



OPHTALMOLOGIQUES

8^{es} JIFRO

29-30/01/2015

VERSAILLES

PALAIS
DES CONGRÈS

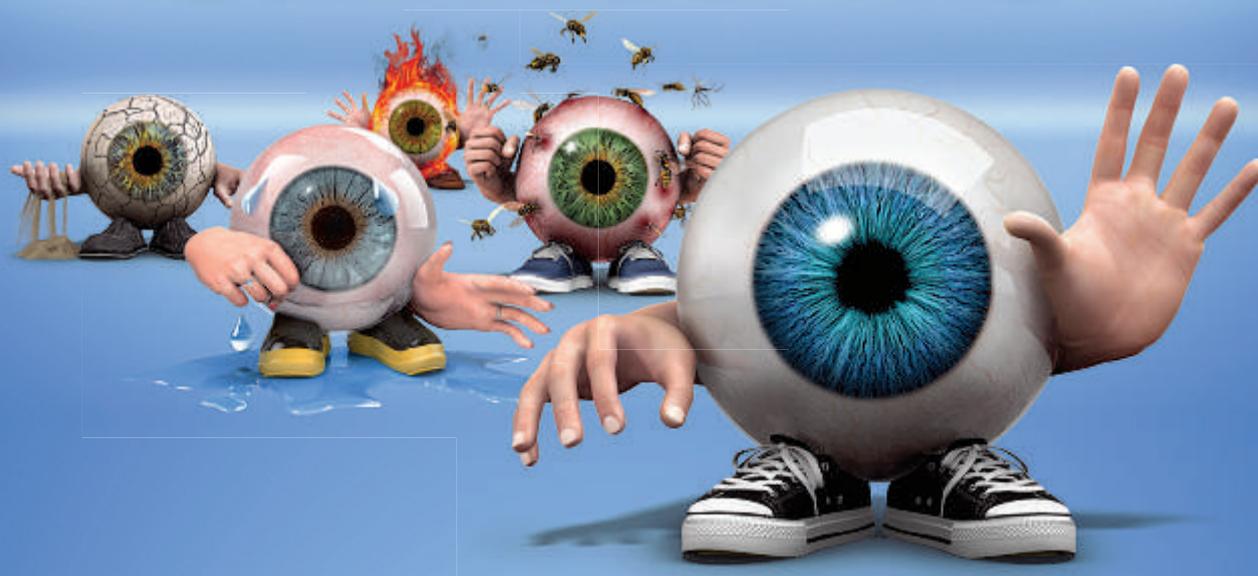
L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE
QUOI DE NEUF EN 2013 ?



www.realites-ophtalmologiques.com

La FMC de l'ophtalmologiste d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

AU REVOIR SÉCHERESSE OCULAIRE, **BONJOUR OPTIVE®**



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

Pour **soulager durablement**

optive®

profondément différent

Lisez attentivement la notice d'utilisation.

Prix limite de vente : 14,50 € – Prise en charge LPPR : 11,50 €

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



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

 **ALLERGAN**
Ophtalmologie



8^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE FORMATION DE RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES



- Jeudi 29 janvier
**Macula : prévenir,
dépister et traiter les affections
maculaires**
sous la présidence de M. Weber

- Vendredi 30 janvier
**Ophtalmopédiatrie :
les pathologies et les troubles visuels,
du nouveau-né à l'adolescent**
sous la présidence de D. Brémond-Gignac

JEUDI 29 ET VENDREDI 30 JANVIER 2015

PALAIS DES CONGRÈS – VERSAILLES



Traitement curatif local antibactérien des conjonctivites dues à des germes sensibles : Conjonctivites bactériennes purulentes chez les enfants (de la naissance à 17 ans) et les adultes, conjonctivites trachomateuses dues à *Chlamydia trachomatis* chez les enfants (de la naissance à 17 ans) et les adultes. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.



AZYTER®

Collyre en solution - Azithromycine 15 mg/g

UN TRAITEMENT SIMPLE & EFFICACE

**NOUVELLE
INDICATION
CHEZ L'ENFANT
DE 0-2 ANS**



1
Goutte

2
Matin / Soir

3
Jours



nouveau-né

enfant

adulte



Sans conservateur

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

AZYTER 15 mg/g, collyre en solution en récipient unidose

Composition : Azithromycine 14,3 mg. Sous forme d'azithromycine dihydrate 15 mg. Pour 1 g de solution. Excipients : Triglycérides à chaîne moyenne. **Indications :** AZYTER est indiqué pour le traitement curatif local antibactérien des conjonctivites dues à des germes sensibles : Conjonctivites bactériennes purulentes, chez les enfants (de la naissance à 17 ans) et les adultes ; Conjonctivites trachomateuses dues à *Chlamydia trachomatis*, chez les enfants (de la naissance à 17 ans) et les adultes. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. **Posologie :** **Adultes :** Instiller 1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival 2 fois par jour, matin et soir, pendant 3 jours. Il n'est pas nécessaire de prolonger le traitement au-delà de 3 jours. Le respect de la posologie est important pour le succès du traitement. **Sujets âgés :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. **Population pédiatrique :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. **Contre-indications :** Hypersensibilité à l'azithromycine, à un autre macrolide ou à l'excipient. **Grossesse :** AZYTER peut être utilisé pendant la grossesse. **Allaitement :** l'allaitement est possible pendant le traitement. **Effets indésirables :** **Affections du système immunitaire :** Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) : Angioedème, hypersensibilité. **Troubles oculaires :** Très fréquents ($\geq 1/10$) : Gêne oculaire (prurit, brûlures, picotements) à l'instillation. **Fréquents** ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : Vision floue, sensation d'œil collé, sensation de corps étranger à l'instillation. **Peu fréquents** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) : Conjonctivite*, conjonctivite allergique*, kératite*, eczéma des paupières*, œdème des paupières*, allergie oculaire*, hyperhémie conjonctivale, augmentation des larmoiements à l'instillation, érythème des paupières. *effets indésirables n'ayant pas été observés au cours des études cliniques menées avec AZYTER. **Population pédiatrique :** Dans les études cliniques pédiatriques, le profil de sécurité était comparable à celui des adultes et aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié. Les profils de sécurité dans les différents groupes pédiatriques restaient comparables. **Spectre d'activité antibactérienne de l'azithromycine pour des espèces bactériennes correspondant aux indications :** **Espèces habituellement sensibles :** **Aérobies à Gram négatif :** *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*. **Autres :** *Chlamydia trachomatis*. **Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise $\geq 10\%$) :** **Aérobies à Gram positif :** *Staphylococcus aureus* (métilcilline-résistant et métilcilline-sensible), *Staphylococcus coagulase négative* (métilcilline-résistant et métilcilline-sensible), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococci viridans*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* groupe G. **Espèces naturellement résistantes :** **Aérobies à Gram positif :** *Corynebacterium* spp., *Enterococcus faecium*. **Aérobies à Gram négatif :** *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacteriaceae*. **Exploitant :** LABORATOIRES THEA - 12 rue Louis Blériot - 63017 Clermont-Ferrand Cedex 2 - France. Tel : 04.73.98.14.36. **Présentation :** 382 038-2 ou 34009 382 038 2 0 : 0,25 g en récipient unidose (PEBD) ; boîte de 6. **Prix :** 6,00 € Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect. Liste I. **Pour de plus amples informations, se reporter au RCP disponible sur le site <http://www.ansm.sante.fr>. Date de mise à jour du texte :** 28.06.2013.

BRÈVES

Anti-VEGF : le prix de la vue

SLOAN FA, HANRAHAN BW. The effects of technological advances on outcomes for elderly persons with exudative age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:456-463.

L'utilisation des anti-VEGF pour le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA est devenue courante vers le milieu des années 2000, avec la mise à disposition de l'Avastin puis, rapidement, du Lucentis. Les essais cliniques MARINA et ANCHOR ayant validé le Lucentis ont bien montré l'amélioration de l'acuité visuelle moyenne des patients inclus, et les résultats de ces essais ont été confirmés par les études CATT, IVAN et GEFAL. Pourtant, le budget important des anti-VEGF pour les systèmes de soins amène régulièrement des questions concernant l'efficacité de ces anti-VEGF en pratique clinique courante et des questions concernant le prix des médicaments [1].

La première étude ayant évalué l'impact global des anti-VEGF a été réalisée au Danemark par l'équipe de Bloch [2]. Les auteurs ont repris les données d'incidence des cécités légales au Danemark pendant la première décennie des années 2000, séparant les cécités liées à la DMLA et les cécités d'autres causes. Ils ont montré la stabilité des cécités d'autres causes à un niveau d'environ 25 pour 100 000 habitants. En revanche, les auteurs ont montré une diminution importante de 50 à 25 pour 100 000 des cécités légales liées à la DMLA. De façon intéressante, l'inflexion décroissante de la courbe au niveau des années 2005–2006 correspond à l'avènement des anti-VEGF.

Une autre étude européenne a comparé le retentissement de la prise en charge par Lucentis dans différents pays (105 sites dans 8 pays). Cette étude AURA n'est pas encore publiée mais a été plusieurs fois présentée. Les auteurs montrent que le gain d'acuité visuelle, le nombre d'injections et le nombre de patients suivis déclinent progressivement dans le temps dans presque tous les pays d'Europe. Les différences observées entre les pays pourraient surtout refléter des différences dans la régularité du suivi et pas obligatoirement du nombre annuel des IVT. On observe, par exemple, entre la France et le Royaume-Uni une différence importante dans le nombre des visites (13,4 à 2 ans contre 18,4 respectivement) et une différence plus modeste du nombre des IVT (6,3 à 2 ans contre 9). En revanche, l'écart des courbes d'acuité entre les patients des deux pays est important. L'étude AURA appelle de nombreux commentaires, sur les rythmes d'injection mais aussi concernant les rôles respectifs des médecins et des paramédicaux dans le suivi des patients [3].

L'étude de Sloan et Hanrahan est la première étude américaine visant à évaluer le retentissement global des anti-VEGF utilisés dans la DMLA. L'étude est basée sur des données recueillies entre 1994 et 2011 chez des patients atteints de DMLA exu-

datif et bénéficiant du Medicare. Les auteurs ont comparé l'incidence des baisses d'acuité visuelle et l'incidence des hospitalisations dans des établissements de soins de longue durée entre les patients recevant des soins (PDT et/ou anti-VEGF) et les patients non traités. Ils montrent que l'introduction des anti-VEGF a réduit de 41 % l'incidence des baisses de vision (IC à 95 % [52–68 %]) et de 46 % l'incidence des cécités légales (IC à 95 % [47–63 %]). Enfin, les bénéficiaires du Medicare ayant reçu des anti-VEGF étaient moins susceptibles que les autres d'être hospitalisés pour des soins de longue durée.

Les auteurs font bien remarquer que les résultats de l'utilisation pratique d'un médicament peuvent différer de ceux des études pour de nombreuses raisons, d'une part associées aux patients et aux médecins, d'autre part associées à la prise en charge par le système de soins. Dans le cas des anti-VEGF, l'importance d'une conservation des performances visuelles et l'importance du prix des médicaments font tout l'intérêt de ce type d'évaluation.

Bibliographie

1. Les 10 médicaments qui coûtent le plus cher à la Sécu. *L'Express*, 11 avril 2014. Disponible sur http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/les-10-medicaments-qui-coutent-le-plus-cher-a-la-secu_1507640.html [page consultée le 14 avril 2014].
2. BLOCH SB, LARSEN M, MUNCH IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol*, 2012;153:209-213.
3. Han DP. Age-related macular degeneration, anti-VEGF therapy, and ophthalmic imaging: is there a best practice? *JAMA Ophthalmol*, 2013;131:1124-1126.

Marqueurs de l'inflammation et formes précoces de la DMLA

KLEIN R, MYERS CE, CRUICKSHANKS KJ *et al.* Markers of inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction and the 20-year cumulative incidence of early age-related macular degeneration: the beaver dam eye study. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:446-455.

La DMLA est une maladie multifactorielle. Les facteurs génétiques sont apparus prépondérants avec la mise en évidence d'allèles à risque, surtout depuis le milieu des années 2000. Dans la plupart des études épidémiologiques, l'âge, le tabagisme, le manque d'activité physique et l'obésité ont aussi été corrélés avec l'incidence de la maladie. Les principaux mécanismes de progression et d'aggravation de la maladie qui ont été identifiés sont le stress oxydatif et l'inflammation. Des dysfonctionnements de l'endothélium vasculaire ont aussi été observés, mais à un moindre degré.

Il semble que les facteurs d'aggravation de la DMLA puissent différer quelque peu des facteurs de risque des formes

BRÈVES

précoces (maculopathie liée à l'âge [MLA]) (**fig. 1**), peut-être parce que l'inflammation ou le stress oxydatif n'ont pas lieu au même niveau cellulaire. Par exemple, des taux élevés de CRP mesurée en haute sensibilité (hsCRP) ont bien été corrélés aux formes évoluées de la DMLA, mais la corrélation aux formes précoces de la maladie est moins évidente. Un rapport précédent de la *Beaver Dam Eye Study* publié en 2005 n'avait pas montré de corrélation entre les marqueurs d'inflammation systémique et l'incidence de la DMLA cumulée sur 10 ans [1].

Dans l'étude de cohorte publiée par l'équipe de Klein, les auteurs ont classé les patients en fonction de la présence de facteurs de risque génétiques (CFH, ARMS2 et deux gènes codants pour des protéines du complément [C2 et C3] et ont évalué la relation entre l'incidence cumulée sur 20 ans de la MLA et la présence de marqueurs de l'inflammation (hsCRP, récepteur 2 au TNF α , Interleukine 6 et nombre de leucocytes) et/ou de marqueurs du stress oxydatif (facteur soluble d'adhésion des cellules vasculaires 1, facteur soluble d'adhésion intercellulaire 1) et/ou de marqueurs de dysfonctionnement endothélial. L'étude a été réalisée sur un sous-échantillon de la *Beaver Dam Eye Study* comportant 975 participants.

L'incidence cumulée sur 20 ans de la MLA était de 23,0 %. Après ajustement pour l'âge, le sexe et d'autres facteurs de risque, les auteurs ont mis en évidence une corrélation entre la hsCRP (*odds ratio* à 2,18 comparant le quatrième et le premier quartile, $p = 0,005$), le récepteur 2 au TNF α (*odds ratio* à 1,78, $p = 0,04$) et l'interleukine 6 (*odds ratio* à 1,78, $p = 0,03$) avec l'incidence de la MLA. Parmi les facteurs de stress oxydatif, le facteur soluble d'adhésion cellulaire 1 a été corrélé à l'augmentation de l'incidence de la MLA (*odds ratio* par SD sur l'échelle logarithmique à 1,21, $p = 0,04$).

Les auteurs nuancent leur conclusion en montrant qu'il s'agit d'une faible corrélation positive entre le niveau sérique des marqueurs de l'inflammation et l'incidence de la MLA. Il est difficile d'affirmer s'il s'agit d'une relation de cause à effet ou si les marqueurs d'inflammation sont un simple reflet de la maladie. Dans le cas d'une relation causale, il resterait également difficile de déterminer si une baisse de ces marqueurs de l'inflammation diminuerait l'incidence de la MLA.

Les mécanismes expliquant ces corrélations peuvent être discutés. L'expression de la hsCRP augmente lors des épisodes inflammatoires. Les auteurs expliquent que, chez des individus présentant des allèles à risque au niveau du CFH, la hsCRP viendrait se fixer sur le CFH pour bloquer la régulation de l'inflammation. Des épisodes inflammatoires répétés au cours de la vie, sur un terrain génétique particulier, pourraient ainsi générer une inflammation localisée au niveau de l'épithélium pigmentaire et de la membrane de Bruch.

Par ailleurs, la très faible relation mise en évidence ici entre les marqueurs du stress oxydatif et l'incidence de la MLA est finalement cohérente avec l'absence de bénéfices démontrés de la formulation AREDS pour les stades précoces de la maladie dans le rapport 8 [2].

Bibliographie

1. KLEIN R, KLEIN BE, KNUDTSON MD *et al.* Systemic markers of inflammation, endothelial dysfunction, and age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol*, 2005;140:35-44.
2. AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP. 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 no. 8. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:1417-1436.



Fig. 1: Maculopathie liée à l'âge (MLA) associant quelques altérations pigmentaires à des drusen de plus de 125 μm .

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

Amélioration prolongée de la vision
jusqu'à 6 mois avec une injection unique^{1,2}



Indiqué en première intention^(3,4) dans le traitement des patients adultes présentant :

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

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

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

OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur
COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Un implant contient 700 microgrammes de dexaméthasone. Excipients* **FORME PHARMACEUTIQUE*** **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** OZURDEX doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intravitréennes. **Posologie*** : La dose recommandée est d'un implant OZURDEX à administrer dans le vitré de l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée. Les patients chez qui une amélioration de la vision est maintenue ne doivent pas être traités à nouveau. Les patients présentant une détérioration de leur vision, qu'OZURDEX ne parvient pas à ralentir, ne doivent pas être traités à nouveau. A ce jour, il n'existe pas d'expérience d'administration de doses répétées dans l'uvéite non-infectieuse du segment postérieur ou allant au-delà de 2 administrations dans l'occlusion veineuse rétinienne. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour permettre une prise en charge précoce en cas d'infection ou d'augmentation de la pression intraoculaire. **Groupes de patients particuliers*** : Patients âgés (65 ans et plus) : Aucune adaptation de la dose. Insuffisance rénale : Aucune précaution particulière. Insuffisance hépatique : Aucune précaution particulière. **Population pédiatrique*** : Utilisation non justifiée pour l'occlusion veineuse. Aucune donnée disponible pour l'uvéite. **Mode d'administration*** : Implant intravitréen à usage unique avec applicateur réservé à la voie intravitréenne uniquement. Chaque applicateur ne peut être utilisé qu'une seule fois pour le traitement d'un seul œil. **CONTRE-INDICATIONS** OZURDEX est contre-indiqué dans les situations suivantes : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ; Infection péri-oculaire ou oculaire active ou suspectée, incluant notamment la plupart des maladies virales de la cornée et de la conjonctive, dont la kératite épithéliale active à Herpès simplex (kératite dendritique), la vaccine, la varicelle, les infections mycobactériennes et les mycoses ; Glaucome avancé ne pouvant être correctement maîtrisé par la seule prise de médicaments ; œil aphaque avec rupture de la capsule postérieure du cristallin ; œil avec implant dans la chambre antérieure (ICA) et rupture de la capsule postérieure du cristallin. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI*** Les injections intravitréennes, dont les injections d'OZURDEX, peuvent être associées à une endophtalmie, une inflammation intraoculaire, une augmentation de la pression intraoculaire et un décollement de la rétine. Il convient de toujours appliquer les techniques d'asepsie appropriées à l'injection. De plus, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection ou d'augmentation de la pression

intraoculaire. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou toute autre pathologie citée précédemment doit être signalé sans délai. Tous les patients présentant une déchirure de la capsule postérieure du cristallin, par exemple ceux qui ont un implant postérieur et/ou ceux qui présentent une perte de substance de l'iris (suite à une iridectomie, par exemple) avec ou sans antécédents de vitrectomie, ont un risque de migration de l'implant vers la chambre antérieure. Chez ces patients, hormis les patients présentant une contre-indication qui ne doivent pas recevoir OZURDEX, OZURDEX doit être administré avec prudence et uniquement après une évaluation attentive des risques et bénéfices. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe de migration de l'implant. L'administration de corticostéroïdes peut provoquer des cataractes sous-capsulaires postérieures, un glaucome, et peut entraîner des infections oculaires secondaires. Suite à la première injection, l'incidence de la cataracte apparaît plus élevée chez les patients présentant une uvéite non-infectieuse du segment postérieur par comparaison aux patients présentant une OBVR/OVCR. Dans les études cliniques portant sur l'OBVR/OVCR, la cataracte a été rapportée plus fréquemment chez les patients phaqes recevant une seconde injection. La prévalence d'une hémorragie conjonctivale chez les patients présentant une uvéite non-infectieuse du segment postérieur apparaît plus élevée par comparaison aux patients présentant une OBVR/OVCR. Comme attendu avec les traitements corticostéroïdes oculaires et les injections intravitréennes, une augmentation de la pression intraoculaire (PIO) peut être observée. Par conséquent une surveillance régulière de la PIO, quelle que soit la PIO initiale, est nécessaire et toute augmentation doit être prise en charge de manière adaptée après l'injection. Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'Herpès simplex oculaire et ne doivent pas être utilisés en cas d'Herpès simplex oculaire actif. Un traitement bilatéral de façon simultanée n'est pas recommandé. Non recommandé chez les patients souffrant d'un œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine rétinienne avec ischémie rétinienne significative. Utiliser avec précaution chez les patients traités par anticoagulants ou antiagrégants plaquetaires. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS*** Absorption systémique minimale. Aucune interaction n'est attendue. **FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT*** Grossesse : Non recommandé. Allaitement : Non recommandé. **Fécondité** : Absence de données. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES*** **EFFETS INDESIRABLES*** **OBVR/OVCR** : L'augmentation de la pression intraoculaire (24 %) et l'hémorragie conjonctivale (14,7 %) étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu OZURDEX dans les deux études cliniques de phase III. Au cours de ces deux études cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés et

sont considérés comme liés au traitement par OZURDEX. Affections du système nerveux : Fréquent : Maux de tête, Affections oculaires : Très fréquents : Augmentation de la pression intraoculaire, hémorragie conjonctivale ; Fréquents : Hypertension oculaire, décollement du vitré, cataracte, cataracte sous-capsulaire, hémorragie du vitré, trouble de la vision, opacités du vitré (notamment corps flottants du vitré), douleurs oculaires, photopsie, œdème conjonctival, inflammation de la chambre antérieure (effet Tyndall cellulaire), hyperémie conjonctivale ; Peu fréquents : Déchirure rétinienne, inflammation de la chambre antérieure (effet Tyndall protéique). Le profil de tolérance chez les 341 patients suivis après une seconde injection d'OZURDEX était similaire à celui faisant suite à la première injection. L'incidence globale des cataractes était plus élevée après 1 an qu'après les 6 premiers mois de traitement. **UVÉITE** : L'hémorragie conjonctivale (30,3 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (25,0 %) et la cataracte (11,8 %) étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu OZURDEX dans une étude clinique de phase III. Au cours de cette étude, les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés comme liés au traitement par OZURDEX. Affections du système nerveux : Fréquent : Migraine ; Affections oculaires Très fréquents : Augmentation de la pression intraoculaire, cataracte, hémorragie conjonctivale ; Fréquents : Décollement de la rétine, myodésopsies, opacités du vitré, blépharite, hyperémie de la sclère, altération de la vision, sensation anormale dans l'œil, prurit de la paupière. Effets indésirables considérés comme liés à la procédure d'injection intravitréenne plutôt qu'à l'implant de dexaméthasone lui-même. **Expérience post-commercialisation** : Affections oculaires : Endophtalmie (liée à l'injection), hypotonie de l'œil (associée à une issue du vitré due à l'injection), décollement de la rétine ; Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Complication de l'implantation du dispositif (mauvais positionnement de l'implant), migration de l'implant avec ou sans œdème de la cornée. **SURDOSAGE*** Surveiller la pression intraoculaire et la corriger par un traitement, si le médecin le juge nécessaire. **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES*** Classe pharmacothérapeutique : ophtalmologie, anti-inflammatoires, Code ATC : S01BA01. **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES*** **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES*** **DONNEES PHARMACEUTIQUES*** Durée de conservation : 3 ans. OZURDEX est à usage unique. **DONNEES ADMINISTRATIVES** CIP N° 3400949407118 ; implant intravitréen avec applicateur - Boîte de 1 sachet (aluminium). Prix public TTC : 1069,27 €. Médicament d'exception. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Agréé aux collectivités. Remboursé Sec. Soc. à 100%. Liste I. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Mai 2013 - OZURRO2_13. **Représentant local du titulaire de l'AMM** : ALLERGAN FRANCE SAS 12, place de la Défense 92 400 COURBEVOIE. * Pour une information complète, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du produit disponible auprès du laboratoire.

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

Indication remboursée : Traitement chez l'adulte de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)^(1,2).



NOUVEAU

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



EYLEA® stabilise l'acuité visuelle de vos patients avec 1 injection mensuelle les 3 premiers mois suivie d'1 visite de suivi et injection tous les 2 mois sans nécessité de visite de suivi intermédiaire.

Au-delà de la 1^{ère} année, l'intervalle entre les injections peut être prolongé sur la base des résultats visuels et anatomiques. Dans ce cas, les visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les injections^(1,2).

1. Résumé des caractéristiques du produit EYLEA®. 2. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA®.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT :** Eylea 40 mg/ml, solution injectable en flacon. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** 1 ml de solution pour injection contient 40 mg d'affibercept. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable. **4. DONNEES 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). • la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). **Posologie et mode d'administration :** La dose recommandée d'Eylea est de 2 mg d'affibercept, correspondant à 50 microlitres. Injection intravitréenne par des médecins qualifiés, expérimentés dans l'administration d'injections intravitréennes. Le flacon contient plus que la dose recommandée de 2 mg. Le volume excédentaire est à éliminer avant l'injection. **Contre-indications :** Hypersensibilité au principe actif affibercept ou à l'un des excipients. 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. Fertilité, grossesse et allaitement :** Femmes en âge de procréer : Utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière injection intravitréenne d'affibercept. **Grossesse :** Utilisation non recommandée à moins que le bénéfice attendu pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. **Allaitement :** Utilisation non recommandée. **Fécondité. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas récupéré une fonction visuelle suffisante. **Effets indésirables :** Effets indésirables graves liés à la procédure d'injection : endophtalmie, cataracte, cataracte traumatique et élévation passagère de la pression intraoculaire, décollement du vitré. 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, augmentation de la sécrétion lacrymale, hyperhémie oculaire. **Surdosage :** Peut entraîner une élévation de la pression intraoculaire. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** Classe pharmacothérapeutique : médicaments ophtalmiques/médicaments contre la néovascularisation. ATC code : S01LA05. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES :** 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 dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. **Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Conditionnement de 1 flacon. **Précautions particulières d'élimination et manipulation :** Usage unique exclusivement. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Allemagne. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** EU/112/797/002 - 267 836-7 ou 34009 267 836 7 9 ; EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en flacon - Flacon (verre) - Boîte de 1 flacon. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 22 novembre 2012. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 26 août 2013. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE :** Liste I. Uniquement sur ordonnance. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Agréé coll. **Remboursé Sec.Soc à 100% selon la procédure des médicaments d'exception dans le traitement de la DMLA exsudative rétrofovéolaire chez l'adulte - Prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.** Prix : 810,12 euros (1 flacon). Non remboursé à la date 1er novembre 2013 dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). **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.



Médicament d'exception - Prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

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. Maleceza, Pr P. Massin, Dr S. Morax,
Pr J.P. Nordmann, Pr J.P. Renard, Pr J.F. Rouland,
Pr J.A. Sahel, Pr G. Soubrane, Pr E. Souied,
Pr P. Turut, Pr M. Weber

COMITÉ DE LECTURE

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

COMITÉ DE RÉDACTION

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr T. Desmettre, Dr D. Gatinel

CONSEILLER DE LA RÉDACTION

Dr T. Amzallag

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

C. Le Barbé, A. Le Fur

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

CHEF DE PROJET WEB

J. Nakache

PUBLICITÉ

D. 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
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 2014



Cahier 1 #212
Avril 2014

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

⇒ BRÈVES

7

Anti-VEGF : le prix de la vue

Marqueurs de l'inflammation
et formes précoces de la DMLA
T. Desmettre

44 Pathologies cornéennes
P. Fournié

49 Conjonctivites allergiques
S. Le Reun, B. Mortemousque

53 Chirurgie réfractive
D. Gatinel

57 Surface oculaire
A. Muselier, C. Creuzot-Garcher

⇒ QUOI DE NEUF EN 2013 ?

12 Rétine

J. Benesty, P.O. Barale, M. Paques,
I. Audo, J.F. Girmens, S. Tick

19 Cataracte
T. Amzallag

31 Contactologie
F. Abry

35 DMLA
T. Desmettre

Un encart TOPCON,
un encart EBC,
un encart ALIMERA,
un cahier 2 "Oméga-3 et DMLA : des aspects
épidémiologiques aux preuves cliniques"
sont routés avec ce numéro.
Un bulletin d'abonnement est en page 34.

Quoi de neuf en rétine ?



→ J. BENESTY, P.O. BARALE,
M. PAQUES, I. AUDO,
→ J.F. GIRMENS, S. TICK
CHNO des Quinze-Vingts, PARIS.

Chirurgie

Sur le plan chirurgical, l'année 2013 a vu se poursuivre la miniaturisation du matériel. Ainsi, concernant le matériel de vitrectomie, le 20 Gauge (0,89 mm de diamètre) perd du terrain face au 25 G (0,5 mm), et on voit même se développer les instruments en 27 G, pour lesquels le diamètre n'est plus que de 0,4 mm. Grâce à cette réduction de la taille des trocarts, la taille des sclérotomies a pu être diminuée de manière significative, entre le 25 G et le 23 G, comme l'a constaté une étude récente en OCT-SD [1].

Cette diminution de calibre permet un abord transconjonctival qui constitue un gain de temps pour le chirurgien, de confort pour le patient, préserve la conjonctive et permet de développer la prise en charge en ambulatoire pour de nombreuses interventions de chirurgie vitréorétinienne. Ainsi, la prise en charge des pathologies telles que les membranes

épirétiniennes ou les trous maculaires peut maintenant s'envisager sans que le patient ne passe de nuit à l'hôpital.

Une étude de Krishnan a récemment montré que la chirurgie combinée en 23 G pour les trous maculaires est plus rapide, se complique moins fréquemment de déchirures rétinienne et d'élévations de la pression intraoculaire en postopératoire et a des résultats comparables sur le plan anatomique et fonctionnel [2]. Par ailleurs, l'abord transconjonctival non suturé ne semble finalement pas associé à un risque d'endophtalmie plus élevé qu'après sclérotomie 20G suturée [3].

Ces progrès ont été rendus possibles par plusieurs améliorations techniques, notamment celle de la rigidité du matériel, qui est aujourd'hui satisfaisante et permet, par exemple, de rendre la base du vitré accessible en 25 G. La prise en charge des décollements de rétine est alors possible en abord transconjonctival, comme en témoigne l'étude de Dell'Omo qui compare l'utilisation de la vitrectomie pour les chirurgies de décollement de rétine avec déhiscence inférieure en 25 G et en 20 G [4].

