinal detachment. *Surv Ophthalmol*, 2008;53:50-67.
3. HEIMANN H, BARTZ-SCHMIDT KU, BORNFIELD N *et al.* Scleral buckling versus primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment: a prospective randomized multicenter clinical study. *Ophthalmology*, 2007;114:2142-2154.
4. SAW SM, GAZZARD G, WAGLE AM *et al.* An evidence-based analysis of surgical interventions for uncomplicated rhegmatogenous retinal detachment. *Acta Ophthalmol Scand*, 2006;84:606-612.

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

Prix Glaucome de la SFO 2013

Les laboratoires Allergan ont le plaisir de vous annoncer que le Prix Glaucome de la SFO 2013 a été attribué au Dr Jean-Rémi Fénolland (Val-de-Grâce – Paris, service du Pr Jean-Paul Renard), pour un travail original intitulé : *Développement et évaluation d'un nouveau modèle animal de glaucome induit par trabéculopathie toxique*.

Le Prix Glaucome de la SFO, soutenu par les laboratoires Allergan, récompense à hauteur de 5 000 € un travail de recherche original pharmacologique, clinique, para-clinique ou thérapeutique réalisé par un ophtalmologiste dans le domaine du glaucome.

J.N.

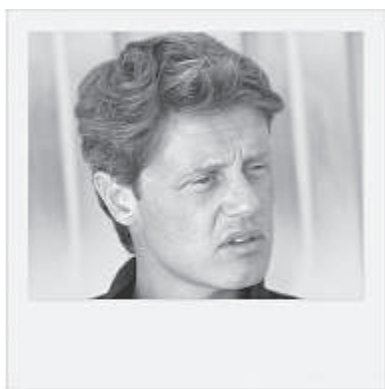
D'après un communiqué de presse des laboratoires Allergan.

REVUES GÉNÉRALES

Glaucome

Trabéculoplastie au laser SLT

RÉSUMÉ : La trabéculoplastie au laser est une procédure simple et reproductible. Le laser SLT présente des avantages théoriques et pratiques par rapport à l'argon, ce qui explique en grande partie sa diffusion. Cet article permettra de préciser sa place dans l'arsenal thérapeutique du glaucome et de définir son efficacité. Quelques cas particuliers aideront chacun à choisir le meilleur moment pour proposer cette intervention non douloureuse.



→ **O. LAPLACE**

Praticien Hospitalier,
CHNO des Quinze-Vingts,
Centre Ophtalmologique Étoile,
PARIS.

Le traitement médical du glaucome chronique a connu une véritable avancée ces dix dernières années avec de nouvelles classes thérapeutiques et de nouvelles associations permettant de faciliter l'observance et une stabilisation de la neuropathie optique dans la majorité des cas.

Malgré cela, l'obtention de la pression intraoculaire (PIO) cible n'est pas toujours atteinte avec une dégradation du nerf optique (NO) et des champs visuels (CV). Dans d'autres cas, ce sont les problèmes de tolérance de la surface oculaire qui nous obligeront à modifier notre axe de prise en charge. Nous pourrions toujours nous tourner vers la chirurgie filtrante qui garde une place essentielle, d'autant plus que la sclérectomie profonde a permis une diminution significative des complications postopératoires.

La trabéculoplastie au laser est une autre option thérapeutique séduisante. Elle prend une place de plus en plus grande dans l'arbre décisionnel et s'impose dans certains cas comme la solution de premier choix.

Trabéculoplastie à l'argon ou au laser SLT

● Trabéculoplastie à l'argon

La trabéculoplastie a fait ses débuts avec l'argon dans les années 1970 avec Krasnov. On lui a alors attribué l'acro-

nyme TRLA (pour Trabéculo-rétraction au laser argon). Les effets histologiques sur le trabéculum ont été précisés par Kramer *et al.* qui ont mis en évidence en microscopie électronique, la formation d'un cratère d'impact, associé à une destruction et à un rétrécissement des fibres de collagène provoquant un étirement du tissu musculaire (TM) autour de ce dernier. La coagulation tissulaire provoquée est suivie d'une réaction macrophagique de détersion secondaire. Des modifications au niveau de la matrice extracellulaire ont été rapportées avec une activation des métalloprotéinases et une division-migration cellulaire au sein du trabéculum. L'ensemble de ces remaniements diminuerait la résistance trabéculaire à l'écoulement de l'humeur aqueuse.

● Laser SLT

Depuis quelques années (fin des années 1990), est apparu un nouveau type de laser, le laser SLT (SLT pour *Selective Laser Trabeculoplasty*), qui permet aussi de réaliser une trabéculoplastie, mais sans effet thermique et plus sélectif au niveau des cellules pigmentées du trabéculum. Des observations histologiques ont démontré l'absence de modifications histologiques majeures et notamment l'absence de réaction inflammatoire sur le site. Son efficacité serait essentiellement due aux modifications biologiques de la matrice extracellulaire avec une augmentation de la production des certains protéoglycanes.