Cette diminution de calibre n'est possible que si elle s'associe à l'accélération de la vitesse de coupe du vitréotome, aujourd'hui à 5 000 voire 7 500 cpm, permettant de diminuer les tractions vitréorétiniennes et donc les déchirures iatrogènes, sans allonger la durée de la vitrectomie [5]. Certains vitréotomes proposent maintenant une vitesse de coupe doublée en permettant une coupe lors du mouvement aller et une coupe lors du mouvement retour du vitréotome (on parle de *twin duty cycle*). On a par

ailleurs pu constater que la fenêtre d'aspiration se rapproche de l'extrémité de la sonde, ce qui permet de mieux raser la base du vitré ou d'utiliser le vitréotome pour disséquer certaines proliférations vitréorétiniennes.

Les trocarts utilisés peuvent aujourd'hui être pourvus de valves qui permettent de diminuer le risque d'incarcération vitréorétinienne et les variations de la pression intraoculaire au cours de l'intervention. Le contrôle pressional est aussi amélioré de manière active et en temps réel par les générateurs, ce qui est appréciable chez les patients très myopes ou à risque de saignement.

Vitréolyse enzymatique

L'ensemble de ces améliorations chirurgicales s'inscrit dans une volonté de diminuer la iatrogénicité en étant le moins invasif possible. C'est dans ce sens que se développe la vitréolyse enzymatique.

Cette technique repose sur le principe de l'injection intravitréenne d'une enzyme protéolytique, l'ocriplasmine, synthétisée par génie génétique, qui agit spécifiquement à l'interface entre le vitré et la rétine pour faciliter le décollement postérieur du vitré. Les études cliniques montrent une disparition de l'adhésion vitréomaculaire dans 26,1 % des cas traités (vs 10 % des cas ayant reçu le placebo, $p < 0,01$) [6]. La fermeture des trous maculaires ($< 400 \mu$) a été obtenue dans 40,6 % des yeux traités contre seulement 10,6 % des yeux injectés avec le placebo ($p < 0,001$). La meilleure acuité visuelle corrigée a augmenté de 3 lignes ou plus chez près de deux fois plus de patients à

6 mois dans le groupe ocriplasmine que dans le groupe placebo (12,3 % vs 6,4 %, *odds ratio* : 2,09 ; IC 95 % 1,08 à 4,41 ; $p = 0,02$).

Bien que certains effets secondaires transitoires semblent plus fréquents dans le groupe ocriplasmine (par exemple : perception de corps flottants, photopsies, baisses transitoires d'acuité visuelle), il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la survenue d'effets indésirables graves. Cependant, deux publications récentes font état de baisses d'acuité visuelle probablement en rapport avec un effet enzymatique sur les photorécepteurs eux-mêmes [7, 8], y compris en périphérie rétinienne [9].

La vitréolyse enzymatique semble donc particulièrement intéressante en cas de traction vitréomaculaire pure (c'est-à-dire sans membrane épirétinienne associée), compliquée ou non d'un trou maculaire de petite taille (< 400 μ), associée à une baisse d'acuité visuelle et ne nécessitant pas d'emblée de vitrectomie [10].

Thérapie génique

>>> Les premiers essais de thérapie génique dans l'amaurose congénitale de Leber (liée à des mutations de RPE65), dont une étude menée à Nantes dans l'équipe du Pr Weber, ont montré sa bonne tolérance et son efficacité à travers l'amélioration de la fonction visuelle des patients traités. De nouvelles données montrent cependant que la dégénérescence des photorécepteurs continue de progresser chez les patients traités, possiblement car la thérapie survient trop tard par rapport au déclenchement d'une cascade conduisant à la mort cellulaire. Ces données montrent donc l'intérêt probable d'une intervention précoce et d'une thérapie combinée pour, d'une part, améliorer l'acuité visuelle à court terme et, d'autre part, freiner ou stopper

la dégénérescence des photorécepteurs à moyen et long terme [11].

D'autres résultats d'essais de thérapies géniques ont été publiés.

>>> L'équipe de Robert Maclaren à Oxford a publié les résultats de l'étude de thérapie génique dans la choroïdémie, une dystrophie rétinienne récessive liée à l'X secondaire à des mutations du gène qui code pour la protéine REP1 (*rab escort protein*). Il s'agit de l'injection sous-fovéolaire d'un vecteur viral similaire à celui employé pour RPE65 (AAV : *adeno-associated virus*). Les résultats initiaux suggèrent une amélioration de l'acuité visuelle (jusqu'à 21 lettres) et une amélioration de la sensibilité en micropérimétrie [12].

>>> Deux autres essais emploient des vecteurs viraux différents (lentivirus), capables de délivrer des gènes de taille plus grande. Ces 2 études sont bicentriques (équipe du Pr Wilson, Portland, Oregon, et équipe du Pr Sahel, Paris, France). Le premier essai concerne la maladie de Stargardt (StarGen), et le deuxième le syndrome de Usher de type 1 lié à des mutations de MYO7A (UshStat). Pour ces 2 études, bien qu'il soit trop tôt pour parler des résultats fonctionnels, la tolérance est actuellement satisfaisante.

>>> Un autre essai de thérapie génique débute en 2014, dans le cadre de la neuropathie optique de Leber (GenSight). Cette fois, le dispositif de délivrance est facilité, puisqu'elle requiert non plus une injection sous-rétinienne, mais une simple injection intravitréenne du vecteur viral (après PCA évacuatrice).

Imagerie

1. OCT

Le développement des systèmes d'imagerie portables a permis l'intégration de

l'OCT au microscope opératoire. L'image en OCT est projetée dans un des deux oculaires du microscope en temps réel, ce qui permet à l'opérateur une vision dynamique de la morphologie rétinienne au cours de la chirurgie.

On a ainsi pu voir, dans la chirurgie de certains hématomas maculaires par exemple, la localisation précise d'une hémorragie sous la limitante interne, ou encore, en cas d'injection de fibrinolytique en sous-rétinien, la position de l'aiguille par rapport aux différentes couches rétiniennes.

Dans la chirurgie de décollement de rétine avec macula soulevée, certains auteurs ont constaté, grâce à l'OCT peropératoire, la présence de liquide sous-rétinien résiduel, même sous tamponnement par perfluoro-n-octane, mais aussi des modifications dans la structure maculaire, avec parfois la formation de véritables trous maculaires de pleine épaisseur durant la chirurgie, qui ne sont plus visibles en postopératoire mais dont on peut imaginer qu'ils aient des répercussions sur l'acuité visuelle finale (**fig. 1**) [13].

Dans la chirurgie des trous maculaires, des changements secondaires au pelage de la limitante interne ont pu être observés, notamment concernant l'augmentation du volume du trou maculaire, l'élargissement de sa base ou le rétrécissement de son sommet [14]. Les indications précises de cette nouveauté technique restent toutefois à mieux définir.

2. Optique adaptative

L'optique adaptative se développe et permet aujourd'hui une nouvelle approche diagnostique dans de nombreuses pathologies rétiniennes, par exemple dans la rétinopathie diabétique où des signes très précoces de l'atteinte ophtalmologique peuvent être repérés, mais aussi dans la DMLA atrophique où les limites entre zones saines et pathologiques sont bien visibles, la vitesse de progression

QUEL EST LE NOMBRE DE PATIENTS ATTEINTS D'OMD CHRONIQUE, EN ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE?

La réponse pourrait bien vous surprendre. En France, la Haute Autorité de Santé* estime qu'il y a environ **29 000 patients atteints d'OMD chronique en échec aux traitements disponibles**¹.

En effet, avec plus de 3 millions de patients, la France est au 5^{ème} rang Européen et ce nombre est malheureusement en constante augmentation². Ainsi l'OMD est la 1^{ère} cause de perte d'acuité visuelle chez les diabétiques. Cette dégradation de la vue engendre souvent un vrai handicap et une diminution importante de la qualité de vie des patients diabétiques¹.

En dépit de l'optimisation de la prise en charge du diabète et des traitements par photocoagulation au laser ou par ranibizumab, de nombreux patients, atteints d'OMD chronique avec baisse d'acuité visuelle associée, se trouvent aujourd'hui en échec thérapeutique. Selon la Commission de Transparence, cette population est de 28 873 patients¹.



.....
≈29 000
PATIENTS EN
FRANCE
.....

Jusque là, il n'y avait **AUCUN traitement** pour ces patients en échec thérapeutique¹.

1. Avis de la HAS* (Haute Autorité de Santé) du 26 juin 2013 relatif à ILUVIEN®
2. Rapport 2012 de l'International diabetes Federation Europe
3. Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy: expected vs reported prevalence of cases in the French Population. Diabetes Metab 2009; 35:431-8.

Indications thérapeutiques d'ILUVIEN® : ILUVIEN® est indiqué dans le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante. Présentation : implant intravitréen avec applicateur. Chaque implant contient 190 microgrammes d'acétonide de fluocinolone. Cylindre de couleur brun clair mesurant environ 3,5 mm x 0,37 mm. Applicateur avec aiguille 25G. Posologie et mode d'administration : la dose recommandée est un implant d'ILUVIEN

dans l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée. Un autre implant peut être administré après 12 mois si le patient présente une perte d'acuité visuelle ou une augmentation de l'épaisseur rétinienne secondaire à une récurrence ou à une aggravation de l'œdème maculaire diabétique. Un retraitement par ILUVIEN ne doit être envisagé que si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques. Le traitement par ILUVIEN est réservé aux patients présentant une réponse insuffisante à un traitement antérieur par photocoagulation au laser ou aux autres traitements disponibles pour l'œdème maculaire diabétique. Population pédiatrique : pas d'utilisation justifiée. Populations particulières : aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés ou chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Contre-indications : l'implant intravitréen ILUVIEN est contre-indiqué en cas de glaucome préexistant ou d'infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée, incluant la plupart des maladies virales de la cornée et de la conjonctive, dont

la kératite épithéliale active à Herpes simplex (kératite dendritique), la vaccine, la varicelle, les infections mycobactériennes et les mycoses. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : les injections intravitréennes ont été associées à des endophtalmies, à des augmentations de la pression intraoculaire, à des décollements de la rétine et à des hémorragies ou décollements vitréens. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler sans délai tout symptôme évocateur d'une endophtalmie. Un contrôle effectué dans les deux à sept jours suivant l'injection peut permettre la détection et le traitement précoces d'une infection oculaire, d'une augmentation de la pression intraoculaire ou de toute autre complication. Il est recommandé ensuite d'effectuer un contrôle de la pression intraoculaire au moins une fois par trimestre. L'administration de corticoïdes intravitréens peut provoquer une cataracte, une augmentation de la pression intraoculaire, un glaucome et majorer le risque d'infections secondaires. La sécurité et l'efficacité d'ILUVIEN administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées.

ALIMERA
SCIENCES

ILV-FR-PM-009-09/13
13/10/61412157/PM/002

UN NOUVEAU TRAITEMENT, UNE NOUVELLE SOLUTION

LE PREMIER TRAITEMENT INDIQUÉ POUR LES PATIENTS ATTEINTS D'OMD CHRONIQUE EN ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE¹

ILUVIEN® est le **1^{er}** et **SEUL** médicament indiqué pour les formes chroniques d'OMD insuffisamment répondeuses aux autres traitements disponibles (photocoagulation au laser, ranibizumab)¹.

Le micro-implant ILUVIEN® garantit une libération prolongée et continue de 0,2 µg d'acétonide de fluocinolone sur une durée de 36 mois.

Il est en mesure de fournir jusqu'à **36 mois d'amélioration d'acuité visuelle** avec **1 injection**¹.

En France, il y a environ 29 000 patients qui n'avaient plus aucune option thérapeutique¹. Vous avez enfin une nouvelle arme pour aider ces patients atteints d'OMD chronique en échec thérapeutique à combattre leur maladie et échapper à la cécité.

ILUVIEN®

ILUVIEN 190 microgrammes,
implant intravitréen avec applicateur
Acétonide de fluocinolone

Le traitement simultané des deux yeux n'est pas recommandé tant que la réponse oculaire et systémique au premier implant n'est pas connue. Interactions : aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée. Grossesse et allaitement : il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'acétonide de fluocinolone administré par voie intravitréenne chez la femme enceinte. ILUVIEN ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus. ILUVIEN ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement à moins d'une nécessité absolue. Conduite et utilisation des machines : les patients peuvent présenter une diminution d'acuité visuelle temporaire après l'administration d'ILUVIEN et ne doivent pas conduire ou utiliser des machines jusqu'à ce que leur vision soit rétablie. Effets indésirables : Très fréquent (≥ 1/10) : chirurgie de la cataracte, cataracte, augmentation de la pression intraoculaire, corps flottants (myodésopsie) ; Fréquent (≥ 1/100 to < 1/10) : glaucome, trabéculotomie, douleur oculaire, hémorragie vitréenne, hémorragie

conjonctivale, vision trouble, chirurgie d'un glaucome, baisse de l'acuité visuelle, vitrectomie, trabéculoplastie ; Peu fréquent (≥ 1/1,000 to < 1/100) : endophtalmie, maux de tête, occlusion vasculaire rétinienne, affection du nerf optique, maculopathie, atrophie optique, ulcère conjonctival, néovascularisation de l'iris, exsudats rétiens, dégénérescence vitréenne, décollement vitréen, opacification capsulaire postérieure, adhérences de l'iris, hyperémie oculaire, amincissement de la sclérotique, expulsion de l'implant hors de la sclérotique, écoulement oculaire, prurit oculaire, expulsion de l'implant, implant dans la ligne de vision, complication opératoire, douleur opératoire*. Consulter le RPC pour connaître les détails complets sur les effets indésirables. Surdosage : aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Conditions de prescription et de délivrance : Liste I. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Contenu de l'emballage et prix hors taxes pour chaque implant intravitréen ILUVIEN de 190 microgrammes avec applicateur- Prix et remboursement en cours. Numéro d'autorisation

de mise sur le marché CIP 3400922285818. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : ALIMERA SCIENCES Limited, Centaur House, Ancells Business Park, Ancells Road, Fleet, GU51 2UJ UK. Date d'élaboration : Janvier 2013.

Les effets indésirables doivent être rapportés. Des formulaires de rapport et des informations figurent à l'URL : <http://ansm.sante.fr/Activites/Comment-signaler-ou-declarer>. Les effets indésirables doivent être rapportés à Alimera Sciences Limited (téléphone : 08 05 10 30 38 ou pvalimerasciences@alimerasciences.com)

* Pour la liste complète des effets indésirables, veuillez consulter le RCP d'ILUVIEN sur le site de l'ANSM.



RÉTINE

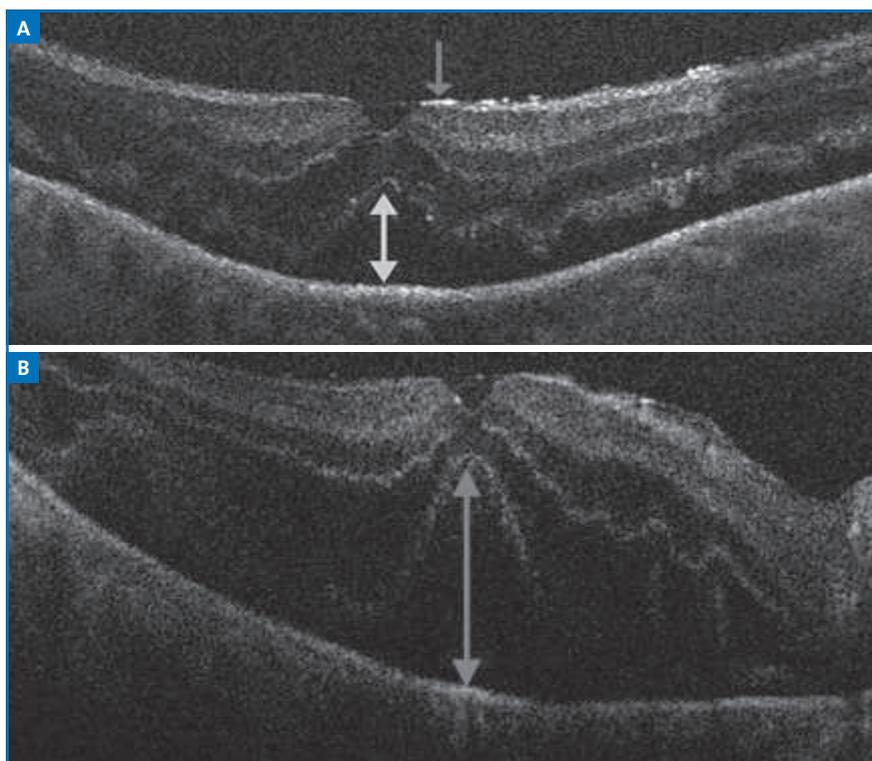


FIG. 1: OCT peropératoire d'un décollement de rétine avec macula détachée après mise en place de perfluoro-n-octane. **A:** Configuration de stade 1 montrant une hyporeflectance sous-fovéale et un amincissement fovéolaire, ainsi que l'hyperreflectance du ménisque de perfluoro-n-octane. **B:** configuration de stade 2 avec une hyperreflectance sous-fovéolaire plus importante et un amincissement fovéal (d'après Ehlers *et al.* [13]).

bien caractérisable et l'épargne maculaire mieux évaluée [15], ou encore dans les uvéites, avec la détection de modifications de la paroi vasculaire signant une vascularite qui n'est pas toujours visible en angiographie à la fluorescéine [16], et enfin dans les dystrophies rétiniennes où elle permet une caractérisation fine des lésions débutantes.

L'optique adaptative offre aussi un nouveau champ d'exploration pour l'imagerie rétinienne en permettant d'évaluer *in vivo* le retentissement de certaines pathologies générales, comme l'hypertension artérielle, sur la microcirculation [17].

Il est donc possible que l'optique adaptative trouve des développements bien au-delà de l'ophtalmologie, pour la médecine générale.

Rétine médicale (hors DMLA)

Du nouveau dans les anti-VEGF. Une nouvelle autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le ranibizumab et la mise sur me marché de l'aflibercept.

1. Une nouvelle AMM pour le ranibizumab dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens complication de la myopie forte

La prévalence de la myopie forte est de 1 à 4 % dans le monde, selon les récentes études épidémiologiques.

Celle des néovaisseaux choroïdiens (NVC) dans la myopie forte est de 5,2 % et 11,3 % selon une méta-analyse de janvier 2014 [18]. Selon une étude japonaise, sur 325 yeux, plus de 10 % des patients développent des NVC en cas de

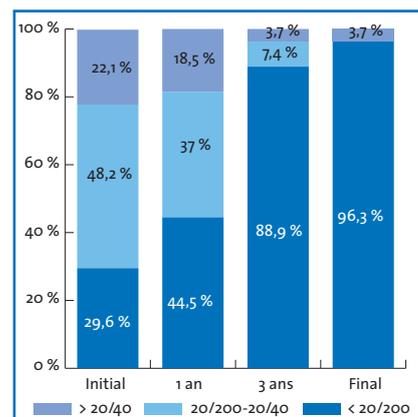


FIG. 2: Histoire naturelle des néovaisseaux du myope forte. 96 % des patients ont une acuité visuelle finale < 20/200 (Neelam *et al.* *Prog Ret Eye Res*, 2012;31:495-525).

myopie forte [19]. Ces néovaisseaux sont bilatéraux dans 15 à 30 % des cas, selon les études.

Dans près de 100 % des cas (selon la méta-analyse de Wong), l'apparition de NVC est liée à une baisse de vision, qui est souvent profonde. Selon les études, 65 à 96 % des patients ont une acuité visuelle inférieure à 20/200 au terme du suivi sans traitement (**fig. 2**).

Depuis le 8 juillet 2013, l'AMM du ranibizumab (Lucentis) a été étendue au traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte. La commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) a statué sur le fait que ce traitement apporte un service médical de grade ASMR III en termes d'efficacité par rapport à Visudyne dans cette indication.

Dans cette indication, la posologie est la suivante : *traitement initié avec une injection unique. Un retraitement est indiqué en cas de signes d'activité de la maladie (baisse d'acuité visuelle, signe d'activité de la lésion en OCT et/ou en angiographie à la fluorescéine). Le rythme de surveillance recommandé est mensuel au cours des deux premiers mois de traitement, et au moins une fois*

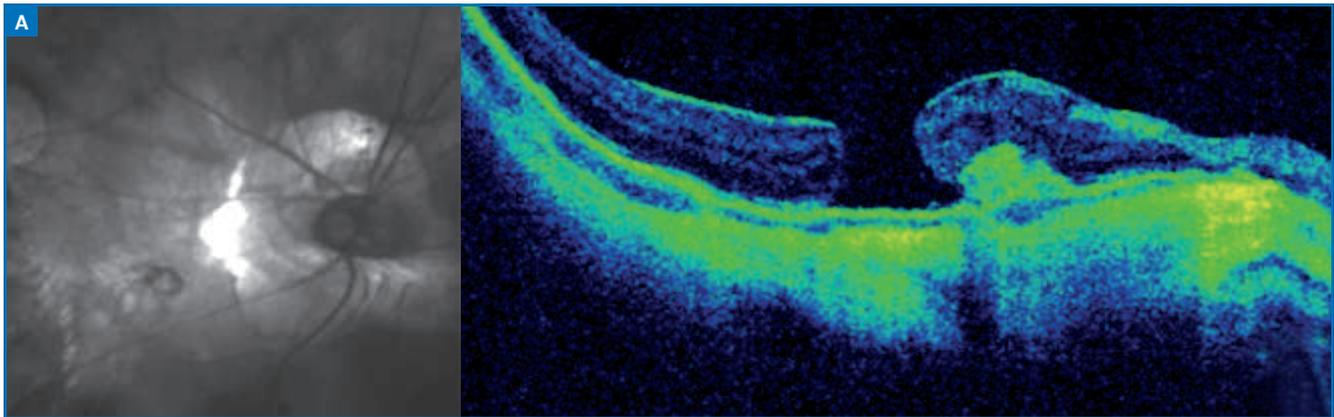


FIG. 3A : Néovaisseau choroïdien au bord d'un trou maculaire chez un myope fort.

tous les trois mois par la suite au cours de la première année. Après la première année, la fréquence des contrôles doit être déterminée par l'ophtalmologiste traitant [10].

Dans le traitement des NVC dus à la myopie forte, la supériorité des anti-VEGF sur la photothérapie dynamique a été confirmée par plusieurs études randomisées contrôlées [20, 21] et 6 études non randomisées contrôlées.

Actuellement, seul le ranibizumab a obtenu l'AMM dans cette indication (fig. 3A et 3B).

2. Un nouvel anti-VEGF

L'année 2013 a aussi été marquée par la mise sur le marché de l'aflibercept pour le traitement de la DMLA exsudative, mais qui devrait également concerner de nombreuses autres pathologies rétinienne médicales.

>>> Pour l'**œdème maculaire secondaire aux occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR)**, l'étude GALILEO de phase 3, randomisée multicentrique en double insu, qui évalue l'efficacité d'une injection toutes les 4 semaines de 2 mg d'aflibercept pendant 20 semaines puis en PRN contre une injection contrôle, montre à 52 semaines un gain d'acuité visuelle de 15

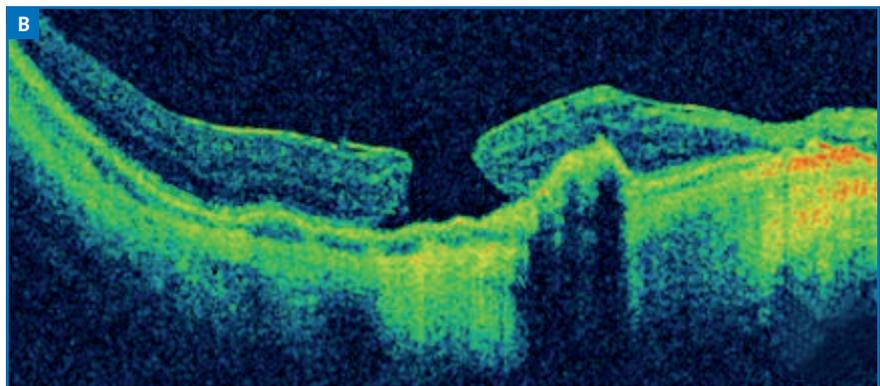


FIG. 3B : Le même néovaisseau choroïdien un mois après injection d'anti-VEGF. On observe une nette amélioration des signes exsudatifs.

lettres ou plus chez 60,2 % des patients traités, contre 32,4 % dans le groupe contrôle ($p = 0,0004$) (fig. 4) [22]. Le gain moyen en acuité visuelle était de 16,9 lettres (contre + 3,8 lettres chez les contrôles, $p < 0,0001$). Les patients du groupe aflibercept ont reçu en moyenne 2,5 injections durant la période de suivi en PRN.

L'étude de phase 3 COPERNICUS, multicentrique, randomisée, contrôlée, évaluait un peu sur le même principe l'efficacité, pour l'œdème maculaire des OVCR, de 6 injections mensuelles d'aflibercept ou simulées, suivies à partir du 6^e mois par un traitement par aflibercept en PRN dans les 2 groupes [23]. À 52 semaines, les résultats sont proches, puisque 55,3 % des patients

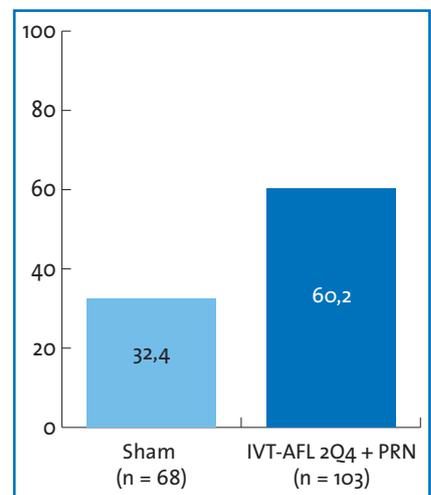


FIG. 4 : Étude GALILEO : proportion de patients (%) ayant gagné au moins 15 lettres à 52 semaines dans le groupe contrôle (sham) et aflibercept (d'après Korobelnik *et al.*).

traités par aflibercept avaient gagné ≥ 15 lettres, contre 30,1 % dans le groupe contrôle + PRN ($p < 0,001$). Le gain moyen d'acuité visuelle était de 16,2 lettres dans le groupe traité par aflibercept dès le début contre 3,8 lettres dans le groupe contrôle + PRN ($p < 0,001$).

Ces résultats ont permis au laboratoire d'obtenir l'extension d'AMM européenne d'Eylea pour les OVCR (septembre 2013), mais le remboursement dans cette indication se fait toujours attendre en France.

>>> Pour les **occlusions de branche veineuse rétinienne (OBVR)**, les résultats préliminaires de l'étude VIBRANT (Lloyd Clark) sont en faveur d'une efficacité de l'aflibercept supérieure à celle du laser à 6 mois pour le gain d'acuité visuelle chez les patients présentant un œdème maculaire secondaire à une OBVR.

>>> Pour l'**œdème maculaire dans la rétinopathie diabétique**, les résultats préliminaires à 1 an des études VIVID et VISTA (durée prévue : 3 ans) suggèrent que les injections intravitréennes (IVT) d'aflibercept permettent d'obtenir une meilleure acuité visuelle par rapport au laser, et qu'un régime de suivi mensuel serait équivalent au régime de suivi tous les 2 mois.

>>> Pour la **myopie forte**, l'étude MYRROR (multicentrique internationale randomisée contrôlée en double insu contre placebo) a évalué l'efficacité de l'aflibercept selon un protocole qui consiste en une IVT puis un contrôle mensuel pour juger de la nécessité de retraitement. En moyenne, les patients ont reçu près de 3 IVT sur 24 semaines, avec un gain d'acuité visuelle significatif (39 % des patients ont un gain supérieur ou égal à 15 lettres à 6 mois et 50 % à 48 semaines), ce qui laisse espérer une bonne efficacité de ce nouvel anti-VEGF dans cette indication.

Bibliographie

1. TEIXEIRA A, REZENDE FA, SALAROLI C *et al*. In vivo comparison of 23- and 25-gauge sutureless vitrectomy incision architecture using spectral domain optical coherence tomography. *J Ophthalmol*, 2013;2013:347801.
2. KRISHNAN R, TOSSOUNIS C, FUNG YANG Y. 20-gauge and 23-gauge phacovitrectomy for idiopathic macular holes: comparison of complications and long-term outcomes. *Eye (Lond)*, 2013;27:72-77.
3. GOVETTO A, VIRGLI G, MENCHINI F *et al*. A systematic review of endophthalmitis after microincisional versus 20-gauge vitrectomy. *Ophthalmology*, 2013;120:2286-2291.
4. DELL'OMO R, BARCA F, TAN HS *et al*. Pars plana vitrectomy for the repair of primary, inferior rhegmatogenous retinal detachment associated to inferior breaks. A comparison of a 25-gauge versus a 20-gauge system. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:485-490.
5. CHA DM, WOO SJ, PARK KH *et al*. Intraoperative iatrogenic peripheral retinal break in 23-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy versus 20-gauge conventional vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:1469-1474.
6. STALMANS P, BENZ MS, GANDORFER A *et al*. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*, 2012;367:606-615.
7. SINGH RP, LI A, BEDI R, SRIVASTAVA S *et al*. Anatomical and visual outcomes following ocriplasmin treatment for symptomatic vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:356-360.
8. TIBBETTS MD, REICHEL E, WITKIN AJ. Vision loss after intravitreal ocriplasmin: correlation of spectral-domain optical coherence tomography and electroretinography. *JAMA Ophthalmol*, 27 février 2014 [Epub ahead of print].
9. FAHIM AT, KHAN NW, JOHNSON MW. Acute panretinal structural and functional abnormalities after intravitreal ocriplasmin injection. *JAMA Ophthalmol*, 27 février 2014 [Epub ahead of print].
10. Haute Autorité de santé. *Avis de la commission de la Transparence*. 4 décembre 2013. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12912_JETREA_PIC_INS_Avis3_CT12912.pdf [page consultée le 4 avril 2014].
11. CIDECIYAN AV, JACOBSON SG, BELTRAN WA *et al*. Human retinal gene therapy for Leber congenital amaurosis shows advancing retinal degeneration despite enduring visual improvement. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013;110:E517-525.
12. MACLAREN RE, GROPPA M, BARNARD AR *et al*. Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial. *Lancet*, 2014;383:1129-1137.
13. EHLERS JP, OHR MP, KAISER PK *et al*. Novel microarchitectural dynamics in rhegmatogenous retinal detachments identified with intraoperative optical coherence tomography. *Retina*, 2013;33:1428-1434.
14. EHLERS JP, XU D, KAISER PK *et al*. Intrastretinal dynamics of macular hole surgery: an assessment of surgery-induced ultrastructural alterations with intraoperative optical coherence tomography. *RETINA*, 2014;34:213-221.
15. GOCHO K, SARDA V, FALAH S *et al*. Adaptive optics imaging of geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:3673-3680.
16. ERRERA MH, COISY S, FARDEAU C *et al*. Retinal vasculitis imaging by adaptive optics. *Ophthalmology*, 25 février 2014 [Epub ahead of print].
17. KOCH E, ROSENBAUM D, BROLLY A *et al*. Morphometric analysis of small arteries in the human retina using adaptive optics imaging: relationship with blood pressure and focal vascular changes. *J Hypertens*, 2014;32:890-898.
18. Wong TY, Ferreira A, Hughes R *et al*. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol*, 2014;157:9-25.
19. OHNO-MATSUI K, YOSHIDA T, FUTAGAMI S *et al*. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. *Br J Ophthalmol*, 2003;87:570-573.
20. WOLF S, BALCIUNIENE VJ, LAGANOVSKA G *et al*. RADIANCE: A randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*, 2014;121:682-692.
21. WANG E, CHEN Y. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: systematic review and meta-analysis. *Retina*, 2013;33:1375-1392.
22. KOROBELNIK JF, HOLZ FG, ROIDER J *et al*. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the phase 3 GALILEO study. *Ophthalmology*, 2014;121:202-208.
23. BROWN DM, HEIER JS, CLARK WL *et al*. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol*, 2013;155:429-437.

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

Quoi de neuf en cataracte ?



→ T. AMZALLAG
Institut ophtalmique, SOMAIN.

En 2014, la recherche de précision réfractive après chirurgie du cristallin et de la correction de l'ensemble des amétropies préopératoires se poursuit.

Dans un marché français en faible progression, la correction cristallinienne de la presbytie continue de se languir alors que celle de l'astigmatisme, beaucoup plus dynamique, prend progressivement sa place légitime.

Les implants toriques viennent de dépasser en 2013 les implants multifocaux en volume. La chirurgie assistée par le laser femtoseconde, arlésienne nationale, continue un chemin essentiellement marketing tandis que nous tardons à démontrer ses avantages pour nos patients et encore plus à trouver un modèle économique viable.

Par ailleurs, commence à s'esquisser le bloc du futur, connecté et destiné à améliorer la sécurité périopératoire et la précision réfractive.

Actualités SAFIR 2014

L'ensemble des thématiques dans le domaine de la cataracte, ainsi que les actualités concernant la chirurgie réfractive et cornéenne, seront abordées et détaillées de manière interactive lors de la SAFIR 2014, les 10 et 11 mai (inscriptions sur <http://www.safir.org>, gratuite pour les étudiants membres). Le programme détaillé du congrès est en ligne sur le nouveau site Internet de la SAFIR. Le *relooking* du site, orchestré par Béatrice Cochener, est destiné à proposer une meilleure interaction et de nouvelles fonctionnalités, dont une plateforme vidéo interactive, le Safirotube (<http://www.safir.org/safirotube>).

Si vous le souhaitez, vous pouvez soumettre vos vidéos ou poster vos commentaires afin de partager vos expériences chirurgicales.

Les implants

1. Quelques chiffres

Selon MarketScope, 17 % des cataractes mondiales sont opérées en Europe occidentale et 3,2 % en France (29 % en Inde et 17 % aux États-Unis). Nous opérons en France 10,1 cataractes pour 1 000 habitants, derrière le Danemark (12,2), les États-Unis (10,9), le Japon (10,9) et l'Allemagne (10,3), mais devant les autres pays européens. Par ailleurs, nous sommes loin devant tous les autres pays européens en termes d'utilisation de packs à usage unique.

Selon Richard Gold, 40,37 % des ophtalmologistes répondants disent utili-

ser des implants multifocaux (contre 68 % aux États-Unis) et 49,65 % disent utiliser des implants toriques (contre 85 % aux États-Unis). Nous retrouvons ce traditionnel paradoxe entre le nombre de chirurgiens intéressés par la multifocalité et la faible proportion d'implants multifocaux posés, de l'ordre de 3 à 4 %, avec une croissance annuelle peu significative. La difficulté de ce type d'implants à prendre leur place devient, quant à elle, significative ces dernières années. Par ailleurs, 20 % des implants multifocaux sont toriques, avec des valeurs de cylindre en moyenne plus faibles que celle des toriques monofocaux.

La progression des lentilles intraoculaires (LIO) multifocales entre 2010 et 2013 est de 24 % (de 21 000 à 26 000), alors que celle des LIO toriques est de 250 % (de 10 000 à 35 000). La progression des LIO multifocales toriques est, quant à elle, de 320 % (de 1 000 à 4 200) (*fig. 1*).

Pour la première fois en 2013, le nombre de LIO toriques a dépassé celui des LIO multifocales. Nous avons analysé de multiples fois ces différences d'évolution essentiellement liées aux contre-indications de la multifocalité comparées à la quasi-absence de contre-indication des implants toriques ainsi qu'à la difficulté à gérer les quelques patients insatisfaits.

L'évolution des LIO multifocales toriques s'explique logiquement par l'apport de la correction de l'astigmatisme à celle de la presbytie, permettant de s'affranchir de l'une des contre-indications : l'astigmatisme supérieur à 1D. Il est

CATARACTE

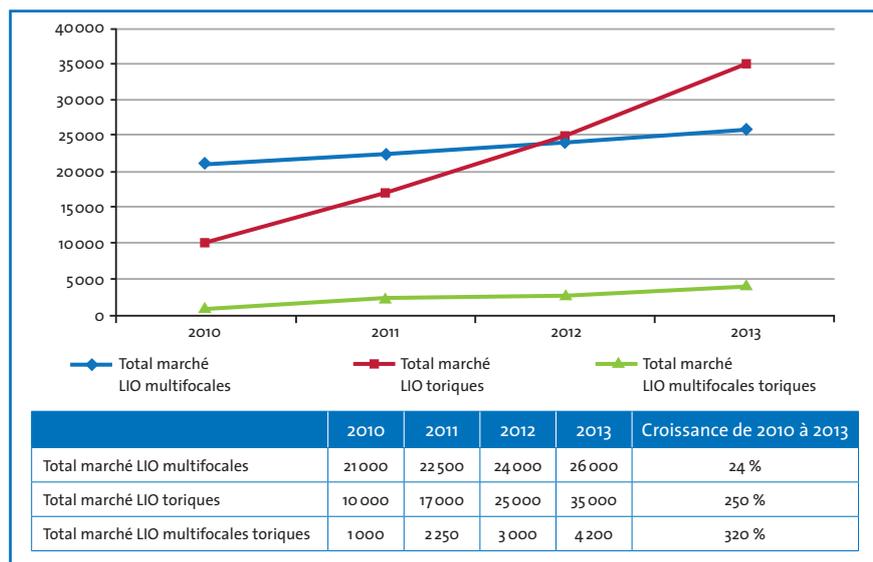


FIG. 1 : Évolution du marché des implants premium de 2010 à 2013 (estimations, source Alcon).

d'ailleurs très intéressant de comparer les cylindres des implants monofocaux à ceux des implants multifocaux : 62 % des cylindres associés aux multifocaux sont des T2 (1D) et T3 (1,5D) contre 32 % pour les optiques monofocales (fig. 2). 68 % des cylindres associés aux LIO monofocales sont des T3 (1,5D), T4

(2,25D) et T5 (3D). On corrige des astigmatismes significativement plus faibles chez les patients premium.

2. Choix de l'implant

>>> Concernant les implants toriques, nous avons en 2014 un très large choix,

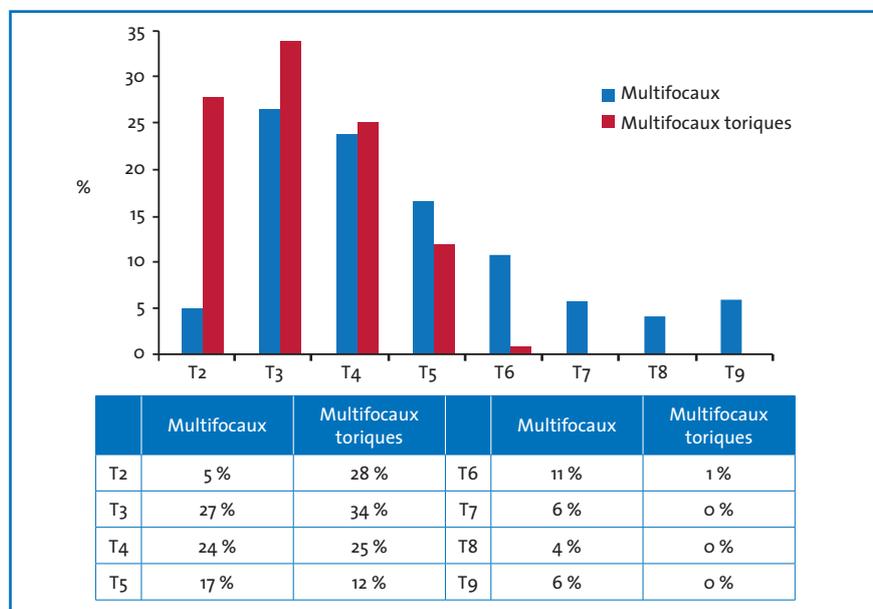


FIG. 2 : Comparaison des cylindres entre implants monofocaux et multifocaux toriques (source Alcon).

avec 39 modèles. Les principaux critères de choix sont :

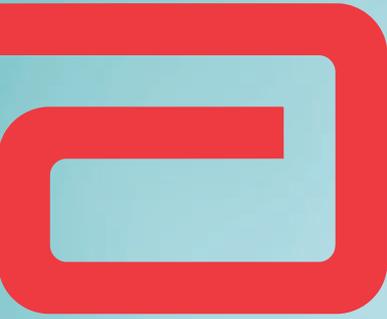
- la plateforme : matériaux et dessin (comportement postopératoire, opacification de la capsule postérieure, stabilité, taille d'incision), filtre, asphéricité. Tous les modèles disponibles peuvent aujourd'hui être injectés par des incisions de 2,2 mm ou moins, permettant de réduire l'astigmatisme chirurgicalement induit, ce qui est un critère important si l'on prétend corriger l'astigmatisme préopératoire ;

- la gamme de puissance des sphères et des cylindres et leur incrément : la précision réfractive est aussi importante pour les valeurs atypiques que pour les valeurs standard, et beaucoup de compagnies ne proposent pas d'incrément par demi-dioptrie pour les myopes et les hypermétropes forts ;

- l'ergonomie des sites de commande et leur facilité d'accès : beaucoup de sites sont encore peu conviviaux et demandent trop de temps ou la répétition d'informations communes. Nous attendons avec impatience la transmission instantanée des données du patient vers les sites de commande ;

- le prix de ces implants, en sachant que le copaiement est autorisé mais que les prix varient énormément. Cependant, grâce à une saine concurrence et à l'augmentation des volumes, la plupart des prix sont faibles, surtout si on les compare à ceux des verres de lunettes corrigeant l'astigmatisme.

>>> 62 modèles de LIO multifocales sont disponibles. Par rapport aux critères de choix des LIO toriques, il faut ajouter tous les systèmes optiques multifocaux, qui sont nombreux. Cependant, les implants AT LISA bi et trifocaux (Zeiss) et ReSTOR + 3 (Alcon) demeurent les plus vendus (fig. 3). L'implant FineVision trifocal (PhysIOL) a mis en avant l'importance de la vision intermédiaire, faisant évoluer le marché. Ces implants existent en torique et, pour certains d'entre eux, en injecteur préchargé.



La gamme de LIO TECNIS® :

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



TECNIS®

GAMME DE LIO

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



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

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

 **Abbott**
A Promise for Life

CATARACTE



FIG. 3 : Implants multifocaux toriques : ReSTOR Toric (Alcon), AT LISA trifocal torique (Zeiss), FineVision torique (PhysIOL).

>>> Pour les **implants multifocaux toriques**, nous disposons de 39 modèles. Les critères de choix combinent ceux des implants toriques et multifocaux.

Le bloc du futur : les systèmes connectés

1. Les avancées

Nous entrons (enfin) dans l'ère de la chirurgie de la cataracte connectée et du bloc du futur.

Le but de ces systèmes connectés est d'accroître la sécurité opératoire en limitant les étapes manuelles et d'améliorer la précision réfractive, en particulier lors de l'utilisation d'implants toriques et multifocaux toriques.

Le principe consiste à prendre des repères anatomiques préopératoires, au moment de la biométrie, et à les importer dans les systèmes optiques des microscopes et des lasers femtoseconde. Cela permet une reconnaissance oculaire du patient et une projection des repères sur l'œil du patient directement dans les oculaires du microscope. Cette réalité augmentée peut également constituer une aide au capsulorhexis et au positionnement des incisions.

La précision cylindrique devrait être améliorée par ces systèmes, car les axes

de positionnement sont directement projetés sur la cornée. En revanche, la précision sphérique, qui dépend essentiellement des mesures et calculs préopératoires et, à un moindre degré, de la qualité de la chirurgie, devrait moins en bénéficier isolément. Cependant, cette évolution est logique et devrait s'imposer à moyen terme. Elle contribuera à la qualité des résultats réfractifs en chirurgie du cristallin.

2. Le matériel

La compagnie Zeiss est la pionnière dans ce domaine, et la compagnie Alcon vient de présenter son propre système.

Le **Verion Image Guided System** d'Alcon est constitué d'une unité de référence incluant un module de mesure et un module de planification. Il est connecté au biomètre. Par ailleurs, le *digital marker L* permet d'utiliser les informations sur le laser femtoseconde LenSx alors que le *digital marker M* permet d'utiliser les informations sur le microscope opératoire.

Le système **Cataract Suite makerless** de Zeiss comprend le nouveau IOLMaster 500 équipé de l'*Option Reference Image* qui prend les repères anatomiques et réalise la biométrie et les calculs des paramètres de l'implant. Le *Callisto eye* projette les informations préopératoires sur l'œil du patient dans les oculaires du microscope OPMI Lumera.

Actuellement, les deux systèmes nécessitent une importation des informations sur clé USB mais seront connectés dans le futur. Outre la précision, ces systèmes permettent d'accroître la sécurité en évitant la retranscription de données. Nous attendons par ailleurs la possibilité de commander directement les implants par Internet au moment des mesures et des calculs préopératoires.

Il persiste des problèmes de compatibilité, en particulier si l'on dispose d'appareils de marques différentes.

Les innovations du phacoémulsificateur Centurion

L'arrivée d'un nouveau phacoémulsificateur Alcon est toujours un événement dans la mesure où la plupart des machines utilisées en France et en Europe sont fournies par cette compagnie. Une des principales innovations de cette machine, **Centurion Vision System** (*fig. 4*), vient du système fluïdique qui permet une profondeur et une stabilité accrues de la chambre antérieure (CA) durant la chirurgie.

1. La technologie Active Fluidics

La technologie Active Fluidics permet aux chirurgiens de sélectionner leur pression cible (en fonction de la profondeur de CA souhaitée, des conditions opératoires, de l'amétropie préopératoire, de leurs habitudes chirurgicales). Elle ajuste automatiquement la pression d'irrigation et le débit afin de maintenir, tout au long de la procédure, la pression ciblée. Elle détecte rapidement et compense les changements de pression qui peuvent survenir pendant la chirurgie, grâce à une optimisation de la compression du soluté d'irrigation dans une poche dédiée. Plutôt que de monter ou descendre la poche de soluté, ou



FIG. 4 : Phacoémulsificateur Centurion (Alcon). Vue d'ensemble du système.

de la compresseur avec de l'air, cette technologie utilise une poche de BSS spécifique qui va être compressée ou décompressée dans son compartiment rigide afin de maintenir la pression ciblée. La réactivité et la précision de ce système sont supérieures à celles des systèmes existants.

Par ailleurs, le diamètre interne de la tubulure réduit et sa flexibilité accrue,

combinés à la gestion de la vitesse de la pompe, permettent de limiter les collapsus à la rupture d'occlusion (surge).

2. L'embout Balanced Tip

L'autre innovation réside dans l'embout Balanced Tip dont le profil à double courbure est conçu pour améliorer l'efficacité de la coupe en torsion tout en réduisant la nébulisation et la

délivrance d'énergie au niveau de l'incision (fig. 5). L'énergie est essentiellement délivrée à l'extrémité de l'embout et non au niveau de l'incision. Son ergonomie est similaire à celle d'un embout droit.

Nous avons réalisé plus de 200 procédures avec l'embout Balanced Tip à travers des incisions de 1,8 mm. L'efficacité et la sécurité du système permettent une chirurgie facile avec un très bon maintien de la chambre antérieure, y compris pour les cas difficiles. S'agissant d'une technologie nouvelle, le paramétrage de ce phacoémulsificateur répond à des règles différentes et nécessite la présence d'un technicien.

Globalement, par rapport aux précédents modèles, les niveaux de vide doivent être notablement augmentés mais pas les débits d'aspiration (tableau I). Ces niveaux de vide sont bien compensés par le système d'infusion pressurisée. Par ailleurs, la corrélation entre pression d'infusion (PIO) et hauteur théorique de perfusion doit être relativisée et le chirurgien devra plutôt se fier à ses constatations opératoires.

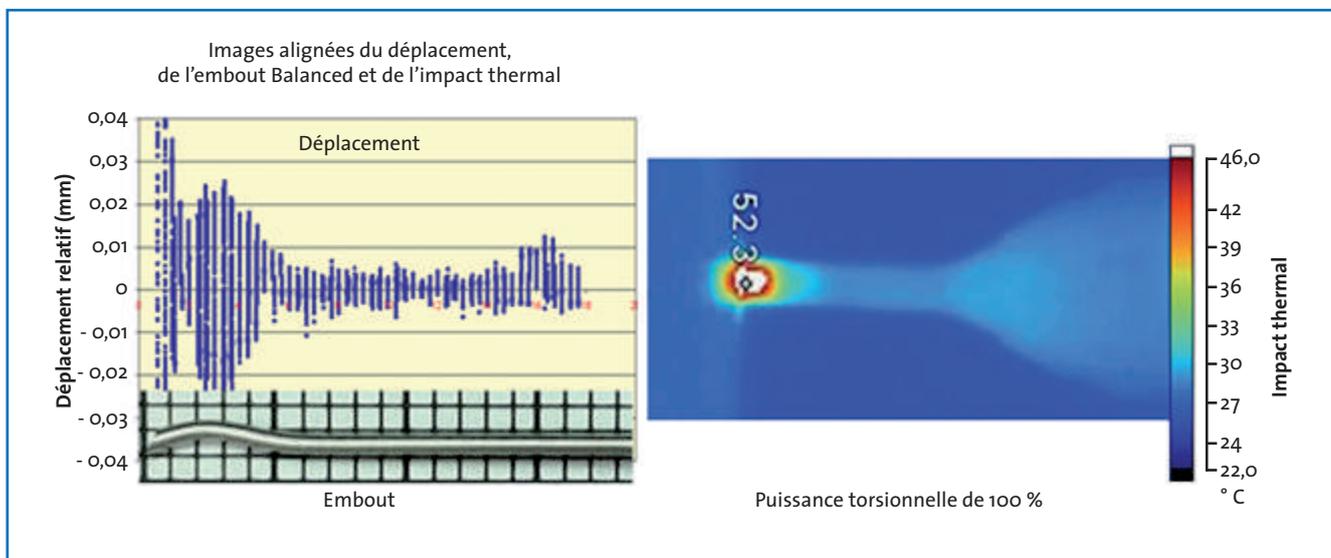


FIG. 5 : Embout Balanced Tip : effet thermique aligné sur le dessin de la pointe.

CATARACTE

	Sculpture	Quadrants	Cortex	Polissage	Visco
PIO	50 fixe	70 fixe	70 fixe	50 fixe	50 fixe
Vide	0-80 linéaire	500 fixe	600 linéaire (0-600)	0-6 linéaire	200-650 linéaire
Aspiration	25 cc/min fixe	25 cc/min fixe	45 cc/min linéaire (0-45)	5 cc/min linéaire (0-5)	50 cc/min fixe
Torsion	60 % linéaire (0-60)	70 % linéaire (0-70)			
Longitudinal	15 linéaire (0-15)	15 linéaire (0-15)		Course pédale (10, 60, 25 %)	Facteur irrigation (0,7-1-1,3)

TABLEAU 1 : Centurion Balanced Tip par incision de 1,8 mm : paramètres personnels sur 200 cas.

Le laser femtoseconde pour la chirurgie de la cataracte

Alors que 500 lasers femtoseconde (LFS) sont installés dans plus de 65 pays, que plus de 2 000 chirurgiens ont été formés sur LenSx (fig. 6) et que plus de 190 000 procédures ont été réalisées dans le monde, nous ne sommes toujours pas sûrs qu'il existe un avantage réfractif significatif pour les patients et un modèle économique viable pour les chirurgiens et pour les centres.

En Europe, 105 unités sont installées, plus de 450 chirurgiens formés. En France, 2 lasers LenSx sont installés (en dehors de ceux de l'étude FEMCAT), plus de 30 chirurgiens sont formés (comprenant les chirurgiens formés

lors des prêts) et plus de 800 procédures ont été réalisées (500 en 2013 et 300 en 2012), ce qui est peu comparé aux plus de 700 000 procédures annuelles de cataracte. Elles sont essentiellement associées à des implants et des patients premium.

Interrogés par Leaming, 75 % des répondants européens (*European Society of Cataract & Refractive Surgeons* [ESCRS]) sont freinés par l'absence de modèles économiques (76 % pour l'*American Society of Cataract and Refractive Surgery* [ASCRS]), et 31 % par l'absence d'étude démontrant clairement les avantages pour le patient (48 % pour l'ASCRS).

1. Avantages pour le patient

L'arrivée de la chirurgie du cristallin assistée par le LFS en 2008 a fait naître énormément d'espoir concernant l'amélioration de la précision réfractive postopératoire, du fait d'une reproductibilité accrue de la réalisation des incisions et du capsulorhexis. La *promesse laser* accroît ces obligations de précision.

>>> Concernant la précision réfractive sphérique, le nœud du problème est la place des caractéristiques du capsulorhexis sur la prévision de la position initiale et la stabilité des implants modernes, monoblocs, peu ou non angulés, peu rétractogènes. Le LFS n'a pas inventé de rhexis rond, de taille adéquate et centré. En revanche, il l'automatise.

En 2013, Oliver Findl, lors de la dernière ESCRS à Amsterdam, a présenté une étude prospective importante à ce sujet [1]. Il a étudié l'influence de la taille et de la position de capsulorhexis manuels sur la position d'implants modernes. Il a mesuré, sur 254 yeux consécutifs, la taille et la forme du capsulorhexis sur des images en rétro-illumination, ainsi que la profondeur de la chambre antérieure en AC-Master, à 1 heure et 3 mois. Il a évalué le décentrement et le *tilt* de l'implant à l'aide du Purkinje Meter à 3 mois.

Il distingue les capsulorhexis petits ou asymétriques (groupe Small), les capsulorhexis entre 4,5 et 5,5 mm et un *overlap* (débord du capsulorhexis sur l'optique de l'implant) sur 360° (groupe Control ou idéal), les capsulorhexis supérieurs à 5,5 mm ou asymétriques ou sans recouvrement sur 360° (groupe Eccentric). Il ne trouve aucune différence significative concernant la variation postopératoire de profondeur de la chambre antérieure (*shift*). Il constate une différence minime de 0,08 mm concernant le décentrement, cliniquement non significative. Il n'observe aucune différence concernant le *tilt*.

En tout état de cause, il ne dégage pas d'argument en faveur d'une amélioration potentielle de la précision réfractive par l'amélioration de la précision et de la prédiction des paramètres du capsulorhexis par le LFS.

L'automatisation du capsulorhexis réduit une variable parmi de nombreuses



FIG. 6 : Laser femtoseconde LenSx (Alcon).

variables (mesures préopératoires, calculs, chirurgies, LIO). Il permettra peut-être, pour un implant donné, d'affiner un tant soit peu la constante A. Il permettra probablement de distinguer les LIO mieux adaptées pour bénéficier de la stabilité potentielle de ce capsulorhexis prévisible.

>>> On peut aussi se poser la question des caractéristiques idéales du capsulorhexis en fonction d'implants futurs permettant de mieux prévoir l'ELP (*effective lens position*). Il n'est pas exclu que l'observation de différents types de LIO associés à différents types de capsulorhexis automatisés permette la mise au point d'implants de nouvelle génération, ou *femtolens*, qui rendront les nouvelles formules de calcul (ou de mesures peropératoires) customisées plus prédictives.

Nous allons pouvoir mieux systématiser la position de la LIO et les décentrement. Certains implants actuels vont s'avérer moins performants que d'autres. On peut également imaginer des implants se centrant non plus sur l'équateur mais solidaires du capsulorhexis, facilitant la prédiction de sa position par rapport à un positionnement dans le sac et évitant toute contraction de celui-ci [2].

Le LFS permet d'améliorer la prédiction des caractéristiques des incisions cornéennes et du capsulorhexis. Il n'est pas cependant démontré que cela se traduise en avantage clinique en termes de précision réfractive postopératoire, car celle-ci dépend d'autres facteurs, préopératoires pour la plupart.

La prédiction de la position effective de l'implant dans l'œil dès la chirurgie constitue un problème clé que le laser ne doit pas pouvoir résoudre isolément actuellement. Ce n'est qu'en intervenant sur tous les paramètres (mesures, formules, chirurgie, LIO) que nous pourrions nous approcher de la précision réfractive de la chirurgie cornéenne. Nous n'y sommes pas encore, même si d'énormes progrès ont été réalisés.

2. Sécurité opératoire : 100 cas au moins sont nécessaires aujourd'hui

Zoltan Nagy a été le premier ophtalmologiste à réaliser une chirurgie de la cataracte assistée par LFS en 2008 à Budapest. Les avantages de la technique sont connus, particulièrement en ce qui concerne les incisions cornéennes et le capsulorhexis.

Début 2014, Nagy publie une étude analysant les complications liées à cette

chirurgie durant les 100 premiers cas opérés avec le laser LenSx (Alcon) et les compare aux études précédentes [3] (**tableau II**). Depuis, 1 230 yeux ont été opérés dans le même centre. Il retrouve :

- 2 % de perte de succion lors de la procédure ;
- 34 % de rougeurs ou d'hémorragies conjonctivales ;
- 20 % de tags (ponts capsulaires résiduels liés à un traitement incomplet) ;
- 4 % de refends capsulaires antérieurs ;
- 32 % de myosis ;
- 3 % de lésions endothéliales, en particulier sur des yeux hypermétropes forts ;
- aucun cas de *capsular block syndrome* (CBS) (éclatement du sac par surpression liée au dégagement gazeux) ;
- aucun cas de rupture capsulaire postérieure.

Ces résultats sont comparés avec la première étude faisant état des complications liées à l'utilisation du LFS dans la chirurgie du cristallin par Bali *et al.* [4]. Cette étude réalisée par 4 chirurgiens sur les 200 premiers cas avec le laser LenSx montre :

- 2,5 % de perte de succion ;
- 9,5 % de myosis ;
- 10,5 % de tags ;
- 17,5 % de capsulotomies libres ;

	Tentatives docking	Incisions couteau	Tags	Refends capsulaires	Rupture capsulaire	HSC	CBS	Myosis
Institut ophtamique Somain, 2014 42 premiers	1,74	25,9 %	32 %	0 %	0 %	81,4 %	0 %	NC
Nagy, 2014 100 premiers	NC	NC	20 %	4 %	0 %	34 %	0 %	32 %
Bali, 2012		13,6 %	10,5 %	4 %	3,5 %		2 %	9,5 %
Robert, 2013 200 premiers (Groupe 1)	1,5		10,5 %	4 %	3,5 %		2 %	
1 500 suivants (Groupe 2)	1,05		1,61 %	0,31 %	0,31 %		0 %	
Chang, 2014 170 premiers	NC	NC	2,4 %	5,3 %	0,6 %	43,8 %	0 %	10 %

TABLEAU II : Courbe d'apprentissage dans la chirurgie du cristallin assistée par laser femtoseconde.

CATARACTE

- 13,6 % de cas nécessitant un couteau pour entrer dans la chambre antérieure ;
- 4,0 % de refends capsulaires antérieurs ;
- 3,5 % de ruptures de la capsule postérieure ;
- 2,0 % de chutes de noyau dans le vitré.

Roberts *et al.* avaient publié une très intéressante étude initiale également avec LenSx, dans laquelle ils comparaient leurs résultats avec l'expérience et l'amélioration des techniques sur 1 500 cas. Ils ont distingué les 200 premiers cas (groupe 1) des 1 300 suivants (groupe 2) [5], et ont observé :

- 4 % de refends capsulaires dans le groupe 1 et 0,31 % dans le groupe 2 ;
- 3,5 % de ruptures capsulaires postérieures dans le groupe 1 et 0,31 % dans le groupe 2 ;
- 2 % de chutes de noyau dans le vitré dans le groupe 1 et 0 % dans le groupe 2 ($p < 0,001$ pour toutes les comparaisons) ;
- le nombre de tentatives de *docking* (mise en place de l'interface patient sur la cornée du patient) passe de 1,5 à 1,05 ;
- l'incidence des contractions pupillaires postlaser passe de 9,5 à 1,23 % ;
- le nombre de tags (attaches résiduelles) capsulaires antérieurs, de 10,5 à 1,61 %.

Par ailleurs, toujours en 2014, Chang rapporte ses résultats avec le laser Lensar (distribué par Topcon) [6]. Sur 170 cas, il rapporte :

- 88,8 % de capsulotomies libres ;
- 5,3 % de refends capsulaires antérieurs ;
- 0,6 % de ruptures capsulaires postérieures ;
- pas de CBS ;
- 2,4 % de tags ;
- 10 % de myosis ;
- 43,8 % d'hémorragies sous conjonctivales (HSC).

La sécurité et la qualité des résultats s'améliorent donc avec l'expérience du chirurgien, l'adaptation des techniques et l'amélioration des machines. Toutes ces études indiquent que la période d'apprentissage est comprise aujourd'hui entre 100 et 200 cas, ce qui n'en fait pas

pour le moment, indépendamment des aspects économiques, une technique de masse susceptible d'aider à résoudre les problèmes d'accroissement de la demande lié au vieillissement de la population.

Dans ce domaine, l'étude FEMCAT actuellement en cours en France est susceptible d'apporter des informations utiles.

3. Modèle économique

L'absence de copaiement, l'encadrement des honoraires médicaux, la baisse du GHS pour les établissements privés, l'environnement économique délicat, les avantages pour le patient qui tardent à être démontrés, la réduction significative des complications peropératoires qui doit être évaluée et la courbe d'apprentissage rendent difficile aujourd'hui la diffusion rapide du LFS en France.