À qui s'adresse la trabéculo-rétraction ?

La trabéculoplastie au laser peut être proposée chez tout glaucome chronique à angle ouvert (GCAO) dès que l'efficacité d'un traitement hypotonisant maximal semble insuffisante. Le traitement permettra soit d'abaisser la PIO en gardant le traitement initial, soit de diminuer le nombre de collyres instillés. Dans les cas d'intolérance locale aux collyres, allergie du produit actif ou toxicité du chlorure de benzalkonium (BAK), le laser pourra se substituer à la molécule ou la préparation galénique responsable.

Le laser est une alternative aux traitements topiques chez les patients âgés non compliant et/ou peu entourés, aux patients vivant à l'étranger ou en déplacement permanent dans des pays où l'offre de soins est minime, aux patients exerçant une profession "atypique" (plateforme pétrolière, marins, etc.).

Il peut également être réalisé avant une chirurgie, l'efficacité pressionnelle additive permettant de préparer la conjonctive chez des patients à forts risques d'échec de la chirurgie filtrante.

La trabéculoplastie ne devra pas être pratiquée en cas de glaucomes congénitaux ou juvéniles, glaucomes néovasculaires et glaucomes chroniques à angle fermé (GCAF, GFA ou synéchies post-trauma ou uvéitiques).

Technique

Le laser SLT est un laser *Q-switched* Nd:YAG et tire son nom Selecta du fait qu'il est sélectif de par son action sur les cellules pigmentées du trabéculum, contrairement au laser argon qui induit plus de dégâts au niveau des cellules adjacentes.

Plusieurs verres peuvent être utilisés. Le verre de Ritch possède quatre miroirs,



FIG. 1: Verres Latina, Volk et Ritch.



FIG. 2: Selecta SLT : laser et console.

dont deux sont inclinés à 59° pour l'angle inférieur, et deux à 64° pour l'angle supérieur. L'image est magnifiée de 1,4, ce qui oblige à la réduction de la puissance par deux (fig. 1). Le verre de Volk, comme le verre Latina, ne modifie ni l'image ni les paramètres de puissance. Tous les verres à angle peuvent être utilisés en fonction des habitudes de chacun. Plusieurs lasers sont disponibles sur le marché, le Selecta distribué par Lumenis, le SoLuTis de Quantel, l'ARC laser Trabeculas (liste non exhaustive) (fig. 2).

La procédure est encadrée d'anti-inflammatoires locaux et d'hypotenseurs de type Iopidine 0,5 ou 1 %. À la différence de la TRLA avec le laser argon, les impacts doivent être placés à la jonction du trabéculum pigmenté et non pigmenté. Le spot de 400 µ couvre largement la zone, contrairement au spot de l'argon de 50 µ. La puissance est initialement réglée à 0,7 mJ. L'apparition d'une bulle indique un surdosage et oblige à diminuer la puissance par palier de 0,1 mJ. S'il n'y a pas de bulle, il faut augmenter progressivement par palier de 0,1 mJ, jusqu'à

l'obtention d'une bulle puis rediminuer alors de 0,1 mJ. Les trabéculums pigmentés nécessitent une puissance plus faible. La puissance est parfois différente sur un même patient dont la pigmentation peut varier sur 360°.

Le traitement comporte 50 impacts par 180°. Dans le chapitre suivant, sera développée l'efficacité selon les protocoles proposés.

Résultats bruts, versus argon, intérêt d'un retraitement

La plupart des études ont montré une diminution de 20 % par rapport à la PIO de départ atteinte à 1 an dans 60 à 80 % des cas. La baisse moyenne est de 4 à 6 mmHg. La présence d'un syndrome exfoliatif ou syndrome de pseudo-exfoliation capsulaire (PEC) ne semble pas influencer le résultat pressionnel. Plus la PIO est basse au départ, moins la baisse post-laser sera forte. La PIO au 15^e jour est prédictive du résultat à plus long terme ; si elle est plus basse que la *base line*, elle le restera dans 99 % des cas au 3^e mois.

Damji *et al.*, en 2006, ont comparé 87 yeux traités à l'argon selon la technique de référence (50 µ, 300 mJ) et ajustement de la puissance en fonction de la présence d'une bulle) et 89 patients traités par SLT. La baisse est significative à 1 an : 5,86 SLT versus 6,04 pour l'argon [1].