Les centres équipés et ceux susceptibles de l'être n'ont pas trouvé d'équilibre économique et n'en trouveront pas à moyen terme. Outre la recherche, l'intérêt est essentiellement marketing et réside dans le fait de gagner des parts de marché (ou d'en conserver), aussi bien pour les établissements privés que publiques. C'est la cataracte standard ou premium qui éponge le déficit du LSF. Encore faut-il *in fine* que le solde soit positif.

En 2014, Abell a comparé l'efficacité économique de la chirurgie du cristallin assistée par le LFS (CCALFS) à celle de la phacoémulsification seule [7]. Il se base essentiellement sur une hypothèse postopératoire pour 5 % des patients (par rapport aux techniques classiques) et sur son impact sur la qualité de vie des patients. En analysant les données connues de la littérature, il conclut qu'à l'heure actuelle, même si les taux de complications étaient réduits au minimum, il n'existe pas de modèle économique pour

LSF dans la chirurgie de la cataracte. Il faudrait simultanément une excellente acuité visuelle dans 100 % des cas, un taux de complications à 0 % et une baisse significative du coût pour le patient pour qu'une efficacité économique puisse éventuellement apparaître.

La CCALFS, indépendamment des améliorations potentielles en termes de résultats d'acuité visuelle et de taux de complications, ne peut pas être rentable à son coût actuel pour le patient par rapport à la rentabilité d'autres interventions médicales, y compris la phacoémulsification seule. Seule une réduction significative du coût pour le patient, par l'intermédiaire, entre autres, d'une réduction des coûts de consommables (*click fee*), augmenterait la probabilité pour le LFS de devenir rentable et donc de se diffuser.

Si les compagnies souhaitent promouvoir cette technologie, indépendamment des parts de marché des implants standard et premium, elles devront donc avant tout en réduire le coût d'acquisition et de fonctionnement.

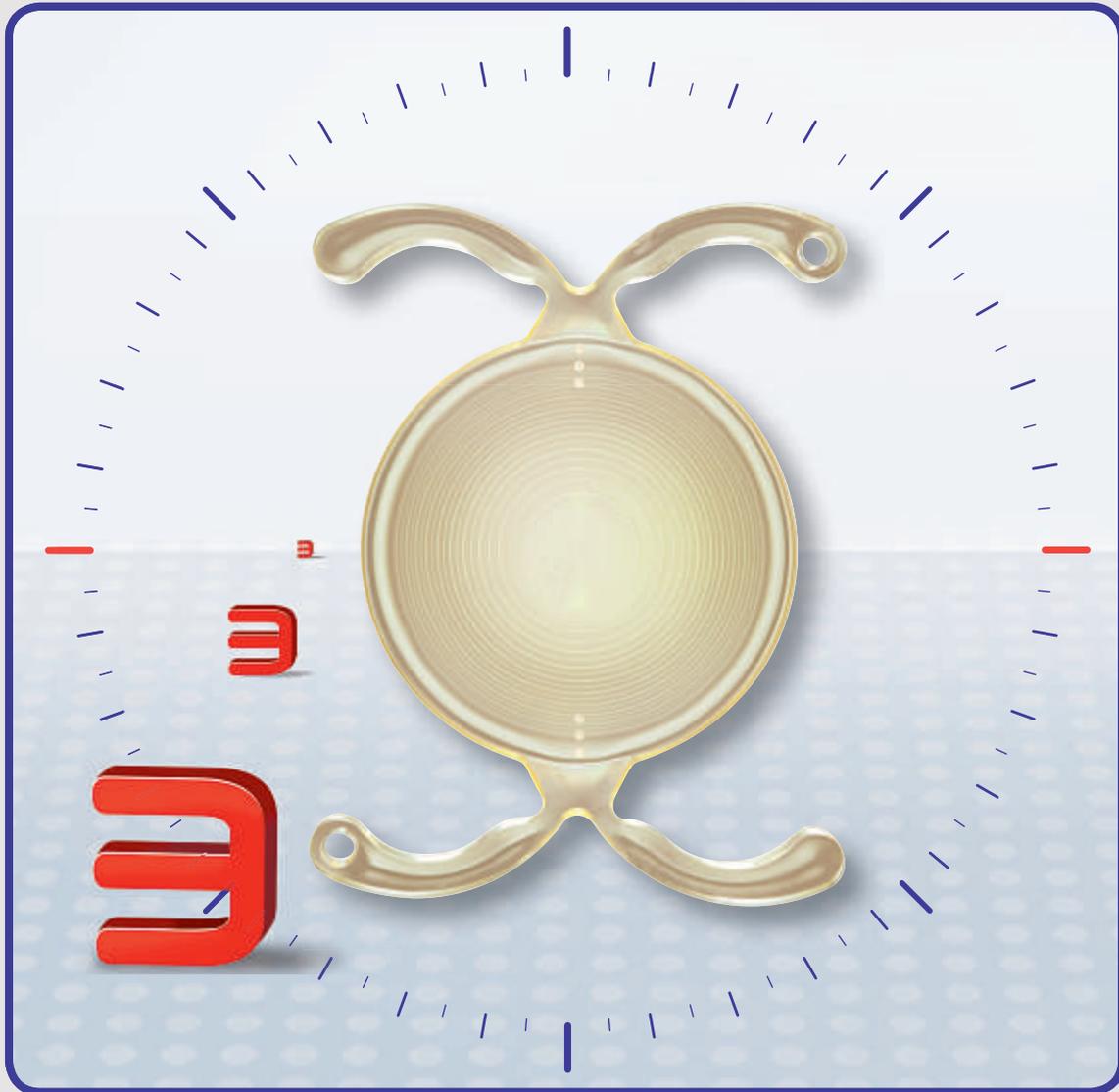
Quelqu'un devra payer pour ces innovations, pour peu qu'elles démontrent leur efficacité pour le patient et/ou le chirurgien. Cela ne pourra pas être le chirurgien prescripteur.

4. Expérience à l'Institut ophtalmique de Somain

Nous avons l'opportunité d'utiliser le laser femtoseconde LenSx depuis quelques mois. Le laser a été installé dans le même bloc opératoire que le phacoémulsificateur. Cette expérience très enrichissante nous a permis d'apprécier les capacités de cette technologie (*fig. 7*).

3 chirurgiens ont été formés. Les 49 premiers patients incluaient 34 femmes pour 15 hommes, d'âge moyen 73,73 ans ($\pm 9,11$), 30 OG vs 19 OD.

FINEVISION Toric



Implant trifocal diffractif torique

PhysIOL®

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

CATARACTE

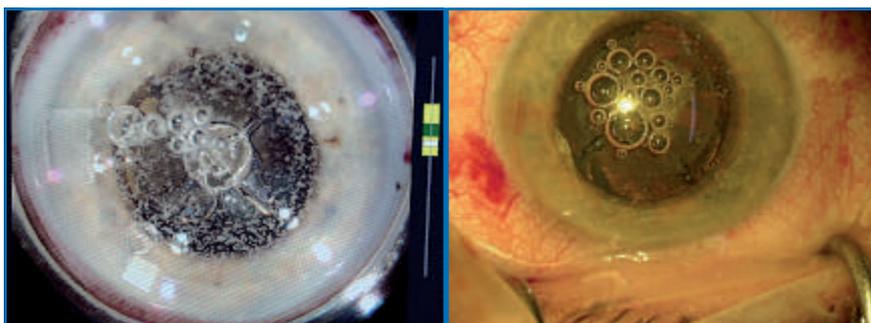


FIG. 7 : Chirurgie de la cataracte assistée par laser femtoseconde à l'Institut ophtalmique de Somain.

Aucune complication n'est survenue lors des 50 premiers cas. Le temps total de présence du patient au bloc opératoire est de 44,58 minutes (35,25–49,2 minutes), il varie d'un chirurgien à l'autre. Le temps de chirurgie n'a pas été réduit durant cette phase d'apprentissage. 12,1 % des implants n'étaient pas totalement recouverts par le capsulorhexis.

Il nous paraît clair que cette technologie séduisante ne peut aujourd'hui concerner que des patients sélectionnés, probablement premium, qu'elle est en voie de mise au point rapide et que la technique chirurgicale doit s'adapter à la nouvelle donne. Nous attendons avec impatience les prochaines versions.

Amétropie résiduelle et non erreur réfractive

Malgré d'importants progrès réalisés dans les mesures et les calculs préopératoires de la puissance des implants destinés à la chirurgie du cristallin, la précision réfractive postopératoire demeure, dans certains cas, insuffisante.

Le plus souvent, ce que l'on nomme de manière inappropriée erreur réfractive (au lieu d'amétropie résiduelle postopératoire) correspond en fait aux limites actuelles des méthodes de mesures et des formules de calcul. Il persiste en 2014 un taux incompressible d'amé-

tropies résiduelles postopératoires, tant que nous ne pouvons pas prévoir précisément, systématiquement et dans le temps, la place postopératoire de l'implant.

Quand cette amétropie gêne excessivement le patient, le chirurgien devra envisager une seconde procédure correctrice. En pratique, les amétropies nécessitant une correction chirurgicale sont rares.

1. La prise en charge

Nous disposons de trois principales techniques chirurgicales :

- le changement de l'implant en même position;
- l'addition d'un second implant dans le sulcus devant celui situé dans le sac capsulaire, ou *piggyback*;
- la chirurgie réfractive cornéenne.

Les valeurs d'amétropies résiduelles nécessitant une seconde intervention sont extrêmement variables : Jin [8], dans une étude rétrospective incluant 57 yeux de 48 patients traités chirurgicalement pour erreurs réfractives par les 3 techniques (Lasik, échange de LIO, *piggyback*), retrouve dans le groupe Lasik des valeurs préopératoires de :

- $-1.62 \pm 0.8D$ pour les yeux myopes (postopératoire : $+0,05 \pm 0,38D$);
 - $+0.51 \pm 1.25D$ pour les yeux hypermétropes (postopératoire : $+0.19 \pm 0.39D$).
- Dans le groupe chirurgie intraoculaire (échange ou addition), l'erreur pré-

opératoire était en moyenne plus importante ;

- $-3.55 \pm 2.69D$ pour les yeux myopes (postopératoire : $-0.20 \pm 0.50D$);
- $+2.07 \pm 2.38D$ pour les yeux hypermétropes (postopératoire : $+0.07 \pm 0.85D$).

Sur 10 cas d'erreurs réfractives corrigées à l'aide d'un *piggyback*, Habot-Wilner retrouvait des valeurs de [9] :

- $-6.6 \pm 3.3D$ pour les yeux myopes (réfraction postopératoire : $+0.5 \pm 0.7D$ [-1.5 à $+1$]);
- $+3.8 \pm 0.8D$ pour les yeux hypermétropes (réfraction postopératoire : $+0.46 \pm 0.4D$ [-0 à $+1$]).

Si le changement d'implant est encore fréquemment utilisé, surtout précocement après la première intervention, la chirurgie cornéenne est devenue la technique la plus utilisée aux États-Unis en 2014 pour la correction des amétropies résiduelles après chirurgie du cristallin. Elle doit être évoquée en particulier si l'on souhaite être très précis, si le support capsulaire résiduel est instable ou si le risque à réopérer (délais, conditions locales) est significatif.

2. Les avantages du Lasik

Le Lasik présente certains avantages :

- Le Lasik réalisé plus de trois mois après chirurgie du cristallin représente une technique sûre qui permet d'éviter toutes les difficultés et les complications d'une chirurgie intraoculaire d'échange ou d'addition de l'implant. Les complications sont extrêmement rares. Les pertes de MAVC sont exceptionnelles [10]. Il n'existe ni risque endothélial ni risque infectieux intraoculaire. La technique est plus aisée que le changement d'implant par micro-incision qui nécessite une habileté chirurgicale et est susceptible d'induire, dans certains cas, un astigmatisme supplémentaire.
- La correction des erreurs cylindriques est plus facile avec le Lasik qu'avec les échanges d'implants. Il peut également être utilisé après incisions limbiques

relaxantes. Le changement d'implant peut induire un astigmatisme cornéen.

- Le Lasik est plus précis, prédictible et flexible que la chirurgie intraoculaire.

- Si nécessaire, les retraitements sont plus facilement réalisables avec le Lasik si le patient n'est pas satisfait ou le résultat insuffisamment précis.

- Le Lasik est plus sûr et efficace pour les yeux ayant déjà bénéficié d'une capsulotomie au Laser Yag et, de manière générale, tous les yeux nécessitant une réintervention tardive pour échange d'implant. C'est également vrai pour tous les supports capsulaires instables et les zonules fragiles. Pour tous ces cas, il existe un risque réel de ne pas pouvoir réimplanter dans des conditions sûres et/ou précises.

- Si le comptage endothélial avant la seconde intervention indique une densité cellulaire faible inférieure à 1 000 cellules/mm².

3. Inconvénients et risques, aspects financiers

- Il n'est pas habituel, pour un chirurgien du cristallin, d'avoir recours à la chirurgie cornéenne. Il faut alors adresser le patient à un chirurgien réfractif, avec les conséquences psychologiques et financières inhérentes pour lui et le chirurgien.

- Il existe un coût à cette ou ces procédures qu'il sera difficile d'imputer au patient.

- Les procédures cornéennes sont limitées par l'épaisseur stromale, les yeux secs, les taies et dégénérescences cornéennes. Elles sont délicates pour les yeux précédemment opérés par kératotomie radiaire, pour lesquels la prédiction réfractive est aléatoire.

- Pour les LIO multifocales, l'addition d'une procédure cornéenne à une chirurgie implantatoire peut être critiquable dans certains cas.

Conclusion

La quête de la précision réfractive sphérique, cylindrique et accommodative se poursuit en 2014. Les implants premium se diffusent, essentiellement pour la correction de l'astigmatisme. De nouvelles machines réduisent la taille des incisions et accroissent la sécurité opératoire. Les blocs opératoires connectés collectent et diffusent l'information pour plus de sécurité et de précision. Le laser femtoseconde cherche sa place et celle du capsulorhexis idéal. Les rares amétropies résiduelles, de moins en moins tolérées par les patients et les chirurgiens, en appellent au LFS, cornéen cette fois.

Remerciements

Comme chaque année, je souhaite remercier ceux qui ont contribué, consciemment ou pas, à ce *Quoi de neuf 2014*? : A. Brezin, J. Pynson, B. Cochener, C. Ganem, M. Puech, V. Dedes, M. de Reydelet, E. Moreau, S. Corsia, A. Vetillard, E. Mathieux, et les internes 2013 de l'Institut ophtalmique de Somain : C. Decaestecker et C. Pasquesoone.

Pour en savoir plus

- <http://www.safir.org>
- <http://www.safir.org/safirotube>
- http://www.safir.org/Fiches%20SAFIR/01B%20Implants_toriques_multifocaux_accomodatifs.pdf
- http://www.docvadis.fr/thierry-amzallag/page/les_pathologies/op_ration_de_la_cataracte/peut_on_changer_un_implant.html

Bibliographie

1. FINDL O. Effect of capsulorhexis size and position on IOL position: a prospective trial. European Society of Cataract & Refractive Surgeons. Amsterdam, 2013.
2. AMZALLAG T. Conception des lentilles intraoculaires destinées à la chirurgie assistée par le laser femtoseconde. *Réalités Ophtalmologiques*, 2012;195:36-39.
3. NAGY ZZ, TAKACS AI, FILKORN T *et al.* Complications of femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2014;40:20-28.
4. BALI SJ, HODGE C, LAWLESS M *et al.* Early experience with the femtosecond laser for cataract surgery. *Ophthalmology*, 2012;119:891-899.
5. ROBERTS TV, LAWLESS M, BALI SJ *et al.* Surgical outcomes and safety of femtosecond laser cataract surgery: a prospective study of 1500 consecutive cases. *Ophthalmology*, 2013;120:227-233.
6. CHANG JS, CHEN IN, WHAN WM *et al.* Initial evaluation of a femtosecond laser system in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2014;40:29-36.
7. ABELL RG, VOTE BJ. Cost-effectiveness of femtosecond laser-assisted cataract surgery versus phacoemulsification cataract surgery. *Ophthalmology*, 2014;121:10-16.
8. JIN GJ, MERKLEY KH, CRANDALL AS *et al.* Laser in situ keratomileusis versus lens-based surgery for correcting residual refractive error after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2008;34:562-569.
9. HABOT-WILNER Z, SACHS D, CAHANE M *et al.* Refractive results with secondary piggyback implantation to correct pseudophakic refractive errors. *J Cataract Refract Surg*, 2005;31:2101-2103.

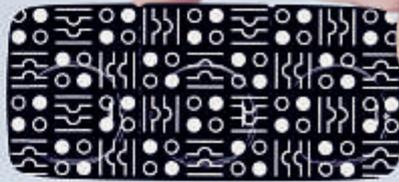
L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

www.realites-ophtalmologiques.com

Le nouveau site de Réalités Ophtalmologiques

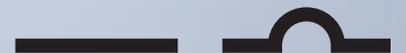
+ riche + interactif + proche de vous





Miru

1day Menicon Flat Pack



Quoi de neuf en contactologie ?



→ F. ABRY
CH, ÉPINAL
CHRU, STRASBOURG.

L'adhésion et la colonisation des lentilles de contact par des micro-organismes sont des facteurs favorisant les événements indésirables, comme les complications infectieuses, dont la kératite microbienne est la plus grave, et les complications inflammatoires telles que les CLPU (*contact lens-induced peripheral ulcer*) et les CLARE (*contact lens-induced acute red eye*) (fig. 1, 2, 3).

L'incidence de ces événements indésirables d'origine microbienne pousse les chercheurs et l'industrie de la contactologie à développer des traitements antimicrobiens de surface pour les lentilles et leurs étuis.

Le concept de ces traitements antimicrobiens est le suivant : ils doivent permettre de prévenir l'adhésion des micro-organismes à la surface des lentilles et

des étuis, limitant ainsi la formation d'un biofilm, dans le but d'empêcher, ou au moins de limiter, les complications infectieuses et inflammatoires liées au port de lentilles de contact.

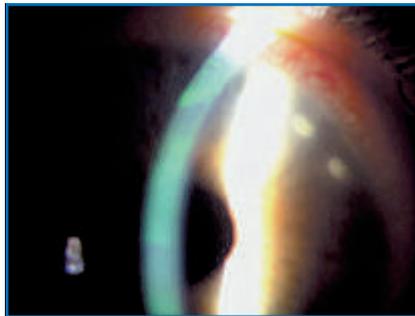


FIG. 1 : CLPU (Dr Pagot, Strasbourg).



FIG. 2 : CLARE (Dr Pagot, Strasbourg).



FIG. 3 : Volumineux abcès cornéen dû à *Pseudomonas aeruginosa* (CHU Strasbourg).

Rappels sur la formation d'un biofilm

Un biofilm est un ensemble de micro-organismes qui vont adhérer à une surface, tout en étant solidaires les uns des autres. Leur cohésion est renforcée par la production d'une matrice extracellulaire.

La formation d'un biofilm commence avec l'adhésion de micro-organismes solitaires sur n'importe quelle surface, qui peut être la surface d'une lentille ou d'un étui à lentilles. Une fois que la colonisation a débuté, le biofilm se développe grâce au recrutement de nouveaux micro-organismes et grâce à leur multiplication. Pendant cette phase de croissance, la production d'une matrice extracellulaire de polysaccharides va assurer la cohésion du biofilm. La dernière étape est une phase de dispersion permettant au biofilm de s'étendre et de coloniser de nouvelles surfaces [1].

Les voies de recherche

Les chercheurs ont testé différents agents antimicrobiens, qui peuvent être inclus directement dans le polymère des lentilles ou fixés en surface.

Ces agents antimicrobiens doivent à la fois lutter contre l'adhésion des micro-organismes et assurer une lyse des microbes qui auraient, malgré tout, réussi à adhérer à la surface des lentilles ou de leurs étuis.

La lentille *idéale* aurait alors les caractéristiques suivantes :

- activité antimicrobienne de large spectre ;

CONTACTOLOGIE

– port sans risque pour la surface oculaire ;
– impact minimum sur la flore microbienne saprophyte.

Nous allons passer en revue les différents agents antimicrobiens déjà étudiés. Quel que soit l'agent testé, les chercheurs définissent l'adhésion comme étant le nombre de micro-organismes viables pouvant être mis en culture après avoir été en contact avec les lentilles ou les étuis traités par cet agent antimicrobien.

1. Les fimbrolides

Les fimbrolides sont des inhibiteurs de *quorum sensing* bactérien.

Le *quorum sensing* est un ensemble de mécanismes de synchronisation de gènes permettant aux bactéries d'adopter un comportement de groupe, en fonction de leur densité de population.

Le *quorum sensing* peut ainsi faciliter la formation d'un biofilm, déterminer la virulence de la colonie bactérienne ou aider les bactéries à développer des réactions de résistance à des antibiotiques.

Zhu et son équipe ont étudié l'efficacité antimicrobienne d'une lentille à haut Dk/e liée de manière covalente à des fimbrolides, ainsi que son innocuité pour les porteurs. Il a réussi à montrer une diminution de la colonisation des ces lentilles à la fois par des bactéries (*Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*) mais aussi par des amibes. L'adhésion de *Pseudomonas aeruginosa* a été réduite de 67 %, celle de *Staphylococcus aureus* de 87 % et celle des amibes de 70 %. Il n'a, par ailleurs, pas montré de risque significatif pour le porteur à l'issue d'un mois de port continu [2].

2. Les particules d'argent

Les ions argentiques diminuent l'adhésion et la colonisation bactérienne en inhibant la réplication de l'ADN et de l'ARN des micro-organismes, en détruisant leur

membrane cellulaire et en interférant avec leur cycle de respiration cellulaire.

Willcox a testé l'efficacité antimicrobienne de particules d'argent incluses dans des lentilles hydrogel faites d'etafilcon A. Cette efficacité antimicrobienne a été contrôlée sur des souches de *Pseudomonas aeruginosa* issues de kératites microbiennes, ainsi que sur des souches de *Staphylococcus aureus* issues de CLPU.

Willcox a examiné l'activité antibactérienne, à la fois à la surface des lentilles, mais également dans la solution baignant les lentilles. Il a ainsi observé une diminution de l'adhésion bactérienne pour les deux souches testées, avec une réponse dose-dépendante : la réduction de l'adhésion bactérienne devient significative à partir de 10 et 20 ppm (particules par million) d'argent. Il a obtenu le même type d'efficacité pour la solution dans laquelle sont relarguées des particules d'argent, avec une réponse significative à partir de 10 ppm d'argent et une bactéricidie totale à partir de 20 ppm d'argent pour les deux souches testées. Il n'a, en revanche, constaté aucune différence significative d'efficacité entre les souches de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Staphylococcus aureus* [3].

Dans une autre étude, Lakkis a démontré l'innocuité de lentilles silicone hydrogel enrichies de particules d'argent vis-à-vis de la flore saprophyte de la surface oculaire. Soixante sujets ont été répartis en 2 groupes : un groupe a porté des lentilles de type galafilcon A et l'autre groupe des lentilles de type galafilcon A enrichies de particules d'argent. Après 6 mois de port journalier, Lakkis n'a pas montré d'altération significative de la flore oculaire saprophyte chez les porteurs de lentilles traitées aux particules d'argent [4].

Enfin, dans son étude, Qu a étudié l'activité antimicrobienne d'étuis contenant des particules d'argent. Il a donc

testé l'adhésion bactérienne avec les combinaisons suivantes :

- étui contenant de l'argent ;
- étui en polypropylène ;
- étui contenant de l'argent couplé à une solution d'entretien désinfectante ;
- étui en polypropylène couplé à une solution d'entretien désinfectante.

Il est finalement arrivé à la conclusion que la combinaison offrant la meilleure activité antimicrobienne est l'utilisation d'un étui contenant de l'argent, couplé à une solution d'entretien désinfectante [5, 6, 7].

3. Le sélénium

Le sélénium est un oligoélément producteur de radicaux libres. Ces derniers ont une activité antimicrobienne reposant sur l'inhibition de croissance des micro-organismes et leur lyse par oxydation.

Mathews a étudié la colonisation bactérienne de lentilles silicone hydrogel liées de manière covalente à des particules de sélénium et leur absence de toxicité sur des cornées de lapin après 2 mois de port continu.

In vitro, l'auteur a mis en évidence une diminution de la colonisation des lentilles par des souches de *Pseudomonas aeruginosa*. Il n'a, par ailleurs, pas montré de toxicité cornéenne significative chez ses modèles animaux à l'issue des 2 mois de port continu [8].

4. Les peptides cationiques

Les peptides cationiques représentent une des meilleures pistes de recherche dans le développement de matériaux antimicrobiens. Leurs avantages sont nombreux :

- ils offrent une large activité antimicrobienne ;
- ils ne sont pas seulement bactériostatiques mais bactéricides ;
- ils ne nécessitent qu'un court temps de contact avec les micro-organismes pour induire leur lyse.

Ces peptides cationiques vont altérer les membranes cellulaires des micro-organismes, entraînant une évacuation de leur contenu.

La mélimine est un peptide cationique de synthèse avec fort potentiel antimicrobien.

Dans une étude de Cole, la présence de mélimine à la surface des lentilles a permis une diminution de l'incidence et de la gravité des CLARE et des CLPU sur des modèles animaux. Cole a montré une efficacité anti-*Staphylococcus aureus* sur des modèles de CLPU et anti-*Pseudomonas aeruginosa* sur des modèles de CLARE [9].

Dans une étude plus récente, Duta a tenté, dans un premier temps, de déterminer la plus petite quantité de mélimine nécessaire offrant la meilleure activité antimicrobienne.

Elle a ensuite montré que la liaison la plus efficace fixant la mélimine à la surface des lentilles est la liaison chimique de type covalente. Pour mémoire, une liaison covalente est une liaison chimique liant deux atomes et reposant sur le partage d'électrons des couches externes.

Elle a enfin montré le large spectre de l'activité antimicrobienne de ce peptide de synthèse, puisqu'elle obtient :

- une efficacité antimicrobienne vis-à-vis de souches de *Staphylococcus aureus* et de *Pseudomonas aeruginosa* bactério-sensibles mais également bactério-résistantes ;
- une activité antifongique ;
- mais aussi une activité antiamibienne (fig. 4) [10, 11].

Conclusion

Après ce rapide tour d'horizon des voies de recherche actuelles en matière de traitements antimicrobiens de surface pour

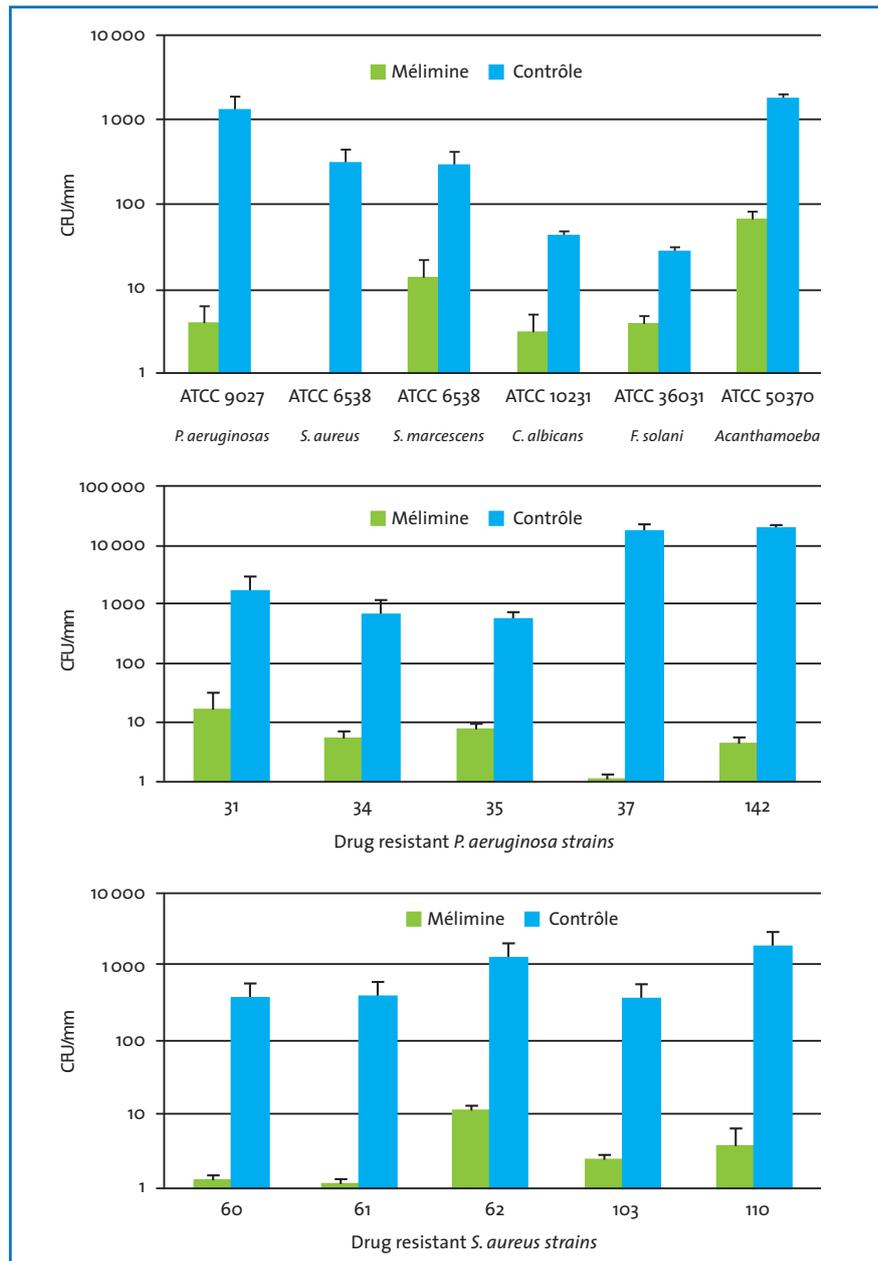


FIG. 4 : Résultats de l'activité antimicrobienne de lentilles etafilcon A liées à la mélimine.

lentilles de contact et pour étuis, on imagine aisément les problèmes à résoudre avant leur introduction sur le marché.

Il est nécessaire, dans un premier temps, de juger leur efficacité réelle sur l'incidence et la gravité potentielle des complications inflammatoires et infec-

tieuses liées au port de lentilles. Il est, par ailleurs, indispensable d'évaluer l'absence d'effets secondaires pour la surface oculaire des porteurs. Pour finir, il faut s'assurer que ces traitements antimicrobiens de surface ne vont pas favoriser l'apparition de nouvelles résistances bactériennes.

CONTACTOLOGIE

Bibliographie

1. DUTTA D, COLE N, WILLCOX MD. Factors influencing bacterial adhesion to contact lenses. *Mol Vis*, 2012;18:14-21.
2. ZHU H, KUMAR A, OZKAN J *et al.* Fimbrilide-coated antimicrobial lenses: their in vitro and in vivo effects. *Optom Vis Sci*, 2008; 85:292-300.
3. WILLCOX MD, HUME E, VIJAY A *et al.* Ability of silver-impregnated contact lenses to control microbial growth and colonisation. *J Optom*, 2010;3:143-148.
4. LAKKIS C, ANASTASOPOULOS F, SLATER J *et al.* The effect of silver-impregnated silicone hydrogel contact lenses on the ocular biota during daily wear. *Cont Lens Anterior Eye*, 2011;34:S10.
5. QU W, BUSSCHER HJ, VAN DER MEI HC *et al.* Bacterial adhesion forces to Ag-impregnated contact lens cases and transmission to contact lenses. *Cornea*, 2013;32:326-331.
6. AMOS CF, GEORGE MD. Clinical and laboratory testing of a silver-impregnated lens case. *Contact Lens Anterior Eye*, 2006;29:247-255.
7. DANTAM J, ZHU H, STAPLETON F *et al.* Biocidal efficacy of silver-impregnated contact lens storage cases in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52: 51-57.
8. MATHEWS SM, SPALLHOLZ JE, GRIMSON MJ *et al.* Prevention of bacterial colonization of contact lenses with covalently attached selenium and effects on the rabbit cornea. *Cornea*, 2006;25:806-814.
9. COLE N, HUME EB, VIJAY AK *et al.* In vivo performance of melimine as an antimicrobial coating for contact lenses in models of CLARE and CLPU. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:390-395.
10. WILLCOX MD, HUME EB, ALIWARGA Y *et al.* A novel cationic-peptide coating for the prevention of microbial colonization on contact lenses. *J Appl Microbiol*, 2008;105:1817-1825.
11. DUTTA D, COLE N, KUMAR N *et al.* Broad spectrum antimicrobial activity of melimine covalently bound to contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54: 175-182.

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

réalités

Bulletin d'abonnement

Je m'abonne à
réalités Ophthalmologiques

Médecin 1 an : 60 €
 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne 1 an : 50 €
(joindre un justificatif) 2 ans : 70 €

Étranger 1 an : 80 €
(DOM-TOM compris) 2 ans : 120 €

BULLETIN À RETOURNER À :

PERFORMANCES MÉDICALES

91, AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE
75011 PARIS

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

Quoi de neuf en DMLA ?



→ T. DESMETTRE
Centre de rétine médicale,
MARQUETTE-LEZ-LILLE.

En rétine médicale et plus particulièrement dans le domaine de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), l'année 2013 a surtout été marquée par la commercialisation de l'Eylea, son utilisation en routine et le besoin des rétinologues de confronter les résultats des études VIEW avec la réponse des patients qui sont vus au quotidien. La publication des résultats de l'AREDS 2 (*age-related eye disease study*) représentait également un événement attendu, mais le caractère un peu mitigé et complexe des résultats a rendu plus d'un ophtalmologiste perplexe. Du côté de l'imagerie, comme chaque année, les progrès sont réguliers. L'arrivée de l'OCT swept source et l'implication progressive de l'optique adaptative dans les systèmes d'imagerie sont certainement les éléments notables de l'année.

Aspects génétiques

Les aspects génétiques associés à la DMLA sont liés à 3 éléments à la base de la pathogénie de la maladie : l'*inflamma-*

tion, le *stress oxydatif* et le *métabolisme lipidique* (fig. 1). On rappelle que le polymorphisme du **gène du facteur H** du complément (CFH) sur le chromosome 1 est un élément important de susceptibilité de la DMLA (les homozygotes pour l'allèle CFH Y402H ont un risque de DMLA majoré d'environ 4 fois). La **cascade du complément** est impliquée à d'autres niveaux dans la pathogénie de la maladie (variants du C3, du facteur B et du C2). Le **gène ARMS2** (*age-related maculopathy susceptibility* ou LOC387715 A69S) situé sur le chromosome 10 est également fortement associé à la DMLA (les porteurs de l'allèle LOC387715 A69S auraient une majoration du risque de DMLA de 5 à 6 fois lorsqu'ils sont homozygotes). L'association des deux types de variants (CFH Y402H et LOC387715 A69S) serait présente chez plus de 60 % des patients atteints de DMLA. Les homozygotes pour les deux variants ont ainsi un risque relatif de DMLA multiplié par 50. En outre, le **polymorphisme de l'apolipoprotéine E** (ApoE) lié au métabolisme des lipides avait été décrit comme associé à la mala-

die. Plus récemment, d'autres gènes du métabolisme lipidique ont été associés à la DMLA (gènes **LIPC** et **CETP**), ou le **gène SCARB1** qui serait associé à l'élimination du cholestérol et au transport de la lutéine.

Un travail présenté en septembre dernier au congrès Euretina de Hambourg par l'équipe de Rotterdam visait à corrélérer les aspects anatomiques de la DMLA (phénotype) avec le terrain génétique. Les auteurs ont confronté 18 études portant sur 19 gènes de susceptibilité. Il apparaît que, pour les **formes précoces**, les gènes du métabolisme lipidique et les gènes de la voie du complément sont associés aux drusen. Les gènes du collagène sont, eux, associés aux migrations pigmentaires (mais pas aux drusen). Les drusen et les altérations pigmentaires apparaissent donc associés à des facteurs génétiques différents. Pour les **formes tardives**, le polymorphisme du CFH est associé à la fois aux formes atrophiques et exsudatives de la DMLA. Le C3 est plutôt associé aux formes exsuda-

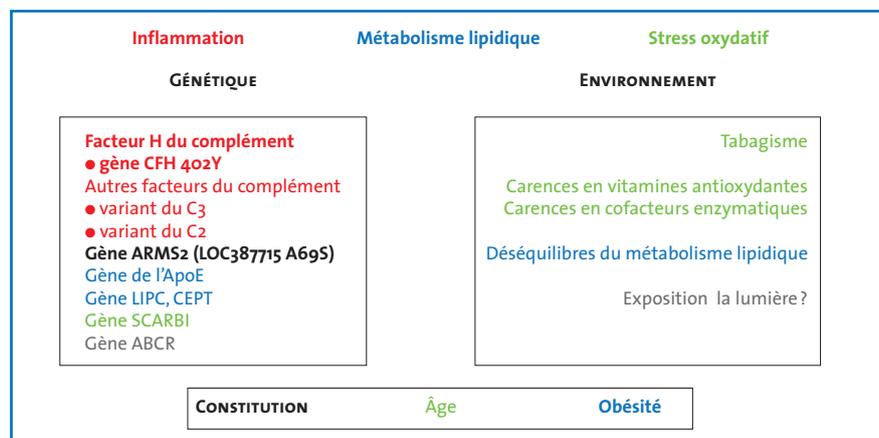


FIG. 1 : Les facteurs de risque génétiques de la DMLA sont intriqués avec les facteurs environnementaux et les facteurs constitutionnels. Pour ces 3 groupes de facteurs, on remarque l'implication de l'inflammation, du stress oxydatif et du métabolisme lipidique, qui sont à la base de la pathogénie de la maladie.

DMLA

tives qu'aux formes atrophiques. Le gène ARMS2 est plutôt associé aux formes exsudatives de la maladie.

Aspect préventifs

1. Micronutrition : les apports de l'AREDS 2

Les résultats de l'étude AREDS 2 étaient attendus depuis plusieurs années. Les conseils diététiques et les prescriptions des compléments vitaminiques étaient depuis 2001 basés sur l'AREDS 1 qui avait montré l'intérêt d'une formulation originale fortement dosée (vitamines antioxydantes, β -carotène et zinc) pour diminuer de 25 % le risque de progression de la DMLA.

Assez rapidement après la publication du rapport 8 de l'AREDS, le β -carotène avait disparu des formulations commercialisées. L'ajout de lutéine, de zéaxanthine et d'acides gras oméga-3 avait été un peu plus récent. Ces modifications des formulations commercialisées manquaient cependant d'éléments de preuve.

De façon schématique, l'étude AREDS 2 visait 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, 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.

Le design de l'étude AREDS 2, un peu complexe, permettait de tester cette hypothèse mais aussi d'évaluer l'intérêt de multiples formulations dérivées. 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 et une forme avancée de DMLA (atrophie ou néovascularisation) 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. Une courbe de Kaplan-Meier représente les

probabilités d'évolution vers une DMLA avancée à 5 ans pour les différents groupes (fig. 2). 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 yeux). Enfin, pour le groupe lutéine + zéaxanthine et DHA + EPA, le risque était de 30 % (472 yeux).

Les auteurs ont conclu que l'ajout de lutéine et de zéaxanthine, de DHA et EPA, ou des deux à la formulation AREDS originale n'a pas réduit davantage le risque de progression vers une DMLA avancée. À l'inverse, **on peut conclure à la validité du remplacement du β -carotène par la lutéine (10 mg) et la zéaxanthine (2 mg) avec un niveau de preuve équivalent à celui de l'AREDS 1.**

Concernant les oméga-3, l'adjonction d'oméga-3 à la formulation AREDS ne permet pas d'apporter un effet protecteur supplémentaire (de 25 %) vis-à-vis de la population étudiée. Si un effet protecteur moindre avait été recherché, l'étude l'aurait peut-être montré, mais aucune information ne peut être retenue. On peut tenter une comparaison des études NAT 2 (*nutritional AMD treatment*) et AREDS 2, qui ont un même ordre de grandeur des effectifs (en raison de la réduction des effectifs de sous-groupes 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 et les méthodes d'évaluation des résultats sont différentes (pour NAT 2, on mesurait l'incorporation des oméga-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.

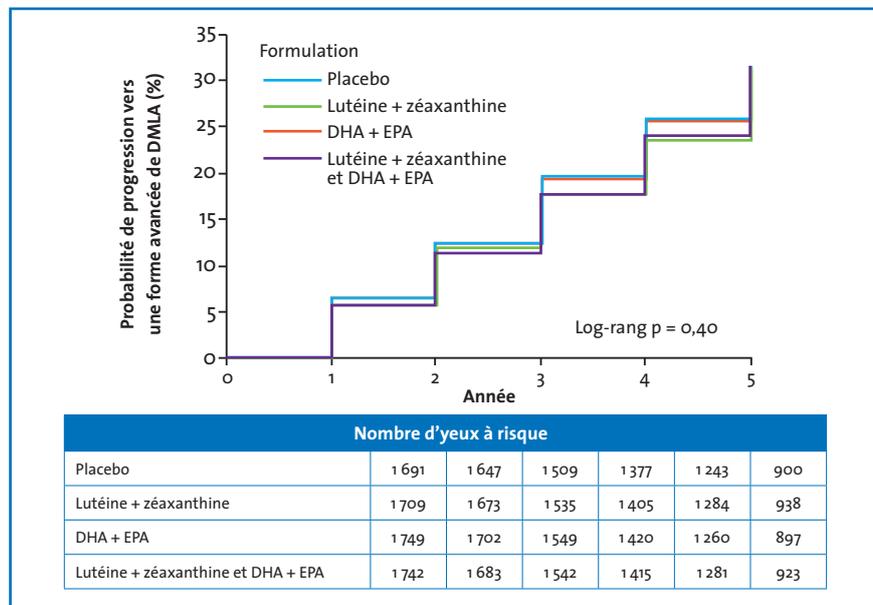


Fig. 2 : AREDS 2 : courbe de Kaplan-Meier montrant le risque de progression vers une forme avancée de DMLA pour les différents groupes étudiés.

En France, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) a considéré que les études réalisées permettaient de modifier les apports nutritionnels conseillés (ANC) et de recommander un apport de DHA + EPA de 500 mg par jour, tout en évitant l'excès d'acides gras oméga-6 [1].

2. Imagerie

Par le nombre des patients, la DMLA est actuellement la première pathologie qui fait l'objet de l'imagerie rétinienne. Pour cette raison, l'OCT reste en 2014 l'examen phare de l'exploration rétinienne. Les coupes rétinienne des appareils en *spectral domain* montrent bien les conséquences des néovaisseaux choroïdiens qui font l'objet des traitements anti-VEGF. La diffusion des appareils d'OCT représente aussi un atout pour de nouveaux développements qui ne concernent pas uniquement les patients atteints de DMLA.

L'OCT **en face** utilise les coupes réalisées lors du mapping maculaire de l'OCT pour reconstruire une *tranche* de rétine. On visualise ainsi la base d'un soulèvement de l'épithélium pigmentaire (EP) avec éventuellement un pédicule nourricier des néovaisseaux, une zone d'ischémie lors d'une occlusion artériolaire rétinienne. Ce mode d'examen prend peu à peu sa place et apparaît actuellement comme complémentaire à l'examen habituel des coupes.

L'OCT **swept source** utilise une source infrarouge à 1 050 nm, invisible pour le patient, et bénéficie de l'amélioration des processeurs informatiques, qui permettent la sommation de nombreuses images et la réalisation de nombreux scans dans l'aire maculaire en un temps réduit (100 000 scans par seconde pour l'appareil Topcon). La lumière infrarouge permet de s'affranchir de l'opacité de l'EP et de réaliser des images précises de la choroïde. L'intérêt de ce mode d'imagerie reste encore à préciser, mais les pathologies mixtes choroïdiennes et

réтиниennes (choriorétinopathie séreuse centrale, anastomoses choroïdiennes) pourraient avoir leur pathogénie redéfinie grâce à cet examen (*fig. 3*).

L'**optique adaptative** permet d'affiner l'imagerie de la rétine. Depuis quelques années, diverses applications se dessinent progressivement, comme la réalisation de cartographie des photorécepteurs

sur un champ restreint, rendue possible grâce à cet outil (*fig. 4*). Certains auteurs ont montré la possibilité de mesurer la densité des cônes maculaires dans les rétinites pigmentaires, de mesurer des anomalies vasculaires aux stades précoces de certaines pathologies. En cas de DMLA, la possibilité d'une imagerie des cellules de l'EP permet de mieux évaluer un pronostic visuel [2].

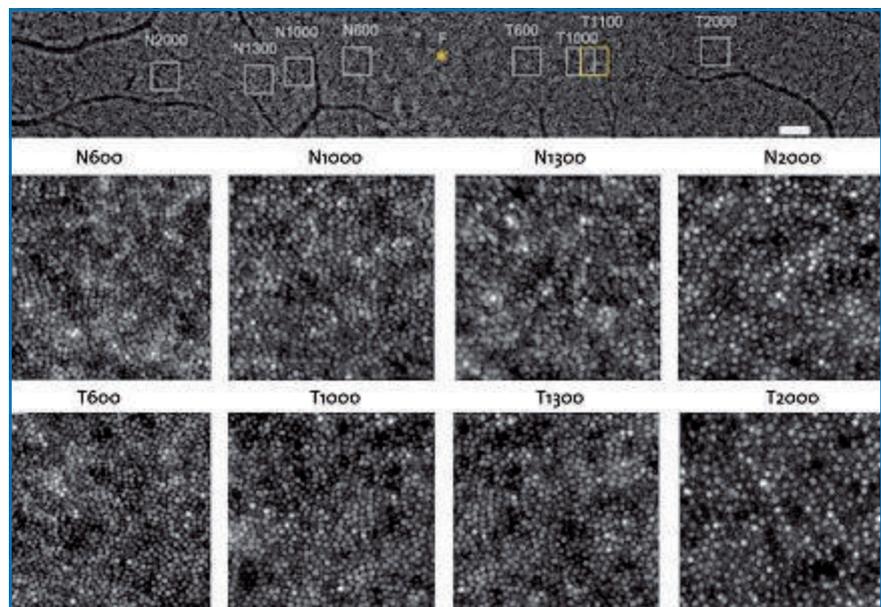


FIG. 3 : Imagerie utilisant l'optique adaptative montrant une diminution de la densité des cônes chez un patient atteint de rétinite pigmentaire (Tojo *et al. Clin Ophthalmol*, 2013;7:203-210).

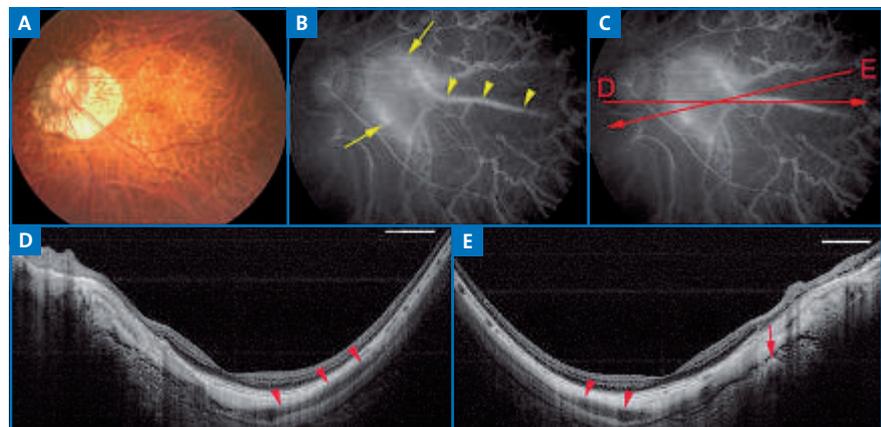


FIG. 4 : Chez un myope fort, les clichés d'angiographie au vert d'indocyanine (B et C) montrent le trajet des artères ciliaires longues postérieures (flèches jaunes). Sur les coupes réalisées en OCT swept source (D et E), les flèches rouges indiquent le trajet de ces artérioles en arrière du stroma choroïdien et en avant de l'épiscière (reproduit d'après Ohno-Matsui *et al. Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:7290-7298).

DMLA

L'angiographie a plus de 50 ans et il ne s'agit pas à proprement parler d'une nouvelle exploration de la rétine. Il apparaît pourtant nécessaire de rappeler l'importance de cet examen. On peut traiter et suivre de façon appropriée un certain nombre de patients atteints de DMLA en utilisant uniquement l'OCT couplée à des photographies du fond d'œil. On ne peut cependant avoir une activité de rétine médicale en se passant complètement d'angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine. L'étude ESSO réalisée par l'équipe de l'hôpital Lariboisière à Paris a montré que, pour la détection des néovaisseaux de la DMLA, le couple OCT et photographies du fond d'œil avait une sensibilité importante de 90 %. Cette sensibilité est cependant augmentée à 97 % lorsqu'on ajoute l'angiographie. L'intérêt de l'angiographie à la fluorescéine semble surtout concerner les néovaisseaux de type occultes, qui peuvent être confondus par exemple avec des dépôts de matériel [3]. Enfin, l'intérêt de l'angiographie au vert d'indocyanine repose toujours essentiellement sur le diagnostic des formes particulières de DMLA (anastomoses choroïdiniennes) et sur le diagnostic précis des vasculopathies polypoïdales choroïdiennes.

Traitements

1. Incidence des cécités légales et anti-VEGF

Des auteurs ont repris les données d'incidence des cécités légales au Danemark, séparant les cécités liées à la DMLA et les cécités liées à d'autres causes [4]. Ils montrent la stabilité des cécités liées à d'autres causes à un niveau d'environ 25 pour 100 000 habitants. En revanche, au cours de la première décennie des années 2000, les auteurs montrent une diminution drastique des cécités liées à la DMLA de 50 à 25 pour 100 000. De façon intéressante, l'inflexion décroissante de la courbe au niveau des années 2005 et 2006 correspond à la commercialisa-

tion du ranibizumab et à l'expansion de l'utilisation du bevacizumab (fig. 5).

2. L'utilisation du ranibizumab en pratique courante

L'étude AURA est une étude rétrospective, observationnelle, multicentrique (105 sites dans 8 pays) qui rend compte de la prise en charge des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA traités par ranibizumab en injection intravitréenne (IVT). Cette étude n'est pas encore publiée. Elle était cependant présentée en septembre dernier au congrès Euretina à Hambourg par le Pr F. Holz.

Les auteurs de l'étude observent d'abord un meilleur gain d'acuité visuelle lorsqu'une phase d'induction (3 IVT sur une durée ≤ 90 jours) a été réalisée. Surtout, ces auteurs montrent que le gain d'acuité visuelle, le nombre d'injections et le nombre de patients suivis déclinent progressivement dans le temps dans presque tous les pays (fig. 6). Les différences observées entre les pays pourraient surtout refléter des différences dans la régularité du suivi et pas obligatoirement dans le nombre annuel des IVT (tableau I). On observe par exemple, entre la France et le Royaume-Uni, une différence importante

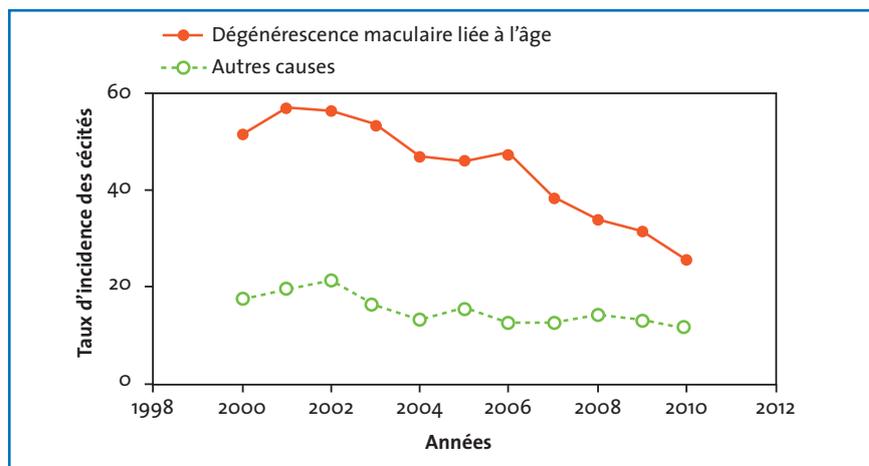


FIG. 5 : Incidence des cécités légales au Danemark. On note après 2006 une réduction de 50 % des cécités en rapport avec la DMLA. Les cécités légales d'autres causes restent en revanche relativement stables.

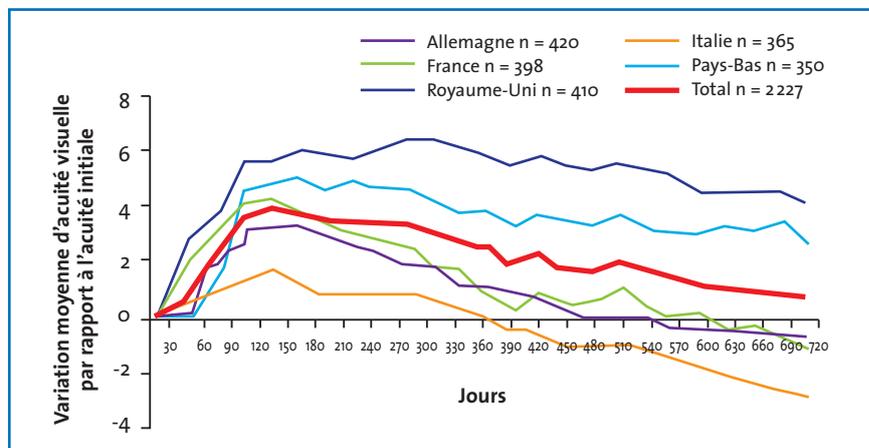


FIG. 6 : Variations moyennes d'acuité visuelle observées dans l'étude AURA lors du suivi des patients traités par ranibizumab dans les différents pays d'Europe. Dans la plupart des pays, l'acuité moyenne (et le nombre des injections) diminue avec le temps.

Paramètres	Allemagne n = 420	France n = 398	Royaume-Uni n = 410	Italie n = 365	Pays-Bas n = 350
Visites à 2 ans	10,8	13,4	18,4	12,3	12,2
Nombre d'IVT à 2 ans	5,6	6,3	9	5,2	8,7
AV à l'inclusion	52,9	56	55	65,5	50,1
Variations de l'AV (90 jours)	3,3	4,1	5,7	1,4	4,6
Variation de l'AV (1 an)	1,1	0,8	6	0	3,8
Variation de l'AV (2 ans)	-0,8	-1,1	4,1	-2,9	2,6

TABLEAU I : Détail des études composant l'étude AURA (d'après F. Holz).

du nombre des visites (13,4 à 2 ans contre 18,4, respectivement) et une différence plus modeste du nombre des IVT (6,3 à 2 ans contre 9). En revanche, l'écart des courbes d'acuité visuelle entre les patients des deux pays est important.

L'étude illustre bien les difficultés associées à une pathologie chronique dont le traitement est contraignant. On peut noter ici l'intérêt d'éviter des contrôles redondants pour mieux orienter les ressources (*i.e.* l'effort des patients, de leur famille, du système de soins et des médecins) vers les traitements. Un éditorial publié récemment dans *JAMA Ophthalmology* illustre de même l'intérêt de réduire le nombre des visites sans diminuer "l'apport de santé" au patient [5]. Cet auteur discute par ailleurs des différents protocoles de retraitement (régime continu, régime PRN et régime *Inject & Extend*).

3. L'avènement de l'Eylea en France

L'aflibercept est commercialisé en France depuis l'été 2013 et le remboursement a été effectif à partir du 25 octobre. D'autres pays tels que les États-Unis, l'Australie, le Japon avaient obtenu une commercialisation précoce dès 2011. Actuellement, l'utilisation aux États-Unis concerne encore en grande partie des patients initialement traités par Lucentis ou Avastin mais ayant une réponse dite sous-optimale au premier anti-VEGF. On parle ainsi de *switch* pour désigner la transition d'un anti-VEGF à l'autre.

Les premiers utilisateurs de l'Eylea aux États-Unis font remarquer que, chez ces patients bénéficiant d'un switch, la réponse anatomique est souvent meilleure que la réponse fonctionnelle. Il s'agit cependant, dans ces cas, de patients ayant déjà eu de nombreux traitements par bevacizumab ou ranibizumab. Chez les patients *naïfs* de traitement, les résultats de l'aflibercept sont conformes à ceux des études VIEW. Enfin, la plupart des utilisateurs signalent l'intérêt particulier de l'aflibercept pour les décollements vasculaires de l'EP (DEP).

Les Américains comme les Australiens signalent l'importance d'un suivi continu avec des contrôles en imagerie réguliers. Même chez des patients ayant déjà eu de nombreuses injections, on observe un fléchissement de l'acuité visuelle si les traitements, et surtout le suivi, sont espacés [6, 7]. Enfin, tous les utilisateurs remarquent pour les patients un certain allègement de la contrainte représentée par les traitements et les contrôles en imagerie.

La situation en France est assez nouvelle compte tenu de la rareté de l'utilisation de l'Avastin. L'avènement de l'aflibercept survient alors que la très grande majorité des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA est ici traitée par ranibizumab. Le suivi de patients naïfs traités par aflibercept représentera une certaine originalité par rapport à la pratique antérieure d'autres pays [8].

Le protocole de l'autorisation de mise sur le marché européenne comporte pour la première année une phase d'induction avec 3 IVT mensuelles suivies de traitements réguliers tous les 2 mois. Les Américains utilisent souvent une variation par rapport au protocole de la Food and Drug Administration (FDA) avec un contrôle 6 semaines après la 3^e IVT et un éventuel retraitement anticipé [6]. Il pourra être intéressant à l'avenir d'évaluer si cette pratique est également réalisée en France.

Actuellement, il faut bien évidemment rester très prudent dans notre discours aux patients, en particulier vis-à-vis d'une éventuelle comparaison de l'effet respectif du ranibizumab et de l'aflibercept. Il semble bien que certains patients répondent davantage à une molécule qu'à une autre et que le choix de la meilleure molécule reste à établir en fonction de la réponse individuelle.

DMLA atrophique

De nombreuses études sont en cours visant à stabiliser les formes atrophiques de la DMLA. L'importance progressivement croissante de ces formes traduit l'incidence croissante des formes purement atrophiques de la maladie mais aussi celle des formes néovasculaires traitées, pour lesquelles les phénomènes d'atrophie sont progressivement majorés. Les travaux de recherche sur la DMLA atrophique visent des composantes diverses de la maladie : **diminution de la perte**

DMLA

des photorécepteurs (neuroprotection), **diminution de la part inflammatoire** (voie du complément) et du **stress oxydatif, interaction avec le cycle visuel.**

Le **lampalizumab** a fait l'objet d'une étude multicentrique de phase II (MAHALO) chez des patients présentant une DMLA atrophique. Il s'agit d'un antifacteur D du complément, injecté en intravitréen. Le facteur D est impliqué dans la voie alterne du complément. Un polymorphisme génétique concernant ce facteur D avec un variant exprimant une hyperactivité a été observé dans la DMLA et en particulier dans l'atrophie géographique. L'étude comportait 4 groupes, dont 2 groupes témoins et 2 groupes traités. Les patients du premier groupe traité bénéficiaient d'IVT de lampalizumab tous les mois. Les patients de l'autre groupe traité bénéficiaient d'IVT tous les 2 mois. Les auteurs ont montré un ralentissement de l'évolution de la maladie chez les patients traités avec, à 18 mois, une réduction de 20,4 % du taux de progression de la taille des plages d'atrophie géographique. Ce résultat est observé dès le 6^e mois de traitement mensuel. L'évaluation de l'efficacité du traitement a été basée sur l'examen de photographies du fond d'œil, de clichés

en autofluorescence et d'angiographies à la fluorescéine. Enfin, aucun effet secondaire important n'a été observé, ni au plan local (pas d'endophthalmie) ni au plan général. Ces résultats font envisager prochainement une étude de phase III.

L'utilisation du **fenretinide** correspond à une autre piste, celle d'un ralentissement de l'activité du cycle visuel. Le fenretinide diminue l'apport du rétinol au niveau de la rétine et de l'EP en bloquant sa protéine de transport sérique, la *retinol-binding protein* (RBP). Le fenretinide (N-(4-hydroxy)rétinamide, 4-HPR) est un dérivé synthétique de la vitamine A qui agit comme un leurre vis-à-vis de la RBP. Le rétinol intervient dans le cycle de la vision et, parmi ses métabolites, l'A2E (N-rétinylidène-N-rétinyléthanolamine), le principal composant de la lipofuscine de l'EP, a de nombreuses propriétés toxiques qui peuvent en faire un élément de la pathogénie de l'affection. Dans une étude de phase II, les auteurs ont testé l'efficacité du fenretinide (100 et 300 mg par jour, par voie orale) pour ralentir l'extension des lésions chez les patients atteints d'atrophie géographique [9]. Il s'agissait d'un essai prospectif en double insu avec groupe placebo. L'étude a inclus 246 patients sur 30 sites cliniques aux États-Unis. Les

auteurs montrent que l'administration orale de fenretinide induisait une réduction réversible et dose-dépendante des taux sériques de complexes RBP-rétinol chez les patients traités. Cette réduction des taux sériques était associée à une tendance à la diminution de l'extension des plages d'atrophie. Le fenretinide a été utilisé dans diverses pathologies au cours des 25 dernières années (polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, divers cancers). Bien que la molécule ait eu une efficacité limitée dans ces pathologies, son innocuité et sa bonne tolérance sont considérées comme démontrées. Un effet secondaire observé dans tous les essais cliniques est une adaptation retardée à l'obscurité (héméralopie) en rapport avec les niveaux réduits de rétinol dans le cycle de la vision.