Il a également comparé l'efficacité d'un retraitement (SLT ou argon) après un

REVUES GÉNÉRALES

Glaucome

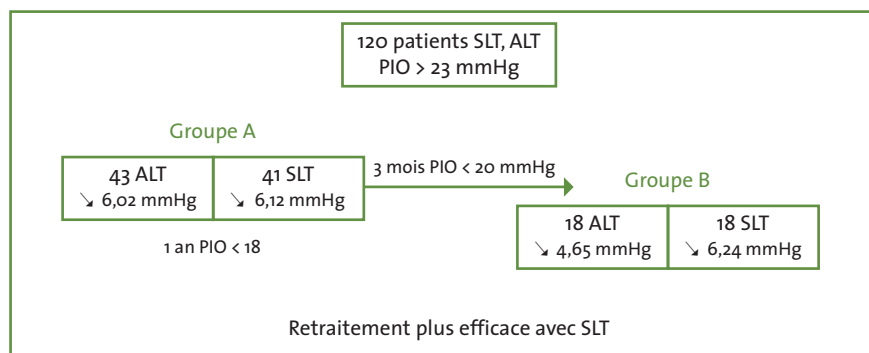


FIG. 3 : Etude de Russo et al. [2].

	Durée	Taux de succès % % réduction PIO
Weinand et al. [4] Eur J Oph, 2006 n = 52	1 an 2 ans 4 ans	60 % 53 % 44 %
Koucheki et al. J Glaucoma, 2011 n = 136	1 an	↘ 16,3 %
Damji et al. B J Ophthalmol, 2006 n = 89	1 an	60 % -5,80 mmHg

TABLEAU I : Résultats d'études, nombre de patients (n = x), suivie et courbe de survie du traitement.

premier traitement par argon sur 180° et 360°. Il est constaté une nouvelle baisse de la PIO de 19 à 29 %. L'efficacité semble meilleure avec un retraitement par SLT. Russo *et al.* retrouvent, sur 120 yeux, des résultats similaires à un an entre les deux techniques [2].

Almeida *et al.* ont récemment confirmé ses résultats à 6 mois avec un taux de succès de 72 % pour SLT et 65 % avec ALT (NS) [3].

La **figure 3** montre le protocole utilisé et l'efficacité d'un retraitement qui reste en faveur d'un traitement avec SLT.

Le **tableau I** indique les résultats de quelques études sur la survie du traitement et la baisse tensionnelle.

Une série récente sur 74 patients montre un gain pressionnel de 4,6 mmHg à 1 an [5].

Cas particuliers

● SLT et PEC

Une étude comparative de l'effet du laser SLT chez des patients ayant un syndrome pseudo-exfoliatif et des GCAO pendant 49 mois a montré une réduction de 5 mmHg dans les deux groupes. Le taux d'échecs était identique [6]. Des mesures de *Flare meter* n'ont pas mis en évidence une inflammation plus importante dans le groupe PEC.

● SLT et GPN

Un traitement par SLT sur 18 patients porteurs d'un glaucome à pression normale (GPN) a permis de mettre en évidence un gain pressionnel de 2,1 mmHg après traitement et une diminution de l'amplitude des fluctuations de la PIO, celles-ci étant deux fois moins importantes, passant de 4 mmHg à 2 mmHg [7].

● SLT ou prostaglandines en première intention

Nagar *et al.*, en 2006, ont inclus 167 patients répartis en deux groupes, le premier traité par SLT 90, 180 et 360° et le second par latanoprost. La PIO de départ était de 29 mmHg. La baisse était de 4,7 mmHg en moyenne. Les fluctuations de la PIO diminuaient de 50 % avec le laser et de 83 % avec le traitement médical. Il n'existait pas de différence significative entre les groupes SLT 180 et 360°. Pour une baisse de 30 % par rapport à la PIO initiale, les résultats étaient respectivement : 78 % des patients avec les PGs, 11 % avec SLT 90°, 48 % avec SLT 180° et 59 % de succès avec SLT 360° [8].

Bruen *et al.* ont démontré que l'utilisation de prostaglandines avant le laser augmentait les résultats du laser SLT [5].

● SLT et facteurs prédictifs

Le facteur prédictif le plus sensible sur l'efficacité d'un laser SLT est la pression pré-laser : plus sa valeur est haute, plus le résultat sera intéressant.

Aucun autre facteur tel que l'âge, la pigmentation de l'angle ou le statut cristallinien ne semble influencer le résultat [5].

● SLT et coût

Une étude canadienne [9] a comparé le coût d'un laser SLT réalisé une ou deux fois et le traitement médical par une, deux ou trois molécules sur 6 ans. Les dépenses dues au laser étaient de 373 ou 747 dollars canadiens (135 euros la séance), la monothérapie coûtait 664 dollars, la trithérapie 2 057 dollars.