Le simple ralentissement de l'évolution de la maladie, qui est le critère d'évaluation de ces études de phase II, peut paraître peu ambitieux. On peut cependant considérer que, chez des patients ayant une DMLA atrophique, un traitement permettant de maintenir une épargne centrale pendant quelques années aurait un retentissement fonctionnel finalement important sur le quotidien (**fig. 7**).

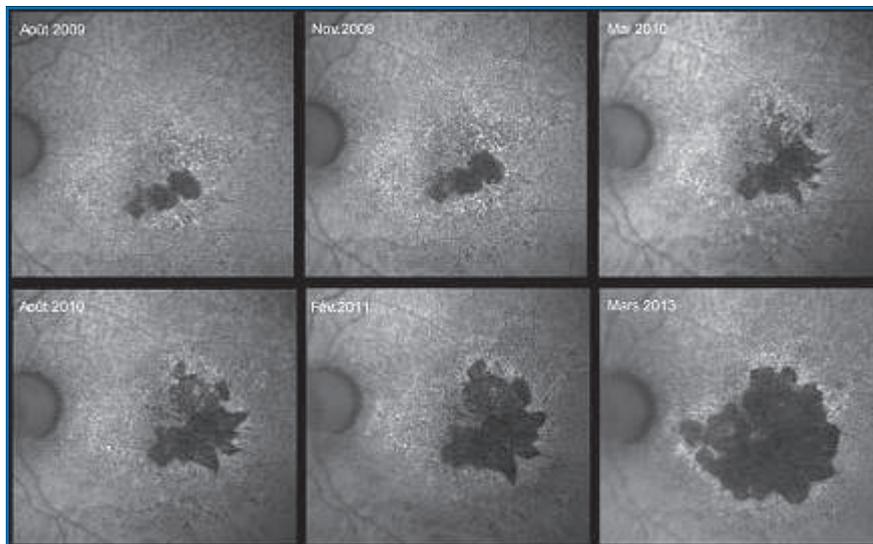


Fig. 7 : Évolution sur 4 ans d'une plage d'atrophie dans le cadre d'une DMLA (clichés TD).

Perspectives

1. Anti-PDGF

Les anti-PDGF (anti-*platelet-derived growth factor*) permettent schématiquement de cibler les péricytes des néovaisseaux choroïdiens. L'utilisation d'un anti-PDGF seul permet de faire régresser des néovaisseaux choroïdiens, mais l'utilisation conjointe de ce type d'anticorps avec un anti-VEGF apporte un effet synergique permettant de faire involuer des néovaisseaux choroïdiens relativement anciens qui ne régressent pas sous anti-VEGF seul [10]. Une étude de phase II a récemment eu des conclusions favorables, ce qui permet d'envisa-

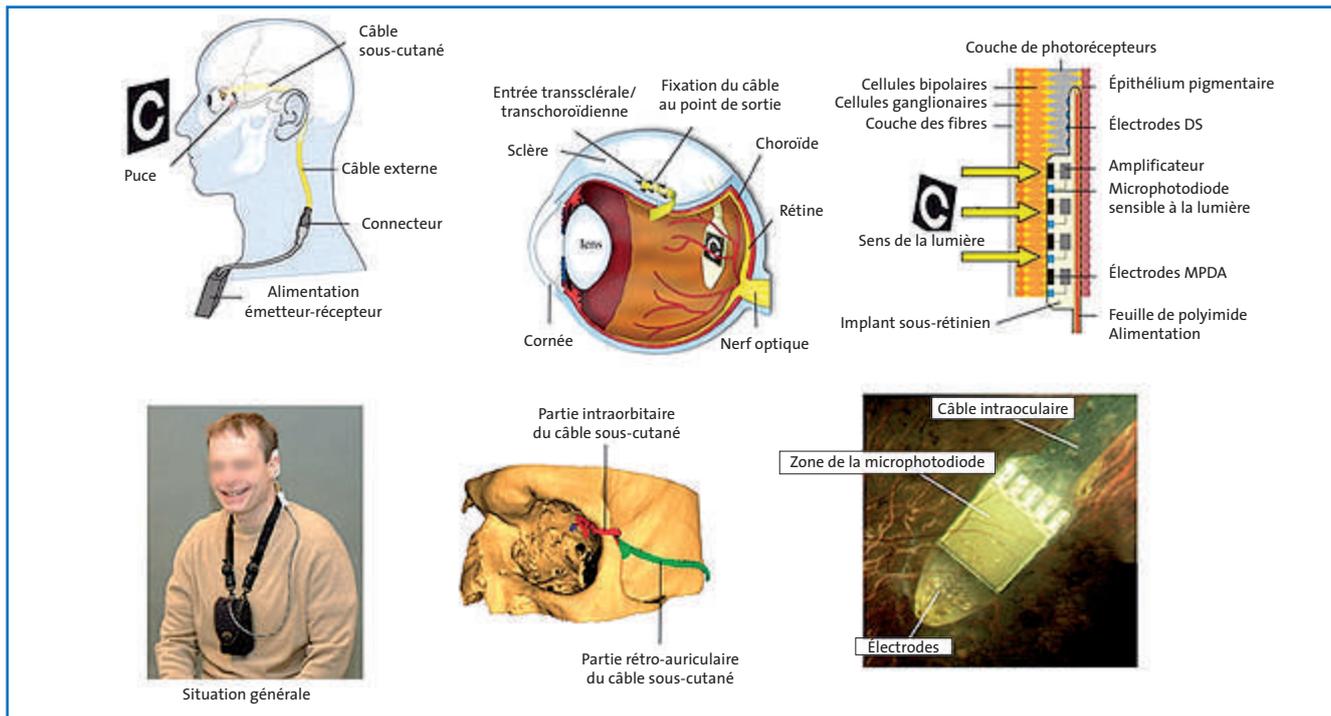


Fig. 8 : Schématisation du système Alpha IMS (d'après <http://www.medgadget.com/2013/07/alpha-ims-vision-restoring-wireless-retinal-implant-now-cleared-in-europe-video.html> [page consultée le 26 mars 2014]).

ger une étude de phase III. L'avenir dira bien sûr si le produit testé (Fovista) rejoint ces promesses.

2. Prothèses rétiniennes

Les implants de rétine artificielle représentent une voie originale de restauration d'une fonction visuelle chez des patients parvenus aux stades tardifs de dégénérescence rétinienne. Les premiers candidats sont bien sûr les patients atteints de rétinopathie pigmentaire parce qu'elles peuvent conduire à une cécité complète. Les patients atteints de DMLA gardent, pour la plus grande majorité, un champ de vision paracentral permettant de garder une certaine autonomie, éventuellement optimisée par des séances de réadaptation basse vision. Nos patients sont cependant très à l'écoute des informations concernant les implants de rétine artificielle, d'autant que ces informations sont rapidement relayées par tous les réseaux d'information.

Une étude récente montre que les réseaux d'information décrivent les implants rétiniens en termes plus enthousiastes que ceux des revues à comité de lecture [11]. Les journaux d'information grand public tendent cependant à une certaine fiabilité et à moins d'émotion. Les journaux télévisés ou radiophoniques sont analysés comme moins fiables que les journaux d'information sur papier. Enfin, d'après l'analyse de cet auteur, les informations relevées sur Internet sont les moins fiables et les moins vérifiées. L'impact psychologique de toutes ces informations est néanmoins important. Ces informations majorent les attentes des patients et de leur entourage. L'approbation de la FDA de l'implant rétinien Argus II en février 2013 a, par exemple, été relayée par de nombreux médias [12].

Cinq types principaux de prothèses rétiniennes sont actuellement à l'étude : l'Argus II, le projet *Boston Retinal*

Implant, l'Epi-Ret 3, le projet *Intelligent Medical Implants (IMI)* et le système *Alpha IMS (Retina Implant AG)*. L'Argus II est aujourd'hui le seul dispositif ayant un agrément FDA. L'Argus II et l'Alpha IMS ont tous les deux un marquage CE pour des implantations dans la communauté européenne. Tous les autres systèmes sont au stade d'essais cliniques, sauf le *Boston Retinal Implant* qui est au stade d'études animales.

La qualité de la restauration visuelle est théoriquement surtout corrélée au nombre d'électrodes. Le *Boston Retinal Implant* arrive en tête avec 100 électrodes, suivi par l'Argus II avec 60 électrodes permettant une acuité visuelle de 20/1 262. Au lieu d'une caméra externe, le système Alpha IMS utilise une photodiode dépendant des mouvements oculaires et peut apporter une acuité jusqu'à 20/546 (*fig. 8*).

Une étude a récemment montré qu'en réalisant un comparatif de ces 5 types

DMLA

de systèmes l'Alpha IMS semble être le meilleur candidat pour un succès à long terme [11].

Conclusion

La médiatisation importante des nouveautés en médecine, même dans un domaine spécialisé comme celui de la rétine médicale, est maintenant devenue habituelle. Cette médiatisation nous pousse à une mise à jour régulière. Le recul apporté par notre expérience permet de relativiser ces nouveautés sans altérer l'espoir de nos patients. Le temps fera le tri nécessaire parmi toutes ces données nouvelles pour garder les éléments les plus utiles.

Bibliographie

1. *Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras: Rapport d'expertise collective*. Agence nationale

de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, 2011. Disponible sur <http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/NUT2006sa0359Ra.pdf> [page consultée le 26 mars 2014].

- ROSSI EA, RANGEL-FONSECA P, PARKINS K *et al*. *In vivo* imaging of retinal pigment epithelium cells in age related macular degeneration. *Biomed Opt Express*, 2013;4:2527-2539.
- GUALINO V. Optical coherence tomography, fluorescein angiography and diagnosis of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, (sommis) 2014.
- BLOCH SB, LARSEN M, MUNCH IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol*, 2012;153:209-213.
- HAN DP. Age-related macular degeneration, anti-VEGF therapy, and ophthalmic imaging: is there a best practice? *JAMA Ophthalmol*, 2013;131:1124-1126.
- HEIER JS. Neovascular age-related macular degeneration: individualizing therapy in the era of anti-angiogenic treatments. *Ophthalmology*, 2013;120:S23-25.
- HEIER JS, BROWN DM, CHONG V *et al*. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012;119:2537-2548.

- BROWNING DJ, KAISER PK, ROSENFELD PJ *et al*. Aflibercept for age-related macular degeneration: a game-changer or quiet addition? *Am J Ophthalmol*, 2012;154:222-226.
- MATA NL, LICHTER JB, VOGEL R *et al*. Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina*, 2013;33:498-507.
- DONG A, SEIDEL C, SNELL D *et al*. Antagonism of PDGF-BB suppresses subretinal neovascularization and enhances the effects of blocking VEGF-A. *Angiogenesis*, 2013. [Epub ahead of print]
- CHUANG AT, CHEN AJ, CHAN JJ *et al*. Retinal implants: analysis of the news media perspective. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:119-120.
- Business Wire. *Second Sight annonce les premières implantations commerciales du système Argus® II de prothèse rétinienne aux États-Unis*. 29 janvier 2014. Disponible sur <http://www.bfmtv.com/economie/second-sight-annonce-premieres-implantations-commerciales-argus-ii-prothese-retinienne-aux-etats-unis-698036.html> [page consultée le 26 mars 2014].

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

Lucentis 10 mg/ml Solution injectable (ranibizumab) DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques Lucentis est indiqué chez les adultes dans : • Le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). • Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD). • Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). • Le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF). **Posologie et mode d'administration*** Doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes (IVT). **Posologie dans le traitement de la DMLA néovasculaire** : dose recommandée : 0,5 mg (0,05 ml). Le traitement sera administré 1 fois / mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de 3 évaluations mensuelles consécutives effectuées au cours du traitement. Par la suite, contrôler l'acuité visuelle 1 fois / mois. Si nouvelle baisse de l'acuité visuelle due à la DMLA néovasculaire, réinstaurer le traitement. Réaliser des injections mensuelles jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit à nouveau stable lors de 3 évaluations mensuelles consécutives. L'intervalle entre 2 doses pas ne doit pas être inférieur à 1 mois. **Posologie dans le traitement de la baisse visuelle due à l'OMD ou à l'œdème maculaire (OM) secondaire à l'occlusion veineuse rétinienne (OVR)** : dose recommandée : 0,5 mg (0,05 ml). Le traitement sera administré 1 fois / mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de 3 évaluations mensuelles consécutives effectuées au cours du traitement. Si pas d'amélioration d'acuité visuelle à l'issue d'une 1^{ère} série de 3 injections, la poursuite du traitement n'est pas recommandée. Par la suite, contrôler l'acuité visuelle 1 fois / mois. Si nouvelle baisse de l'acuité visuelle due à l'OMD ou à l'OM secondaire à l'OVR, réinstaurer le traitement. Réaliser des injections mensuelles jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit à nouveau stable lors de 3 évaluations mensuelles consécutives. L'intervalle entre 2 doses pas ne doit pas être inférieur à 1 mois. **Lucentis et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR** : cf. RCP complet. **Posologie dans le traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à une MF** Le traitement sera initié avec une injection unique. Si au cours d'un contrôle, des signes d'activité de la maladie sont constatés, comme par exemple diminution de l'acuité visuelle et/ou des signes d'activité de la lésion, il est recommandé de re-traiter. La surveillance de l'activité de la maladie peut comprendre un examen clinique, une tomographie à cohérence optique (OCT) ou une angiographie à la fluorescéine (AF). Surveillance recommandée tous les mois au cours des deux 1^{er} mois de traitement et au moins 1 fois tous les 3 mois par la suite au cours de la 1^{ère} année. Après la première année, la fréquence des contrôles doit être déterminée par l'ophtalmologue traitant. L'intervalle entre 2 doses ne doit pas être inférieur à 1 mois. **Lucentis et thérapie photodynamique par Visudyne dans la NVC secondaire à une MF** Il n'existe pas de données concernant l'administration concomitante de Lucentis et de Visudyne. **Populations particulières** **Insuffisance hépatique** : aucune précaution particulière. **Insuffisance rénale** : aucune adaptation de dose. **Patients âgés** : aucune adaptation de dose, expérience limitée en cas d'OMD chez les patients > 75 ans. **Population pédiatrique** : pas de données disponibles. **Mode d'administration** : cf. RCP complet. **Contre-indications** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Patients présentant une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée. Patients présentant une inflammation intraoculaire active sévère. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*** Réactions liées aux injections intravitréennes ; Élévations de la pression intraoculaire ; Traitement bilatéral ; Immunogénicité ; Utilisation simultanée avec d'autres médicaments anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) ; Interruption du traitement par Lucentis ; Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien ; Décollement rhéomatogène de la rétine ou trous maculaires ; Populations chez lesquelles les données sont limitées ; Effets systémiques suite à une utilisation intravitréenne ; Antécédents d'OVR, forme ischémique d'OBVR ou d'OVCR : cf. RCP complet. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*** ; Fécondité, grossesse et allaitement* ; Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines* : cf. RCP complet. **Effets indésirables*** **Résumé du profil de tolérance** : La majorité des effets indésirables sont liés à la procédure d'injection intravitréenne. Effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés : douleurs oculaires, hyperhémies oculaires, augmentations de la pression intraoculaire, hyalites, décollements du vitré, hémorragies rétinienne, troubles visuels, corps flottants vitreux, hémorragies conjonctivales, irritations oculaires, sensations de corps étranger dans l'œil, sécrétions lacrymales accrues, blépharites, sécheresses oculaires et des prurits oculaires. Effets indésirables non oculaires les plus fréquents : céphalées, rhino-pharyngites et arthralgies. Effets indésirables moins fréquents mais plus graves comprennent : endophtalmies, cécités, décollements de la rétine, déchirures rétinienne et cataractes traumatiques iatrogènes. Les patients doivent être informés des symptômes de ces effets indésirables potentiels et doivent être alertés sur le fait qu'ils doivent informer leur médecin s'ils développent des signes tels que des douleurs oculaires ou une gêne accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision trouble ou diminuée, une augmentation du nombre de petites taches dans leur champ visuel ou une augmentation de la sensibilité à la lumière. **Effets indésirables observés dans les études cliniques** : cf. RCP complet. **Effets indésirables liés à la classe** : cf. RCP complet. **La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance www.ansm.sante.fr. **Surdosage*** : cf. RCP complet. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES*** Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, médicament contre la néovascularisation, code ATC : S01LA04. **Liste I** Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. **Lucentis 10 mg/ml** : EU/1/06/374/001 (2007, révisée 4.07.2013) ; CIP : 34009 378 101,5 g – boîte de 1. Prix : 895,57 €. Remboursement Séc. Soc. 100 % selon la procédure des médicaments d'exception.**

Prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique :

- Traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.
- Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.
- Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).

Aggré collect. Non remboursé et non agréé aux collectivités à la date de juillet 2013 (demande d'admission à l'étude) dans l'indication : « traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF) ». **TITULAIRE DE LAutorisation de mise sur le marché** Novartis Europharm Limited Royaume-Uni Représentant local : **Novartis Pharma S.A.S** 2 et 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Tél : 01.55.47.60.00 Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00 icm.phfr@novartis.com **FM10078-17**
*Pour une information complète, consulter le texte intégral du résumé des caractéristiques du produit, soit sur le site internet <http://www.eur.europa.eu> si disponible, soit sur demande auprès du laboratoire.

Lucentis[®], efficacité démontrée dans 4 indications ⁽¹⁾



Lucentis[®] est indiqué chez les adultes dans : ⁽¹⁾

DMLA

Le traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Myopie forte

NOUVELLE INDICATION

Le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF). *Non remboursable et non agréée aux collectivités à la date de octobre 2013 (demande d'admission à l'étude)*

OMD

Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD)*

OVR

Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)



Lucentis[®] est un médicament d'exception : la prescription doit être accompagnée d'une ordonnance de médicament d'exception et ne peut avoir lieu que dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

OVR : place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique (Avis de CT 21/11/2012) : Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écartier les formes ischémiques qui ne sont pas des indications de Lucentis[®]. L'évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique étant possible sous traitement, il est recommandé de la surveiller.

***Indication prise en charge chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée⁽²⁾**

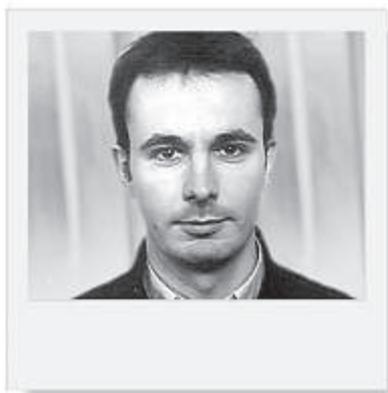
OMD : place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique (Avis de CT 21/11/2012) :

En l'absence de données à long terme sur l'utilisation du ranibizumab en monothérapie et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, le traitement par photocoagulation au laser reste le traitement de référence.

Le ranibizumab est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula. Le traitement par ranibizumab doit être instauré lorsque l'acuité visuelle devient inférieure ou égale à 5/10, tel que cela est pratiqué pour la photocoagulation au laser, et uniquement si la prise en charge du diabète a été optimisée.

En l'absence de données spécifiques, Lucentis[®] n'est pas recommandé dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focales et diffuses. La place du ranibizumab reste à préciser en cas d'œdème maculaire diabétique à composantes focale et diffuse.

Quoi de neuf dans les pathologies cornéennes ?



→ P. FOURNIÉ

Centre de référence national du kératocône, hôpital Purpan, TOULOUSE.

Une nouvelle couche cornéenne ?

Difficile de ne pas débiter par la nouvelle couche cornéenne décrite par Harinder Dua et son équipe [1]. Cette couche de Dua, postérieure, est adjacente à la membrane de Descemet. Acellulaire, elle est constituée de lamelles de collagène de type 1 désorganisées d'une épaisseur de 6 à 15 μm .

Elle a été mise en évidence expérimentalement par injection d'air sous pression dans le stroma cornéen de boutons cornéoscléraux humains. Un plan de clivage postérieur était obtenu, à l'image de la *big bubble* des greffes lamellaires antérieures profondes. Les bulles entre la couche de Dua et le stroma postérieur

se développent du centre vers la périphérie, avec un diamètre total de 7 à 8,5 mm, et explosent pour une pression exercée de 700 mmHg (fig. 1A). La bulle reste intacte après pelage de la membrane de Descemet. Les bulles entre la couche de Dua et la couche de Dua se développent de la périphérie vers le centre. Elles sont de plus grand diamètre, jusqu'à 10,5 mm et explosent pour une pression moindre de 300 mmHg (fig. 1B). La bulle se collabre lors du pelage de la membrane de Descemet.

La couche de Dua explique élégamment ce que l'on observe dans la chirurgie cornéenne postérieure. Dans la greffe lamellaire antérieure profonde, le clivage est le plus souvent obtenu dans ce plan de Dua. Cela peut expliquer pourquoi certaines bulles s'étendent jusqu'à la périphérie, d'autres pas. Le plan postérieur est également plus résistant si le clivage se produit entre la couche de Dua et le stroma postérieur. De la

même façon, dans la greffe endothéliale DMEK (*Descemet membrane endothelial keratoplasty*), la lamelle postérieure à greffer sera plus épaisse et donc s'enroulera moins sur elle-même, avec une plus grande facilité de manipulation. La couche de Dua pourrait également jouer un rôle, à explorer, dans la pathologie cornéenne postérieure : hydrops cornéen, descémétocèle, dystrophies pré-descémétiques.

L'existence même de cette couche de Dua reste cependant controversée. Elle est difficile à disséquer et d'épaisseur variable. Les tissus cornéens sur lesquels ont été réalisées les expérimentations ne provenaient que de donneurs âgés de 53 à 94 ans [1]. L'expérience clinique des greffes lamellaires profondes chez de jeunes patients porteurs de kératocône tend cependant à confirmer la présence de la couche de Dua chez de jeunes adultes. Sa caractérisation chez l'enfant reste à démontrer.

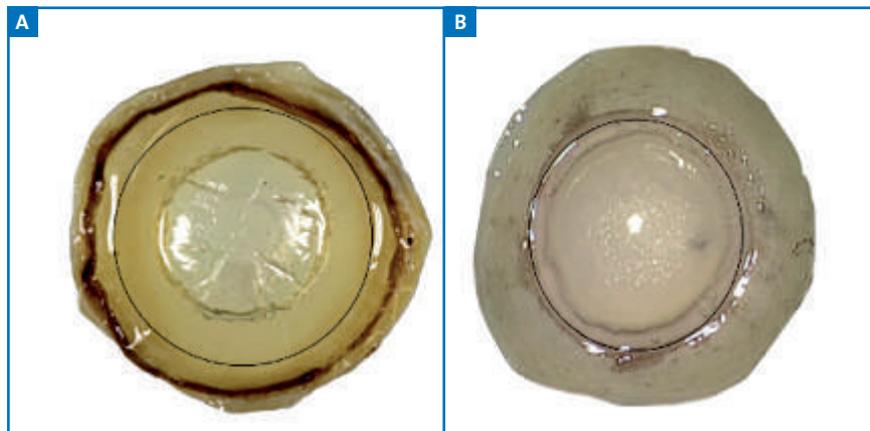


FIG. 1A : Clivage entre la couche de Dua et le stroma postérieur. Bulle de petit diamètre, épaisse et résistante. B : Clivage entre la membrane de Descemet et la couche de Dua. Bulle de grand diamètre, fine et fragile. (D'après Dua et al. *Ophthalmology*, 2013)

Endothélium cornéen

1. Perspectives de thérapie médicale ?

Les protéines effectrices ROCK de protéines Rho GTPases joueraient un rôle dans la signalisation intracellulaire et notamment l'organisation du cytosquelette d'actine, la migration, l'apoptose et la prolifération cellulaire. Un inhibiteur ROCK (Y-27632) utilisé *in vitro* et *ex vivo* sur des cornées humaines conservées en organoculture a démontré au niveau endothélial des propriétés d'amélioration de l'adhérence cellulaire et de la cicatrisation, sans induction de prolifération, mais qui, en l'absence de toxicité, offrent des perspectives thérapeutiques [2]. De façon concomitante est parue une publication

de l'équipe de Kinoshita appliquant cette propriété de l'inhibiteur ROCK chez des primates et en application clinique humaine sur 8 cornées de patients [3, 4]. Une cryoapplication transcornéenne, toxique pour l'endothélium cornéen, était appliquée, puis l'inhibiteur était instillé sous forme de collyre. Une amélioration de la cicatrisation endothéliale était observée chez le primate. Dans la série clinique de 8 yeux, était rapportée une amélioration de l'œdème cornéen, avec une meilleure réponse dans les cas de décompensation par dystrophie endothéliale de Fuchs par comparaison aux cas de kératopathie bulleuse. Il s'agit de la première série clinique utilisant un agent pharmaceutique dans cette indication qui montre un certain effet thérapeutique prometteur,

à confirmer, et dont les mécanismes d'action restent également à explorer.

2. Techniques chirurgicales de greffe endothéliale DMEK

La DMEK qui permet un remplacement sélectif des couches endothélio-desquamées ou *endothélio-desquamées* reste peu répandue en raison, d'une part, du risque de perte de tissus cornéens lors de la préparation du greffon, puis de difficultés chirurgicales. Des variantes de la technique initiale pour essayer de faciliter le geste opératoire et sa reproductibilité ont été publiées. Güell rapporte une technique d'infusion bimanuelle pour le déploiement et le positionnement du greffon dans l'œil [5]. Muraine rapporte une technique de préparation du greffon où

CORONET En exclusivité chez **Sanotek**
nouvelle gamme pour greffe de cornée



CORONET, des lames d'une qualité exceptionnelle...



Punch à aspiration



Chambre artificielle



Trepan à aspiration



Greffe endothéliale
EndoGlide ultra-mince

Sanotek
UN REGARD D'AVANCE SUR L'OPHTALMOLOGIE

118, rue de Chevilly • 94240 L'Hay-les-Roses • 161 : 09.54.180.305
fax : 01.46.865.224 • mail : info@sanotek.com • web : www.sanotek.com

SFO Stand F16
Hall PASSY

PATHOLOGIES CORNÉENNES

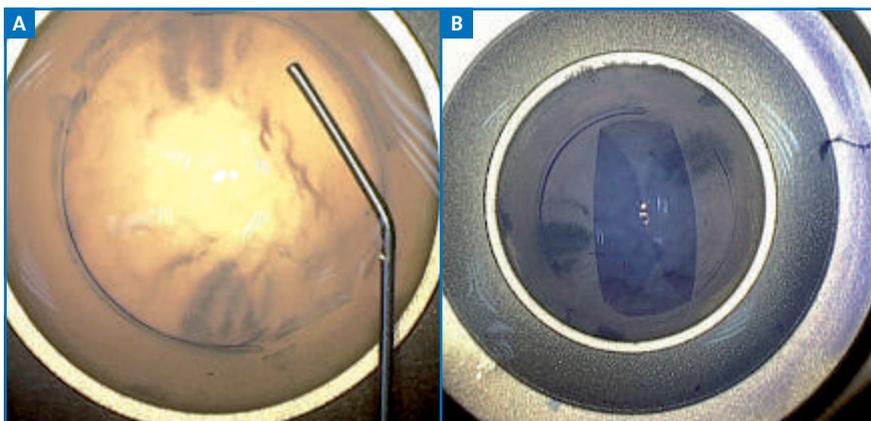


FIG. 2A: Clivage d'un plan profond descemetique à l'aide d'une hydrodissection douce de proche en proche jusqu'aux berges d'une trépanation incomplète. La face endothéliale du greffon est orientée vers le haut. **B:** Greffon endothélio-descemetique coloré et enroulé avec l'endothélium à l'intérieur. (Clichés Marc Muraine)

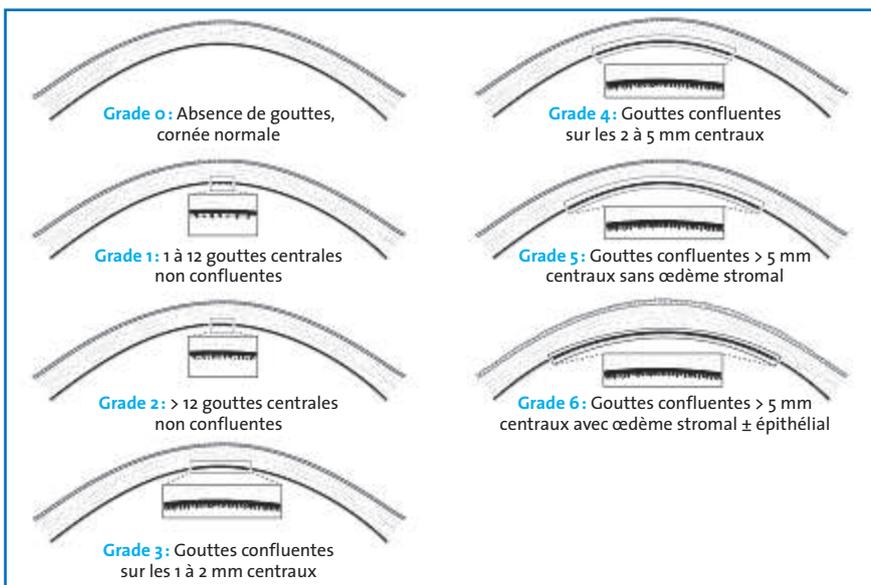


FIG. 3: Nouvelle classification de la dystrophie endothéliale de Fuchs selon le groupe multicentrique d'étude de la dystrophie endothéliale de Fuchs. Elle repose sur le nombre, la confluence et l'étendue des gouttes. Les grades 1 à 3 sont considérés comme intermédiaires, les grades 4 à 6 comme sévères. (D'après Louttit *et al. Cornea*, 2012)

PKE simple	Chirurgie combinée (greffe endothéliale)
Absence de flou visuel matinal	Flou visuel matinal
Gouttes <i>intermédiaires</i> (grades 1 à 3 de la fig. 3)	Gouttes <i>sévères</i> (grades 4 à 6 de la fig. 3)
Absence d'œdème cornéen	Œdème cornéen stromal mais également épithélial
Dureté du noyau et profondeur de chambre antérieure <i>convenables</i>	Augmentation documentée de la pachymétrie

TABLEAU I: Éléments cliniques orientant vers une chirurgie de la cataracte seule ou combinée à une greffe de cornée.

ce dernier est inversé sur une chambre antérieure artificielle, endothélium vers le haut, trépané, avec clivage d'un plan profond de proche en proche par une hydrodissection douce (**fig. 2A**) [6]. Cette dissection permet surtout d'éviter un enroulement du greffon endothélium vers l'extérieur, ce qui modifie la technique de déploiement intraoculaire avec un greffon enroulé *dans le bon sens* (**fig. 2B**).

3. Quand opérer de la cataracte une dystrophie endothéliale de Fuchs ?

Le groupe d'étude multicentrique de la dystrophie endothéliale de Fuchs a publié récemment une nouvelle classification de cette dystrophie basée sur les caractéristiques des gouttes cornéennes (**fig. 3**) [7]. La décision chirurgicale repose sur un faisceau d'arguments : flou visuel matinal, gouttes, œdème cornéen et pachymétrie (**tableau I**).

Si une indication de chirurgie de cataracte simple est portée, il faudra toujours préalablement prévenir le patient du risque de décompensation œdémateuse cornéenne et d'un possible recours à une greffe de cornée.

Le tabagisme est également associé à un risque accru d'aggravation d'une dystrophie endothéliale de Fuchs [8]. Le mécanisme d'action, mal connu, pourrait faire intervenir le stress oxydatif.

Kératocône

1. Rôle diagnostique et thérapeutique de l'épithélium cornéen

L'épaisseur épithéliale pourrait jouer un rôle dans le diagnostic précoce d'un kératocône. Par son effet de surfacage, l'épithélium cornéen essaie de régulariser la surface cornéenne en s'épaississant sur les zones plates de stroma et inversement, en s'amincissant sur

les zones ectatiques. Il pourrait ainsi masquer une ectasie débutante en s'amincissant en regard de l'apex d'un kératocône débutant. Les variations d'épaisseur épithéliale semblent plus sensibles que les variations d'épaisseur stromale pour dépister un kératocône infraclinique (**fig. 4**) [9]. Ces variations d'épaisseur épithéliale sont également importantes à prendre en compte en thérapeutique, dans les traitements Excimer de surface guidés par la topographie notamment. La topographie considère la surface épithéliale comme la référence à régulariser alors qu'elle devrait au mieux considérer la surface de la couche de Bowman sans l'effet masque épithélial.

2. Cross-linking(s) du collagène cornéen

Le concept de *cross-linking* du collagène cornéen a prouvé son efficacité pour stabiliser un kératocône évolutif. L'étude australienne randomisée *cross-linking* standard contre groupe contrôle vient de publier ses résultats à 3 ans sur 100 yeux [10]. Le Kmax augmente de $1,20 \pm 0,28D$, $1,70 \pm 0,36D$ et $1,75 \pm 0,38D$ à 12, 24 et 36 mois dans le groupe contrôle, contre une diminution respectivement de $-0,72 \pm 0,15D$, $-0,96 \pm 0,16D$ et $-1,03 \pm 0,19D$ dans le groupe traité. La technique du *cross-linking*, en revanche, évolue avec pour objectif de s'affranchir de la désépithélialisation, source de possibles, rares, complications : douleur, haze, infection, nécrose (**fig. 5**). Deux approches sont en cours d'évaluation : la première en modifiant la galénique de la riboflavine pour faciliter sa diffusion à travers la barrière épithéliale, la deuxième en utilisant l'iontophorèse, procédé qui consiste à faire diffuser une molécule électriquement chargée à travers un tissu à l'aide d'un fin courant électrique (**fig. 6**). Différentes séries cliniques sont en cours pour évaluer ces approches mais nécessitent un recul plus important pour conclure sur leur efficacité.

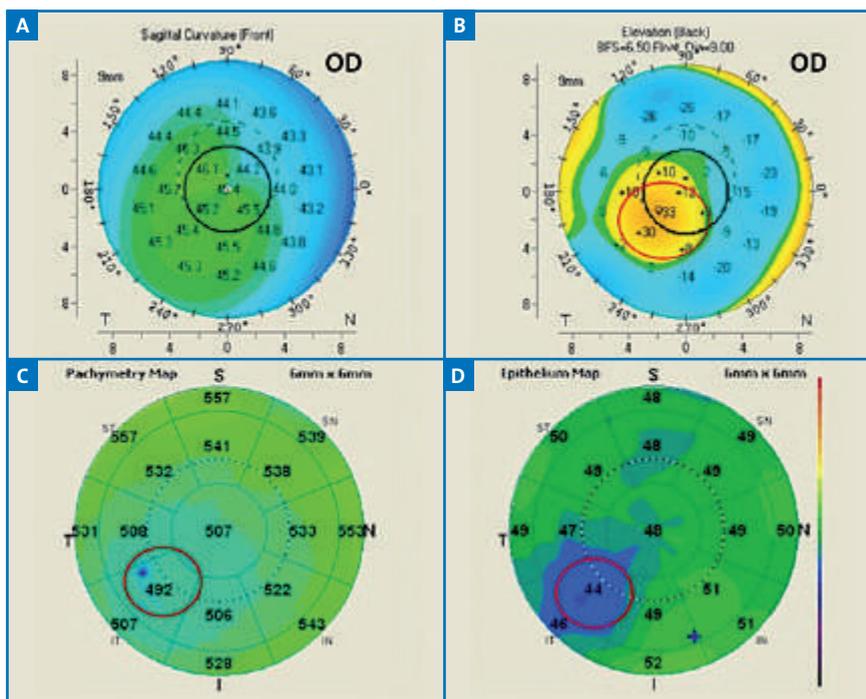


FIG. 4 : Amincissement épithélial en regard de l'apex du cône avec une déformation minimale sur la carte sagittale (A), plus marquée en élévation postérieure (B) avec un amincissement global pachymétrique (C) et un amincissement épithélial significatif (D) essayant de compenser l'ectasie dans le but de conserver une surface cornéenne la plus régulière possible. Cet amincissement épithélial pourrait être un signe précoce en cas d'ectasie débutante ou de kératocône fruste.

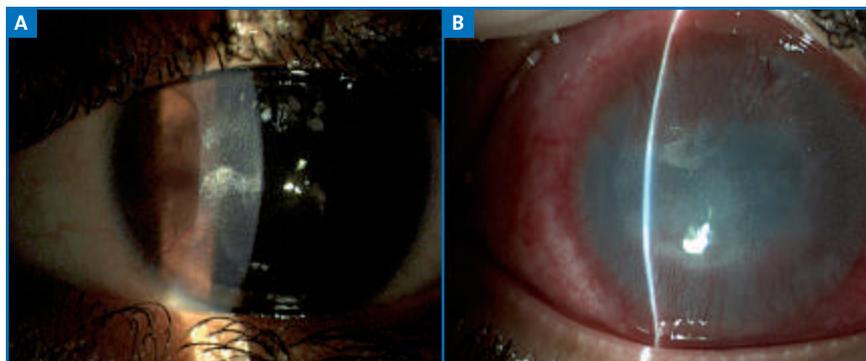


FIG. 5 : Complications de *cross-linking* avec désépithélialisation. **A :** Séquelle infectieuse avec opacité, néovascularisation et kératopathie lipidique. **B :** Séquelle de nécrose aseptique avec opacification et néovascularisation. Les complications du *cross-linking*, si elles sont très rares, peuvent avoir des conséquences engageant le pronostic fonctionnel voire anatomique cornéen.

Bibliographie

1. DUA HS, FARAJ LA, SAID DG *et al.* Human corneal anatomy redefined. A novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*, 2013;120:1778-1785.
2. PIPARELLI A, ARSENJEVIC Y, THURET G *et al.* ROCK inhibitor enhances adhesion and wound healing of human corneal endothelial cells. *PLoS One*, 2013;8:e62095.
3. OKUMURA N, KOIZUMI N, KAY EP *et al.* The ROCK inhibitor eye drop accelerates corneal endothelium wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:2493-2502.
4. KOIZUMI N, OKUMURA N, UENO M *et al.* Rho-associated kinase inhibitor eye drop treatment as a possible medical treatment for Fuchs corneal dystrophy. *Cornea*, 2013;32:1167-1170.
5. GÜELL JL, MORRAL M, GRIS O *et al.* Bimanual technique for insertion and positioning of

PATHOLOGIES CORNÉENNES

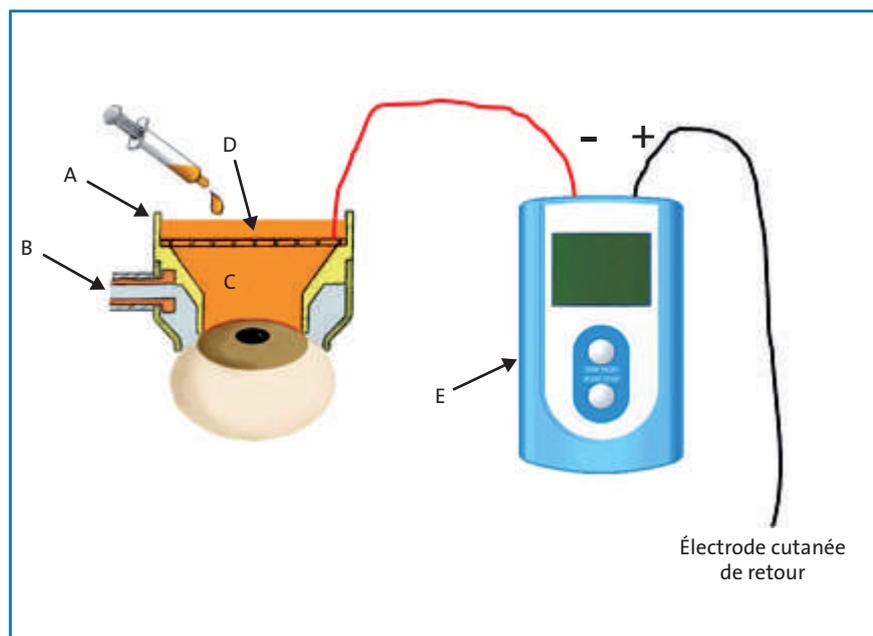


FIG. 6 : Cross-linking par iontophorèse. L'électrode (A) est disposée sur l'œil du patient, maintenu par un dispositif de succion (B). Le réservoir de l'électrode (C) est rempli de riboflavine qui doit complètement recouvrir la grille métallique (D) de l'électrode. Le courant électrique (1 mA) est délivré par un générateur continu (E).

endothelium-Descemet membrane graft in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*, 2013;32:1521-1526.

6. MURAINÉ M, GUEUDRY J, HE Z *et al.* Novel technique for the preparation of corneal grafts for Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*, 2013;156:851-859.
7. LOUITTIT MD, KOPPLIN LJ, IGO RP *et al.* A multicenter study to map genes for Fuchs endothelial corneal dystrophy: baseline characteristics and heritability. *Cornea*, 2012;31:26-35.
8. ZHANG X, IGO RP, FONDRAN J *et al.* Association of smoking and other risk factors with Fuchs' endothelial corneal dystrophy severity and corneal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:5829-5835.
9. ZHOU W, STOJANOVIC A. Comparison of corneal epithelial and stromal thickness distributions between eyes with keratoconus and healthy eyes with corneal astigmatism $\geq 2.0D$. *PLoS One*, 2014;9:e85994.
10. WITTIG-SILVA C, CHAN E, ISLAM FM *et al.* A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology*, 2014. [Epub ahead of print]

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

ALIMERA
SCIENCES

Symposium des laboratoires Alimera Sciences dans le cadre de la SFO

Samedi 10 mai, 18h30, salle Passy, Niveau 1

« Nouveau traitement intravitréen dans l'OMD en échec thérapeutique : première expérience clinique française »

- **Acétonide de fluocinolone : nouvelle alternative dans l'OMD chronique**
Pr M. Weber, CHU de Nantes
- **Comprendre et gérer les cas d'augmentation de PIO associés aux corticoïdes intravitréens**
Pr JP. Nordmann, Hôpital des Quinze-Vingt, Paris
- **Premiers patients traités en France : résultats intermédiaires d'une étude à l'hôpital Lariboisière**
Pr P. Massin, Hôpital Lariboisière, Paris

Quoi de neuf en conjonctivites allergiques ?



→ **S. LE REUN,**
B. MORTEMOSQUE
CHU, RENNES.

En cette année 2013, la conjonctivite allergique a encore donné lieu à de nombreuses publications. Nous évoquerons les nouveautés dans ce domaine avec des études de grande cohorte concernant l'épidémiologie.

Une meilleure connaissance de la physiopathologie se révèle actuellement et, bien qu'il s'agisse d'une pathologie le plus souvent bénigne, le retentissement sur la qualité de vie n'est pas négligeable.

L'immunothérapie, déjà à l'honneur en 2012, poursuit son ascension et prouve son efficacité quelle que soit la forme de la conjonctivite, aiguë (perannuelle, saisonnière) ou chronique (vernale, atopique).

Quoi de neuf en épidémiologie ?

>>> La prévalence mondiale de la **conjonctivite allergique** se chiffre aux alentours de 15 à 20 % de la population dans les pays développés. Une étude brésilienne portant sur plus de 3 000 adolescents [1] a permis de détailler la fréquence des symptômes, au premier plan desquels les larmoiements et le prurit oculaire (74 % et 50 %). Arrivent ensuite la photophobie (46 %) et les sensations de corps étranger (37 %).

Les pathologies associées ont également été recensées dans une étude coréenne sur 615 enfants d'âge préscolaire [2]. La rhinite allergique, l'asthme et la dermatite atopique sont ainsi fréquemment rencontrés, et permettent donc d'orienter le diagnostic lors des épisodes de conjonctivite. La pathologie allergique est très diverse d'un individu à l'autre. Dans la première étude [1], 30 % des sujets rapportaient des répercussions néfastes sur leur qualité de vie.

Des auteurs allemands [3] ont cherché à mettre en évidence un éventuel lien existant entre l'obésité et les manifestations allergiques, partant du principe que, dans nos sociétés actuelles, ces deux entités augmentent. Ils en ont conclu que, si l'obésité est en effet un facteur aggravant de la bronchite asthmatiforme et de la dermatite atopique, il n'en est rien pour la conjonctivite allergique et la rhinite.

Quant à notre environnement parfois pollué, il tend à aggraver les manifestations allergiques, notamment chez les

sujets exposés aux gaz d'échappement [4], d'autant plus s'il existe une sécheresse oculaire exacerbant les symptômes allergiques [5].

>>> En ce qui concerne la **kérato-conjonctivite vernale (KCV)**, Zicari *et al.* ont mis en évidence un lien fréquent entre antécédents familiaux et atteintes immunologiques dans une étude où la moitié des patients présentaient des antécédents familiaux de diabète de type I, rhumatisme articulaire, lupus, thyroïdite de Hashimoto, psoriasis [6]. Par ailleurs, les formes les plus sévères étaient associées à un dosage positif des anticorps antinucléaires. La KCV ne concerne pas que les enfants, puisque les jeunes adultes peuvent également être symptomatiques, avec un retentissement bruyant sur leur vie quotidienne (30 % des cas) et la productivité au travail (réduite de 25 %) au moment des poussées [7].

Quant à l'association entre kératocône (KC) et KCV, elle ne fait pas bon ménage. C'est ainsi que 171 jeunes patients atteints de KC ont été examinés [8]. Parmi eux, 35 souffraient d'une KCV. Les patients de ce groupe étaient significativement plus jeunes ($p < 0,001$), avec une épaisseur cornéenne centrale plus fine ($p = 0,08$). Par ailleurs, le taux de KC classés grade 4 était de 58,5 % ($p < 0,001$) dans ce groupe.

>>> Enfin, les KCV ont également une version tropicale, avec cette entité peu connue décrite par une équipe du Togo [9] : la **limbo-conjonctivite endémique des tropiques**, qui survient chez l'enfant d'environ 6 ans et prédomine chez les

CONJONCTIVITES ALLERGIQUES

garçons. Parmi les signes cliniques, peuvent se voir une coloration brunâtre de la conjonctive, des grains de Trantas, un pannus cornéen circulaire, des papilles géantes. Plusieurs allergènes ont été individualisés, dont les plus fréquents sont les acariens, les blattes, les crevettes, l'arachide.

Quoi de neuf en physiologie ?

>>> L'origine de l'inconfort lié aux manifestations de l'allergie oculaire a été mise en évidence sur des modèles animaux, et pourrait bientôt être la cible de nouvelles thérapeutiques. Ces désagréments seraient provoqués par l'activation des canaux TRPV1 et TRPA1 [10]. Les canaux TRP (*transient receptor potential*) sont des canaux ioniques impliqués dans la transmission d'informations du monde extérieur vers le domaine cellulaire. TRPA1 est fortement exprimé dans les neurones sensoriels. Une molécule, la capsazépine, bloquerait les canaux TRPA1 et TRPV1 et diminuerait l'intensité des larmoiements et des clignements, un espoir quand on sait le retentissement quotidien que provoquent ces symptômes.

>>> Ces différents tableaux cliniques sont régis par des mécanismes cellulaires complexes, qui prennent place sur la conjonctive dans la majorité des cas.

Les travaux autour des facteurs de transcription NF- κ B et STAT6 ont été poursuivis cette année, afin de déterminer leur implication dans la production de cytokine par les fibroblastes et les cellules épithéliales de la conjonctive. Une étude japonaise de Sakai *et al.*, *in vivo* sur des conjonctives de rat et *in vitro* sur des cellules humaines (fibroblastes et cellules épithéliales), a confirmé le rôle majeur du NF- κ B dans la libération des cytokines après stimulation [11]. En revanche, STAT6 n'a pas démontré les mêmes effets. Dès lors, l'inhibition de la voie NF- κ B marque un nouvel objectif d'action thérapeutique.

>>> L'allergie conjonctivale, une menace pour les greffes de cornée.

En effet, des travaux récents sur des modèles animaux [12] ont déterminé la contribution de l'IL-4 dans l'incidence accrue du rejet de greffe de cornée chez les hôtes atteints de conjonctivite allergique. En cause : l'atteinte des cellules T régulatrices (Treg), support cellulaire de la greffe, par la production d'IL-4 qui abroge le *privilège immunitaire* de la cornée. IL-4 inhibe la dégradation des lymphocytes T, et entraîne une réponse allo-immune contre les Treg.

>>> Du nouveau du côté des interleukines. Tout d'abord, l'IL-17 semble faire parler d'elle dans la physiopathologie de la KCV. On connaissait déjà son implication dans de nombreuses maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus).

Les travaux de Zicari *et al.* [13] ont choisi d'enquêter sur le rôle de l'inflammation systémique dans la KCV. Le taux d'IL-17 a donc été dosé dans le sérum. Il s'est avéré que le taux sérique d'IL-17 était plus élevé chez les enfants atteints de KCV que chez les témoins sains. IL-17, produite principalement par les cellules TH-17, est une cytokine pro-inflammatoire. Elle amplifie l'inflammation par l'induction de facteurs de nécrose tumorale (TNF- α), IL-1, IL-6.

Quant à l'IL-33 produite par les cellules dendritiques, étudiée par Gomes *et al.* sur des cellules de souris en conditions de conjonctivite allergique expérimentale [5], elle induit l'expression de cytokines et chimiokines pro-allergiques. Les cellules dendritiques produisent l'IL-33 par l'intermédiaire des voies de signalisation TLR/NF- κ B, ce qui suggère un mécanisme moléculaire par lequel la réponse inflammatoire allergique locale peut être amplifiée par l'IL-33.

Plusieurs voies thérapeutiques nouvelles s'offrent donc, fondées sur une meilleure compréhension des rouages cellulaires.

Quoi de neuf sur le plan diagnostique ?

1. KCV et trachome

La distinction entre KCV et trachome serait-elle parfois compliquée sur le plan clinique ?

Une équipe brésilienne suggère de réaliser un test par immunofluorescence directe [14]. Ce d'autant plus que 49 % des patients atteints de KCV ont été dépistés positifs à *Chlamydia trachomatis*. Ce test apporte une plus grande spécificité et sensibilité que la PCR.

N'hésitons plus, alors, à utiliser ce test de routine pour détecter *Chlamydia trachomatis* chez les patients avec une maladie allergique sévère et réfractaire.

Pour les plus sceptiques d'entre nous, un nouvel essai autour du test de dépistage Allerwatch, déjà évoqué l'an dernier, a été réalisé [15]. Cette méthode semble fournir des mesures rapides d'IgE totales dans le liquide lacrymal, le taux de positivité d'IgE dans les larmes étant significativement plus élevé chez les sujets allergiques que dans le groupe témoin (88,9 % vs 0,0 %, $p < 0,00001$), ainsi qu'une corrélation significative dans le groupe allergique entre le score total d'IgE dans les larmes et le niveau d'IgE sérique total. Cette méthodologie permettra donc d'aboutir à un diagnostic rapide de conjonctivite allergique saisonnière, lorsque la clinique ne permet pas de trancher.

2. La microscopie confocale *in vivo*, nouvel outil dans la KCV ?

En effet, lorsque l'on sait que les cellules dendritiques (CD) jouent un rôle central dans la KCV. Une étude chinoise a cherché à évaluer la densité, la morphologie et la distribution des cellules dendritiques chez des patients atteints de KCV avant et après traitement, par rapport à des yeux sains [16]. Une diminution significative des CD a pu être mesurée en

microscopie confocale ($p < 0,05$) après 3 mois de traitement. Cette technique offre donc une aide précieuse au suivi thérapeutique.

Quoi de neuf en thérapeutique ?

Déjà très présente en 2012, l'immunothérapie a encore inspiré de nombreux auteurs en 2013.

1. Immunothérapie sous-cutanée (SCIT)

Une étude multicentrique a suivi 248 patients souffrant de rhinoconjonctivite aux pollens de graminées ou aux acariens [17]. Un questionnaire de qualité de vie (HRQoL: *health-related quality of life*) était rempli au début et au cours de l'étude. Chez les patients ayant bénéficié de la SCIT, la moyenne des jours avec symptômes a réduit de 189 à 145 jours, et le gain annuel de qualité de vie a doublé.

Par la suite, quel schéma d'administration de la SCIT utiliser dans la conjonctivite allergique saisonnière (herbe et pollens)? Une étude polonaise a comparé sur 3 ans deux modèles de SCIT, présaisonniers et perannuels [18]. Avec un nombre d'injections plus important et un niveau de sécurité identique, le schéma perannuel s'est avéré plus efficace.

À propos de la KCV, des effets encourageants de la SCIT sont ressortis de l'étude de López-Piedrahita *et al.* [19]. Ainsi, ils ont pu constater 89 % de réduction des symptômes oculaires et 68 % de réduction des signes physiques, sur 28 patients ayant reçu en moyenne chacun 17 doses.

2. Immunothérapie sublinguale (SLIT)

Les résultats de la SLIT sont mitigés dans la conjonctivite allergique aux acariens. Selon Aydogan *et al.*, la SLIT

testée chez 18 enfants vs placebo, pendant 1 an, n'a pas montré d'efficacité supérieure, hormis sur les réactions cutanées et nasales [20]. Tout comme dans cet essai américain utilisant la SLIT dans des rhinoconjonctivites aux pollens de graminées [21]. Là encore, cette thérapeutique n'apporte pas de supériorité par rapport au placebo. Les auteurs s'expliquent en suggérant que les symptômes rapportés ne sont pas principalement le reflet des effets de l'exposition aux pollens de graminées, problème des allergies multifactorielles.

Dans tous les cas, le patient doit prendre une part active au choix de son traitement. C'est ainsi qu'une étude a laissé libre cours au patient de décider de la voie d'administration de son immunothérapie [22]. Il en ressort de façon assez binaire que les femmes préfèrent la voie sublinguale et les hommes la voie sous-cutanée, en rappelant bien entendu qu'aucun effet secondaire néfaste n'a été enregistré, quelle que soit la voie d'administration.

3. Traitements topiques

Venons-en aux traitements topiques, avec un intérêt plus particulier pour les traitements épargneurs de corticoïdes.

Le tacrolimus 0,003 % serait aussi efficace que la dexaméthasone collyre 0,1 % dans la conjonctivite allergique aiguë [23].

Un autre immunomodulateur, la cyclosporine 0,05 %, apporte une efficacité dans la KCV d'après Oray *et al.*, en diminuant la densité d'interleukines pro-inflammatoires dans les larmes (IL-4, IL-5, IL-17A, TNF-alpha, IFNy) [24].

Plus étonnant, l'utilisation d'héparine collyre sur des modèles de conjonctivite en conditions expérimentales: l'étude de Kocattürk *et al.* [25] a comparé l'instillation de dexaméthasone pommade à 0,1 % vs l'instillation d'héparine 5 000 U/mL, 1 fois/j pendant 4 jours. Ainsi, l'héparine

apporterait une efficacité significative ($p < 0,0001$) en diminuant l'infiltration sous-conjonctivale par les mastocytes, au même titre que les corticoïdes.

Dans tout les cas, faites porter des lunettes de soleil à vos patients allergiques. On apprend en effet dans une étude turque que la protection contre les UV diminue l'intensité des symptômes ($p = 0,002$) et le recours aux antihistaminiques locaux ($p = 0,009$) [26].

4. Traitement chirurgical

Enfin, sur le plan chirurgical, il existe une place pour la greffe de membrane amniotique (MA) dans les KCV géantopapillaires réfractaires, comme le décrit cet essai chinois où la greffe de MA a permis l'amélioration de l'acuité visuelle et, surtout, chez une grande majorité de patients, une absence de récurrence des ulcérations et plaques vernaes au cours des 14 mois de suivi postopératoire [27].

Conclusion

Le domaine de la conjonctivite allergique reste incomplètement exploré sur le plan physiopathologique, mais les nombreuses avancées vont permettre l'élaboration d'autres thérapeutiques.

Peu d'ophtalmologistes travaillent conjointement avec les allergologues: moins de 10 % des patients sont dirigés vers un allergologue d'après l'étude de Chiambaretta *et al.* sur la prise en charge des conjonctivites allergiques [28]. Un bilan allergologique devrait donc être effectué, en complément de l'examen ophtalmologique, devant toute conjonctivite perannuelle sévère ou résistante au traitement.

Bibliographie

1. GERALDINI M, CHONG NETO HJ, RIEDI CA *et al.* Epidemiology of ocular allergy and co-morbidities in adolescents. *J Pediatr (Rio J)*, 2013;89:354-360.

CONJONCTIVITES ALLERGIQUES

2. KIM HY, KWON EB, BAEK JH *et al.* Prevalence and comorbidity of allergic diseases in preschool children. *Korean J Pediatr*, 2013;56:338-342.
3. BAUMANN S, LORENTZ A. Obesity - a promoter of allergy? *Int Arch Allergy Immunol*, 2013;162:205-213.
4. FUJISHIMA H, SATAKE Y, OKADA N *et al.* Effects of diesel exhaust particles on primary cultured healthy human conjunctival epithelium. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013;110:39-43.
5. GOMES PJ, OUSLER GW, WELCH DL *et al.* Exacerbation of signs and symptoms of allergic conjunctivitis by a controlled adverse environment challenge in subjects with a history of dry eye and ocular allergy. *Clin Ophthalmol*, 2013;7:157-165.
6. ZICARI AM, NEBBIOSO M, LOLLOBRIGIDA V *et al.* Vernal keratoconjunctivitis: atopy and autoimmunity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013;17:1419-1423.
7. LEONARDI A, LAZZARINI D, MOTTERLE L *et al.* Vernal keratoconjunctivitis-like disease in adults. *Am J Ophthalmol*, 2013;155:796-803.
8. CINGU AK, CINAR Y, TURKCU FM *et al.* Effects of vernal and allergic conjunctivitis on severity of keratoconus. *Int J Ophthalmol*, 2013;6:370-374.
9. BANLA M, MANEH N, VONOR B *et al.* Limbo-conjonctivite endémique des tropiques (LCET) et prise en charge allergologique: étude préliminaire chez l'enfant togolais. *J Fr Ophthalmol*, 2013;36:677-682.
10. ACOSTA MC, LUNA C, QUIRCE S *et al.* Changes in sensory activity of ocular surface sensory nerves during allergic keratoconjunctivitis. *Pain*, 2013;154:2353-2362.
11. SAKAI O, TAMADA Y, SHEARER TR *et al.* Involvement of NFκB in the production of chemokines by rat and human conjunctival cells cultured under allergenic conditions. *Curr Eye Res*, 2013;38:825-834.
12. REYES NJ, CHEN PW, NIEDERKORN JY. Allergic conjunctivitis renders CD4(+) T cells resistant to regulatory cells and exacerbates corneal allograft rejection. *Am J Transplant*, 2013;13:1181-1192.
13. ZICARI AM, NEBBIOSO M, ZICARI A *et al.* Serum levels of IL-17 in patients with vernal keratoconjunctivitis: a preliminary report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013;17:1242-1244.
14. NISHIWAKI-DANTAS MC, DE ABREU MT, DE MELO CM *et al.* Direct fluorescent antibody assay and polymerase chain reaction for the detection of Chlamydia trachomatis in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011;66:2013-2018.
15. MIMURA T, USUI T, YAMAGAMI S *et al.* Relationship between total tear IgE and specific serum IgE in autumnal allergic conjunctivitis. *Cornea*, 2013;32:14-19.
16. LIU M, GAO H, WANG T *et al.* An essential role for dendritic cells in vernal keratoconjunctivitis: analysis by laser scanning confocal microscopy. *Clin Exp Allergy*, 2014;44:362-370.
17. PETERSEN KD, KRONBORG C, LARSEN JN *et al.* Patient related outcomes in a real life prospective follow up study: Allergen immunotherapy increase quality of life and reduce sick days. *World Allergy Organ J*, 2013;6:15.
18. TWOREK D, BOCHENSKA-MARCINIAK M, KUPRYS-LIPINSKA I *et al.* Perennial is more effective than preseasonal subcutaneous immunotherapy in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Am J Rhinol Allergy*, 2013;27:304-308.
19. LÓPEZ-PIEDRAHITA E, SÁNCHEZ-CARABALLO JM, RAMÍREZ-GIRADO RH *et al.* Effectiveness of allergen immunotherapy in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Rev Alerg Mex*, 2013;60:11-16.
20. AYDOGAN M, EIFAN AO, KELES S *et al.* Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinoconjunctivitis: monosensitized to house-dust-mites: a double-blind-placebo-controlled randomised trial. *Respir Med*, 2013;107:1322-1329.
21. MURPHY K, GAWCHIK S, BERNSTEIN D *et al.* A phase 3 trial assessing the efficacy and safety of grass allergy immunotherapy tablet in subjects with grass pollen-induced allergic rhinitis with or without conjunctivitis, with or without asthma. *J Negat Results Biomed*, 2013;12:10.
22. MANZOTTI G, PAPPACODA A, DIMATTEO M *et al.* Ultra short pre-seasonal subcutaneous immunotherapy and pre-coseasonal sublingual immunotherapy for pollen allergy: an evaluation of patient's preference in real life. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2013;45:138-143.
23. BAREQUET IS, PLATNER E, SADE K *et al.* Topical tacrolimus for the management of acute allergic conjunctivitis in a mouse model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:1717-1721.
24. ORAY M, TOKER E. Tear cytokine levels in vernal keratoconjunctivitis: the effect of topical 0.05% cyclosporine a therapy. *Cornea*, 2013;32:1149-1154.
25. KOCATÜRK T, KOCATÜRK O, KAPLAN A *et al.* Heparin treatment for allergic conjunctivitis in the experimental BALB/c model. *Ophthalmic Res*, 2013;50:65-71.
26. OZTURK AB, CELEBIOGLU E, KARAKAYA G *et al.* Protective efficacy of sunglasses on the conjunctival symptoms of seasonal rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013;3:1001-1006.
27. GUO P, KHEIRKHAH A, ZHOU WW *et al.* Surgical resection and amniotic membrane transplantation for treatment of refractory giant papillae in vernal keratoconjunctivitis. *Cornea*, 2013;32:816-820.
28. CHIAMBARETTA F, GERBAUD L, FAUQUET JL. La prise en charge de la conjonctivite allergique. Enquête observationnelle auprès des ophtalmologistes. *J Fr Ophthalmol*, 2014;37:9-17.