Toutefois, si l'on possède les deux types de laser, il semble plus judicieux de choisir le SLT :

– ce dernier est tout d'abord beaucoup plus agréable en termes de confort pour le patient pendant le laser ;

POINTS FORTS

- ➞ Le laser SLT est facile à réaliser grâce à un spot de taille unique.
- ➞ L'efficacité pressionnelle est variable mais peut atteindre une diminution de 6 mmHg.
- ➞ Une surveillance régulière est essentielle car la PIO peut remonter dans le temps.
- ➞ Il peut être proposé à tous les GCAO.
- ➞ Un deuxième traitement est toujours réalisable.

– deuxièmement, il paraît psychologiquement plus intéressant d'utiliser un laser qui soit spécifique aux cellules à traiter ;

– troisièmement, il semble possible de pouvoir effectuer un retraitement après remontée pressionnelle, ce qui est impossible avec le laser argon (inefficacité) ;

– enfin, il s'agit d'une technique moins opérateur-dépendante car plus facile à réaliser.

Conclusion

La trabéculoplastie reste une alternative thérapeutique dans la prise en charge du glaucome chronique à angle ouvert, en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement local hypotonisant maximal, avant de proposer une chirurgie filtrante, évidemment plus agressive. Si le choix s'offre à nous, il sera préférable de réaliser la procédure avec le laser SLT, plutôt qu'avec le laser argon. La trabéculoplastie n'est plus un traitement confidentiel, elle fait partie des possibilités thérapeutiques au même titre que les combinaisons médicamenteuses ou la chirurgie. Il devient impossible de prendre en charge les patients glaucomateux sans l'éventuel recours à ce traitement qui ne comporte que très peu d'effets secondaires.

Remerciement au Dr Bouaziz Thomas pour son amicale collaboration.

Bibliographie

1. DAMJI KF, BOVELL AM, HODGE WG *et al.* Selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty: results from a 1-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*, 2006;90:1490-1494.
2. RUSSO V, BARONE A, COSMA A *et al.* Selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in patients with uncontrolled open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*, 2009;19:429-434.
3. ALMEIDA ED JR, PINTO LM, FERNANDES RA *et al.* Pattern of intraocular pressure reduction following laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma patients: comparison between selective and nonselective treatment. *Clin Ophthalmol*, 2011;5:933-936.
4. WEINAND FS, ALTHEN F. Long-term clinical results of selective laser trabeculoplasty in the treatment of primary open angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*, 2006;16:100-104.
5. BRUEN R, LESK MR, HARASYMOWYCZ P. Baseline Factors Predictive of SLT Response: A Prospective Study. *J Ophthalmol*, 2012;doi: 10.1155/2012/642869.
6. SHAZLY TA, SMITH J, LATINA MA. Long-term safety and efficacy of selective laser trabeculoplasty as primary therapy for the treatment of pseudoexfoliation glaucoma compared with primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*, 2010;16;5:5-10.
7. EL MALLAH MK, WALSH MM, STINNETT SS *et al.* Selective laser trabeculoplasty reduces mean IOP and IOP variation in normal tension glaucoma patients. *Clin Ophthalmol*, 2010;4:889-893.
8. NAGAR M, OGUNYOMADE A, O'BRART DP *et al.* A randomised, prospective study comparing selective laser trabeculoplasty with latanoprost for the control of intraocular pressure in ocular hypertension and open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 2005;89:1413.
9. LEE R, HUTNIK CM. Projected cost comparison of selective laser trabeculoplasty versus glaucoma medication in the Ontario Health Insurance Plan. *Can J Ophthalmol*, 2006;41:449-456.

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

Olixia, une nouvelle gamme de produits pour le traitement de la sécheresse oculaire

À l'occasion du congrès de la SFO, les laboratoires Croma ont présenté Olixia PURE et Olixia CARE, une gamme de collyres innovants et sans conservateur pour le traitement de la sécheresse oculaire.

Olixia PURE est issu de l'association entre l'acide hyaluronique et des extraits d'edelweiss. Cette association protège et hydrate le film lacrymal, permettant de soulager les patients atteints d'une sécheresse oculaire légère à modérée associée à des symptômes passagers. Olixia PURE est contenu dans un flacon disposant du système OSD, conférant au produit la propriété de se conserver jusqu'à 6 mois.

Olixia CARE est issu, quant à lui, de l'association innovante entre de l'acide hyaluronique et du zinc. Il est indiqué chez les patients souffrant d'une sécheresse oculaire modérée à sévère, d'irritations et de démangeaisons oculaires.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Croma.

DMLA : GARDONS UN ŒIL SUR LES SIGNES PRÉCURSEURS.



Larges drusen et migrations
pigmentaires
Cliché fourni par le CIL, Paris XV

Les patients qui présentent des signes précurseurs de DMLA (drusen ou altérations de l'épithélium pigmentaire) doivent être sensibilisés à l'autosurveillance et surveillés régulièrement, car le risque d'évolution vers une DMLA exsudative peut être élevé ^(1,2,3).