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

Naaxia devient Naabak

Les Laboratoires Théa ont le plaisir d'annoncer le changement de dénomination de la spécialité Naaxia 19,6 mg/0,4 mL collyre en récipient unidose désormais nommée Naabak 19,6 mg/0,4 mL collyre en récipient unidose.

Ce changement concerne les deux présentations suivantes :

- 0,4 mL en récipient unidose (PE), boîte de 10 : 344 267-8. Non Remb.
- 0,4 mL en récipient unidose (PE), boîte de 36 : 356 515-1. Prix : 5,08 € Remb. Séc. Soc. 30 % — Collect.

Les codes CIP restent inchangés.

Pour rappel, Naabak 19,6 mg/0,4 mL collyre en récipient unidose est indiqué dans les conjonctivites et blépharoconjonctivites d'origine allergique.

J.N.

D'après un communiqué des laboratoires Laboratoires Théa

Quoi de neuf en chirurgie réfractive ?



→ D. GATINEL

Service d'ophtalmologie, Fondation Rothschild, PARIS.

Depuis l'avènement des techniques de correction réfractive cornéenne au laser à l'aube des années 2000, la chirurgie réfractive n'a pas connu de révolution, mais poursuit une évolution permanente caractérisée par l'obtention de résultats de plus en plus sûrs, précis, obtenus grâce à de constants progrès technologiques et une sélection plus fine des indications. Le nombre global de procédures effectuées à travers le monde va globalement croissant, même s'il existe des disparités, notamment dans les pays au contexte économique plus incertain.

Le développement de la chirurgie réfractive repose sur de multiples facteurs, pour certains épidémiologiques (augmentation de la prévalence de la myopie), ou liés à un bouche à oreille

positif. Les médecins et chirurgiens (ophtalmologistes inclus) ont de plus en plus recours à la chirurgie réfractive pour corriger leur amétropie : aux États-Unis, on rencontre un pourcentage d'opérés de correction réfractive au laser parmi les chirurgiens réfractifs et leurs proches plus élevé que dans la population générale.

Prévalence des erreurs réfractives en Europe de l'Ouest

Que le besoin d'une correction optique s'adresse aux patients amétropes porteurs de lunettes ou de lentilles de contact est une évidence ; ils constituent manifestement la cible potentielle de la chirurgie réfractive. La répartition des amétropies sphéro-cylindriques (myopie, hypermétropie, astigmatisme) au sein de la population caucasienne européenne n'est pas connue avec précision. Si une réduction de la prévalence de la myopie avec l'âge a été observée (la tendance inverse étant observée pour l'hypermétropie) [1], d'autres questions demeurent en suspens. Existe-t-il une différence significative liée au genre, ou encore au côté (œil droit vs gauche) pour la prévalence des amétropies sphéro-cylindriques ? La banalité des défauts réfractifs courants et de leur correction en lunettes et en lentilles explique peut-être que l'épidémiologie de ces amétropies n'ait pas fait, en Europe, l'objet d'une attention particulière, jusqu'à la parution de l'étude Gutenberg (*Gutenberg Health Study*, GHS) qui était consacrée à la prévalence des erreurs réfractives dans la population européenne [2].

Cette étude transversale a été conduite en Allemagne de l'Ouest, auprès de 15 010 participants, âgés de 35 à 74 ans. Le recrutement des patients a été accompli dans la région Rhénanie-Palatinat, par inclusion aléatoire au niveau de l'office démographique régional. Ceux-ci ont été examinés entre avril 2007 et avril 2012 au centre médical de l'université de Mainz. La réfraction a été mesurée sans cycloplégie, avec une expression en signe négatif du cylindre (astigmatisme réfractif). Le seuil d'une demi-dioptrie ($\pm 0,5D$) a été retenu pour établir la présence d'une amétropie sphérique (myopie, hypermétropie) ou cylindrique (astigmatisme). Une différence d'équivalent sphérique supérieure à 1D entre les yeux droit et gauche était retenue pour définir la présence d'une anisométrie. Après exclusion des patients présentant un recueil de données incomplètes, ou aux antécédents ophtalmologiques particuliers (chirurgie réfractive, cataracte opérée, greffe, etc.), un total de 13 959 participants a pu être inclus dans cette étude de prévalence.

L'équivalent sphérique (ES) moyen dans le groupe inclus était de $-0,401D$ pour les yeux droits, et $-0,395D$ pour les yeux gauches, cette différence n'étant pas significative. L'amplitude des erreurs mesurées couvrait plus de 35D (min : $-21,50D$ /max : $+13,88D$ pour l'équivalent sphérique). La distribution par fréquence des amétropies n'épousait pas un profil gaussien, en raison d'une distribution dissymétrique (élargissement du côté des amétropies de correction négative : myopie). 35,1 % des sujets étaient myopes ($ES < -0,5D$), 31,8 % hypermétropes ($ES > +0,5D$), 32,3 %

CHIRURGIE RÉFRACTIVE

astigmatismes (cyl. > 0,5D). Une anisométrie (différence d'ES entre œil droit et gauche > 1D) était retrouvée chez 13,5 % des sujets inclus.

Le sexe influence de manière faible mais significative la prévalence des amétropies : les hommes sont significativement plus myopes (35,9 %) que les femmes (34,2 %). La tendance inverse est retrouvée pour l'hypermétropie (hommes : 31,8 %, femmes : 32,9 %). La différence observée pour l'astigmatisme était également significative, avec une prédominance masculine (32,3 % vs 30,2 %).

Après stratification par tranches d'âge, des différences notables ont été mesurées pour la myopie et l'hypermétropie. La myopie était présente chez 46,5 % des sujets âgés de 35 à 44 ans, mais n'affectait plus que 19,5 % des sujets compris dans la tranche des 65–74 ans. L'hypermétropie concernait 8,8 % des 35–44 ans et 58,5 % des 65–74 ans. La proportion des sujets myopes en fonction de la tranche d'âge subissait une décroissance continue entre 35 et 70 ans, ainsi que celle des sujets emmétropes, alors que la proportion des sujets hypermétropes augmentait de 35 à 70 ans. C'est autour de 55 ans que la prévalence de l'hypermétropie devenait supérieure à celles de la myopie et de l'emmétropie.

La prévalence de la myopie variait selon la valeur de son équivalent sphérique : elle était de 26,2 % pour ES < -1D, 11,8 % pour -1D < ES < -3D, 3,5 % pour -3D < ES < -6D et 1,0 % pour -6D < ES < -9D. Seuls 4,5 % de la population présentaient une hypermétropie avec un ES > 3,0D.

L'absence de recours à la cycloplégie pourrait avoir légèrement biaisé les résultats de cette étude, ne permettant pas d'identifier les sujets atteints d'hypermétropie latente. Il s'agit néanmoins de l'étude la plus importante conduite

en Europe pour estimer la prévalence des défauts réfractifs dans la population générale. **Les chiffres rapportés suggèrent que la prévalence de la myopie chez les adultes en Europe de l'Ouest serait équivalente à celle des pays asiatiques** dans lesquels celle-ci a pu être mesurée. Certaines études, conduites en Chine [3], en Inde [4] ou au Bangladesh [5], ont même rapporté une moindre prévalence de la myopie chez les adultes. Dans ces populations asiatiques, la proportion de sujets vivant en zone rurale était certainement plus élevée qu'en Rhénanie, et ceci pourrait expliquer cette différence, et renforcer l'hypothèse d'un lien entre urbanisation et myopie.

La légère supériorité de la prévalence de l'astigmatisme chez les hommes est une donnée nouvelle. La diminution progressive de la fréquence de la myopie dans les tranches d'âge les plus élevées suggère que la prévalence de cette affection augmente dans la population générale, même si ce point n'est pas soulevé par les auteurs de l'étude. En effet, la myopie n'est pas un défaut réfractif connu pour régresser de manière significative au fil du temps.

Conséquences en chirurgie réfractive

L'ensemble des résultats de cette étude ne bouleverse pas de manière fondamentale le paysage des amétropies sphérocyindriques, mais a le mérite de confirmer clairement les tendances esquissées au fil des ans dans le domaine de la chirurgie réfractive : **l'augmentation régulière des demandes de correction conjointe de l'hypermétropie et de la presbytie chez des patients âgés de 45 à 60 ans**, dont la vision était subjectivement jugée (et mesurée) comme excellente jusqu'à la quarantaine. L'épuisement progressif de la compensation accommodative chez

ces petits hypermétropes conduit à l'augmentation progressive de la prévalence de l'hypermétropie et participe directement à l'installation de la presbytie. Cette population, ayant goûté à une vision nette de loin et de près, est particulièrement réticente à l'idée de dépendre d'une correction optique et représente une proportion croissante des consultants pour chirurgie réfractive. Pour ces patients, l'offre chirurgicale a subi une évolution positive avec un élargissement progressif des techniques mises à disposition pour les corrections conjointes des visions de loin, de près et intermédiaire.

Les techniques de chirurgie réfractive cornéenne destinées à la correction de la presbytie sont pour certaines plateformes labellisées et encadrées par un nomogramme particulier : Supracor (Technolas/Bausch and Lomb), Presbyond (Zeiss). Elles sont encore laissées à un choix libre de programmation du chirurgien pour d'autres (détermination de l'asphéricité cornéenne postopératoire visée, laser Wavelight EX500). Les patients hypermétropes et presbytes correspondent généralement plus aux indications de choix de ces techniques multifocales que les myopes presbytes. L'essor de la chirurgie de la cataracte et du cristallin clair avec pose d'implants multifocaux dont la gamme s'étoffe régulièrement est le témoin de cette évolution.

Le choix entre la chirurgie réfractive cornéenne ou cristallinienne découle d'une multitude de paramètres : anatomocliniques, fonctionnels, subjectifs, paracliniques... Le recours à la chirurgie du cristallin clair dispute certaines indications de la chirurgie cornéenne chez des patients hypermétropes proches de la soixantaine. Il existe toutefois des éléments objectifs permettant de trancher entre chirurgie du cristallin clair et chirurgie de la cataracte, comme le recours à la

mesure de la diffusion lumineuse par double passage, dont nous avons montré l'intérêt pour documenter la présence d'une réduction de la transparence oculaire en cas de cataracte avec relative conservation de l'acuité visuelle [6].

La prévalence relativement élevée de la myopie chez les adultes de plus de 35 ans garantit un vaste marché potentiel pour les acteurs de la correction optique : lunettiers, adaptateurs de lentilles de contact... et les chirurgiens réfractifs ! L'étude Gutenberg ne porte pas sur les adultes âgés de moins de 35 ans, pour lesquels l'existence d'une prévalence au moins aussi importante de la myopie est une assomption légitime. Chez ceux-ci, l'opérabilité en chirurgie laser (PKR, Lasik) dépend principalement de l'exclusion de contre-indications opératoires, comme la présence d'un kératocône infraclinique méconnu ou d'une amétropie trop importante pour être opérée en chirurgie réfractive cornéenne.

Résultats de la chirurgie réfractive par correction laser au sein du corps médical

L'augmentation de la prévalence des amétropies constitue un problème de santé publique dans de nombreux pays développés. En parallèle, on estime qu'environ 1 million de procédures de correction de la vision au laser sont réalisées chaque année aux États-Unis, avec un taux de satisfaction proche de 95 %, ce qui place la chirurgie réfractive en tête des interventions de confort. Néanmoins, on rencontre parfois un scepticisme, voire une certaine suspicion, vis-à-vis de la chirurgie réfractive, relayés par certains médias qui répandent l'idée que la plupart des ophtalmologistes et des médecins porteurs d'un défaut optique visuel ne se feraient pas opérer.

En réalité, de nombreux médecins et chirurgiens bénéficient de la chirurgie réfractive. Pour ces praticiens, dont le degré d'exigence visuelle est particulièrement élevé, il était pertinent de réaliser une estimation précise et documentée du taux de satisfaction obtenu après l'intervention et d'enquêter sur l'impact de la chirurgie réfractive sur la pratique médicale professionnelle à long terme [7]. Un questionnaire envoyé à 226 médecins et chirurgiens ayant été opérés par PKR ou Lasik (avec utilisation du micro-kératome ou du laser femtoseconde) au Cole Eye Institute, à Cleveland (Ohio, États-Unis). Ce questionnaire comportait 12 points destinés à évaluer l'éventuel besoin résiduel de lunettes de correction, la qualité ressentie de la vision, la difficulté à accomplir certaines tâches professionnelles (soins locaux, chirurgie, etc.), le degré de satisfaction générale. Il était également demandé si le praticien, au vu du résultat obtenu, regrettait ou subirait à nouveau son intervention de chirurgie réfractive. L'existence de difficultés particulières pour l'exercice de la chirurgie faisait l'objet de questions particulières.

L'âge moyen des praticiens interrogés était de 39 ans, 37 % étaient des femmes. Le suivi moyen était de 20 mois. 89 % des interventions réalisées l'étaient en Lasik, le reste (11 %) en PKR. Parmi les 132 praticiens ayant participé à l'étude, 37 (28 %) exerçaient une spécialité chirurgicale.

Le score de satisfaction moyen était de 4,62 sur une échelle allant de 1 (très insatisfait) à 5 (très satisfait). Trois chirurgiens ont déclaré être insatisfaits et un chirurgien très insatisfait : ces praticiens avaient besoin de porter des lunettes en permanence pour exercer leur profession. 122 (95,3 %) ont rapporté être satisfaits ou très satisfaits par l'intervention, et un pourcentage voisin ont déclaré qu'ils préféreraient la chirurgie. 78 % des praticiens opérés

bénéficiaient d'une acuité visuelle non corrigée supérieure à 10/10, 97 % d'une acuité visuelle supérieure à 5/10 et 3 % d'une acuité inférieure à 5/10. 96 % des yeux avaient une réfraction inférieure à $\pm 1D$.

Un faible pourcentage des médecins opérés ont déclaré ressentir une gêne visuelle pour exercer leur profession. Huit patients ont fait l'objet d'une reprise. Les troubles les plus sévères (concernant 7 % des praticiens) consistaient en une sensation d'irritation oculaire, une sensibilité des yeux à la lumière, des douleurs passagères et des fluctuations visuelles. 11 % des praticiens opérés présentaient des halos modérément gênants.

Neuf ophtalmologistes ont participé à l'étude. Parmi ceux-ci, huit se sont déclarés satisfaits ou très satisfaits, un ne s'est pas prononcé, se plaignant d'une irritation avec sécheresse oculaire. Aucun n'a rapporté de gêne supplémentaire pour exercer sa profession.

Les résultats rapportés dans cette étude sont similaires à ceux rencontrés dans la population générale, où le taux de satisfaction globale est de 95 %, et soulignent l'intérêt potentiel de la correction par chirurgie photoablatrice cornéenne des défauts réfractifs chez les médecins.

En 2010, l'enquête annuelle concernant les habitudes des chirurgiens réfractifs américains des Dr Duffey et Leaming avait révélé que 39 % des ophtalmologistes pratiquant la chirurgie réfractive avaient eux-même bénéficié d'une intervention (PKR : 11 %, Lasik : 28 %) [8]. En 2014, la même enquête (reconduite chaque année, présentée à La Nouvelle-Orléans lors du congrès de l'American Academy 2013) a montré une **pénétration trois fois supérieure de la chirurgie réfractive au sein des chirurgiens réfractifs et de leurs proches (fig. 1)**.

CHIRURGIE RÉFRACTIVE

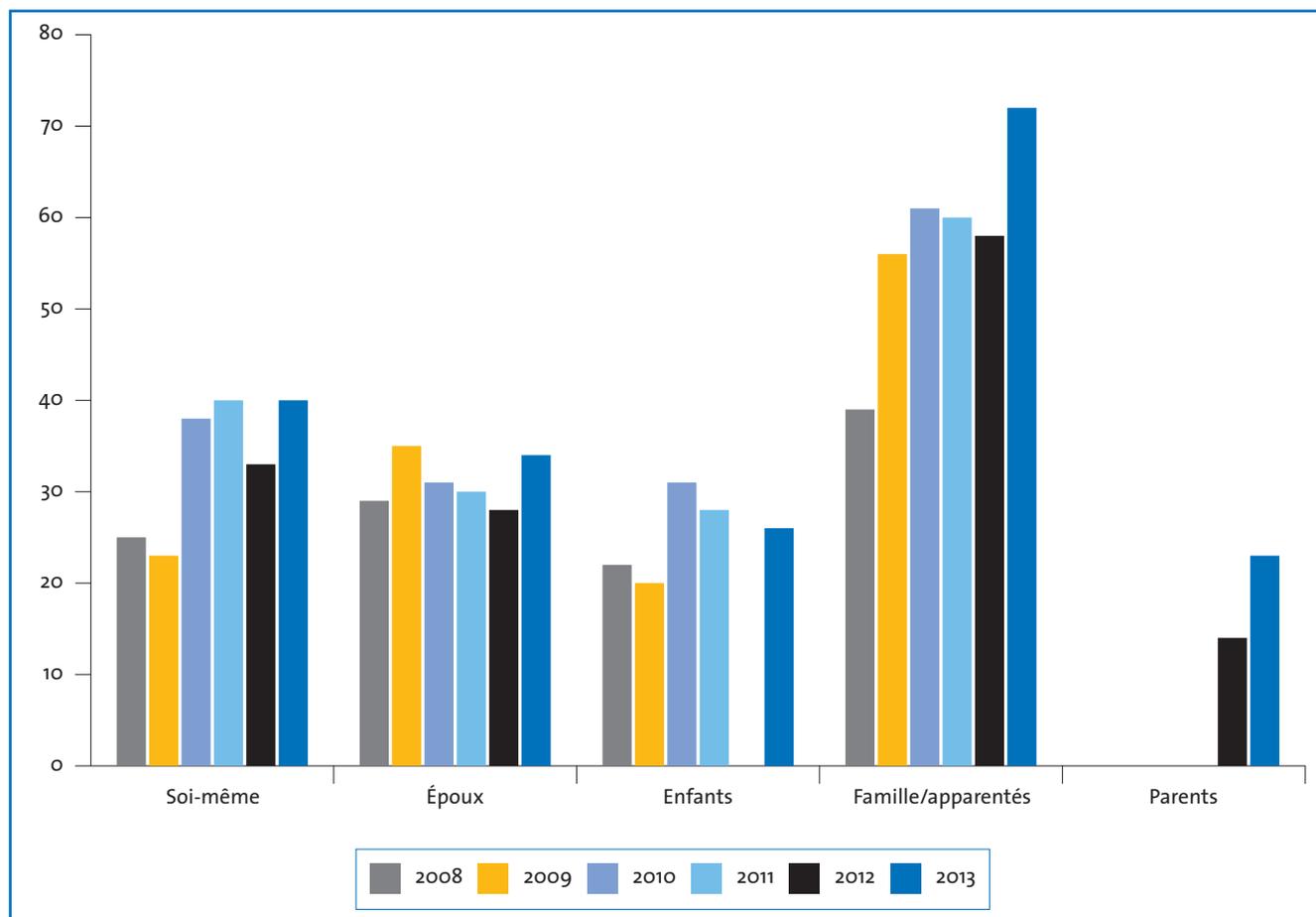


Fig. 1 : Pénétration de la chirurgie réfractive chez les chirurgiens réfractifs au cours des 5 dernières années. (Image extraite de la présentation DUFFEY RJ, LEAMING D. *US trends in refractive surgery: 2013 ISRS survey*, novembre 2013. AAO 2013, La Nouvelle-Orléans, États-Unis.)

Conclusion

Le taux de pénétration particulièrement élevé de la chirurgie réfractive au sein du milieu médical outre-Atlantique reflète l'efficacité et la sécurité de la chirurgie réfractive. Même si les mentalités sont en la matière plus conservatrices et le contexte économique plus morose sur le Vieux Continent, ces données, adossées à celles concernant la prévalence des amétropies, augurent de perspectives favorables pour la correction chirurgicale des amétropies.

Bibliographie

- HYMAN L. Myopic and hyperopic refractive error in adults: an overview. *Ophthalmic Epidemiol*, 2007;14:192-197.
- WOLFRAM C, HÖHN R, KOTTLER U *et al.* Prevalence of refractive errors in the European adult population: the Gutenberg Health Study (GHS). *Br J Ophthalmol*, 2014 [Epub ahead of print].
- LIANG YB, WONG TY, SUN LP *et al.* Refractive errors in a rural Chinese adult population the Handan eye study. *Ophthalmology*, 2009;116:2119-2127.
- NANGIA V, JONAS JB, SINHA A *et al.* Refractive error in central India: the Central India Eye and Medical Study. *Ophthalmology*, 2010;117:693-699.
- BOURNE RR, DINEEN BP, ALI SM *et al.* Prevalence of refractive error in Bangladeshi adults: results of the National Blindness and Low Vision Survey of Bangladesh. *Ophthalmology*, 2004;111:1150-1160.
- CABOT F, SAAD A, McALINDEN C *et al.* Objective assessment of crystalline lens opacity level by measuring ocular light scattering with a double-pass system. *Am J Ophthalmol*, 2013;155:629-635.
- PASQUALI TA, SMADJA D, SAVETSKY MJ *et al.* Long term follow-up after laser vision correction in physicians: quality of life and patient's satisfaction. *J Cataract Refract Surg*, 2014;40:395-402.
- DUFFEY RJ, LEAMING D. *US trends in refractive surgery: 2010 ISRS survey*. Refractive Subspecialty Day, Chicago, octobre 2010.

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

Quoi de neuf en surface oculaire ?



→ **A. MUSELIER,**
C. CREUZOT-GARCHER
Service d'ophtalmologie, CHU, DIJON.

La surface oculaire reste toujours un sujet au cœur de notre spécialité qui suscite notre intérêt chaque année. Nous allons donc vous présenter quelques données récentes sur la surface oculaire et certaines publications qui ont pu marquer ces derniers mois.

Rosacée oculaire de l'enfant : un nouveau schéma thérapeutique

1. Diagnostic

La kératoconjonctivite phlycténulaire ou rosacée oculaire de l'enfant est une pathologie largement sous diagnostiquée [1]. Cette errance diagnostique est liée au fait qu'il n'existe pas de critères spécifiques à son identification. Les signes ophtalmologiques précèdent en

effet souvent l'atteinte dermatologique, rendant le diagnostic difficile. Ainsi, l'atteinte typique de rosacée cutanée, qui pourrait orienter le praticien, n'est présente que chez 40 % des patients au moment où le diagnostic est posé.

Le plus souvent, les enfants présentent depuis des mois une hyperhémie conjonctivale associée à un inconfort oculaire et une photophobie. Dans la majorité des cas, l'atteinte est bilatérale, mais certaines formes cliniques sont strictement unilatérales. Les principaux symptômes sont des yeux rouges, sans prurit, accompagnés d'une photophobie, et plus rarement d'une baisse d'acuité visuelle. L'association de chalazions récidivants, d'une atteinte cornéenne, préférentiellement inférieure, et de phlyctènes conjonctivales signe le diagnostic [2].

Lors de l'examen biomicroscopique, on retrouve une hyperhémie conjonctivale et des phlyctènes conjonctivales, qui sont des petites élevures transparentes visibles avec une fente fine inclinée à 45°. Une kératite ponctuée superficielle inférieure peut accompagner le tableau. Une blépharite postérieure avec expression d'un meibum louche, épais est volontiers présente, avec parfois même des bouchons meibomiens. Dans les formes sévères, l'atteinte cornéenne associe des phlyctènes se compliquant d'infiltrats blanchâtres ou d'ulcères catarrhaux avec néovascularisation cornéenne superficielle, le plus souvent inférieure. Ces lésions, à l'origine de cicatrices et d'amincissements néovascularisés, sont habituellement périphériques, mais elles peuvent

menacer la vision en cas d'atteinte centrale.

La meibomite chronique est le premier mécanisme en cause dans la rosacée oculaire de l'enfant. Une infection staphylococcique des glandes meibomiennes est probablement impliquée. Elle serait à l'origine de l'inflammation cornéoconjonctivale liée à une réaction immune médiée par les lymphocytes T vis-à-vis d'antigènes du staphylocoque ou des ses toxines. Un mécanisme d'hypersensibilité de type IV de la classification de Gell et Coombs serait impliqué dans la genèse des phlyctènes et des infiltrats cornéens [3].

2. Prise en charge

La prise en charge des kératoconjonctivites phlycténulaires est généralement graduelle et corrélée à la sévérité de l'atteinte. Elle repose sur les mécanismes physiopathologiques précédemment décrits et a pour but d'améliorer la fonction meibomienne, de contrôler la prolifération bactérienne et d'inhiber la réaction inflammatoire (médiée par les lymphocytes T).

Quel que soit le stade de gravité, le traitement repose en premier lieu sur des lavages au sérum physiologique, associés à une hygiène palpébrale qui permet de désengorger les glandes de Meibomius et de réduire l'inflammation palpébrale. Ce geste très astreignant doit être expliqué aux parents afin qu'ils comprennent son importance.

Le recours aux antibiotiques oraux (cyclines, si l'enfant est âgé de plus de

SURFACE OCULAIRE

8 ans, ou érythromycine, azythromycine ou métronidazole) est indiqué en cas d'échec de l'hygiène palpébrale ou en cas de formes sévères [4]. Depuis quelques années, les macrolides locaux (azythromycine) en cure courte sont utilisés par plusieurs équipes. Le Dr S. Doan a publié récemment son expérience sur 19 yeux de 16 enfants âgés en moyenne de 9,3 ans [3]. L'amélioration de la rougeur conjonctivale observée par les patients et l'ophtalmologiste était effective dès le premier mois de traitement. En revanche, la résolution de l'inflammation cornéenne et des phlyctènes était bien plus longue, en moyenne entre 3 mois et 10 mois après l'instauration du traitement. L'arrêt du traitement était décidé lorsqu'une disparition complète des phlyctènes était constatée, soit une durée moyenne de traitement de 6 mois. L'hygiène palpébrale était poursuivie en traitement d'entretien. Un enfant dans la série n'a pas répondu au traitement. Les principaux effets secondaires rapportés étaient une intolérance locale conduisant à l'arrêt des cures.

Dans les formes non sévères, après échec de l'hygiène palpébrale seule, le schéma thérapeutique proposé est le suivant : azithromycine en collyre, 1 cure de 3 jours (soit une boîte) tous les 10 jours le premier mois, puis 1 cure 2 fois par mois pendant 2 mois, puis 1 cure une fois par mois pendant 3 mois, à adapter selon le patient et la clinique.

Dans les formes sévères inflammatoires, notamment avec atteinte cornéenne, l'usage des corticoïdes locaux en cure courte est indiqué. En cas de dépendance au traitement, le risque de développer une cataracte ou un glaucome secondaire font préférer un traitement par ciclosporine A topique à des concentrations de 0,5 % à 2 % qui est le plus souvent bien tolérée chez l'enfant. Diverses études ont montré une efficacité tant sur les symptômes que sur l'atteinte cornéenne après quelques semaines de traitement par collyre de ciclosporine [5].

Le glaucome et les traitements locaux

La pathologie glaucomeuse est en constante augmentation et, de ce fait, de plus en plus de patients bénéficient de traitements locaux. Il est clairement établi que les traitements anti-glaucomeux au long cours sont à l'origine de modifications du film lacrymal, et notamment d'une instabilité de ce dernier, mais aussi d'une anesthésie cornéenne, d'une altération des barrières épithéliales et d'une inflammation conjonctivale [6, 7].

La molécule ou les conservateurs (le principal étant le chlorure de benzalkonium) en sont les principaux acteurs [8]. Un traitement efficace permettant de préserver le champ visuel et la fonction visuelle est primordial. Cependant, il faut garder à l'esprit que la tolérance du traitement sera à l'origine de son succès et de son observance par le patient.

Un examen attentif de la surface oculaire (recherche de meibomite, analyse du BUT [*break up time*: temps de rupture du film lacrymal], coloration à l'aide des colorants vitaux) est un temps nécessaire lors de la consultation des patients recevant un traitement anti-glaucomeux au long cours [9, 10] : – en cas d'anomalie de la surface oculaire, une prise en charge de son étiologie sera bien évidemment réalisée en première intention (traitement d'une meibomite ou d'une allergie) ; – si l'atteinte de la surface oculaire est liée aux traitements anti-glaucomeux, on tentera de remplacer les produits en cause [11].

Depuis quelques semaines, est commercialisée sur le marché du traitement anti-glaucomeux une prostaglandine sans conservateur : le latanoprost. Cette nouvelle option apporte une alternative intéressante dans la prise en charge du glaucome [12].

Thérapie matricielle : de plus en plus de publications

La kératite neurotrophique est une pathologie ophtalmologique de traitement souvent difficile. Trois stades de gravité croissante sont classiquement décrits, pouvant conduire jusqu'à la perforation cornéenne [13]. Cette pathologie fait appel aux mécanismes de cicatrisation cornéenne, phénomène complexe mettant en jeu divers acteurs cellulaires et moléculaires. L'équilibre permettant une cicatrisation normale est parfois rompu et associé à des conditions aggravantes. La cornée peut alors être le lieu d'une digestion faisant le lit de la pathologie.

Divers traitements désormais validés sont proposés selon le stade de gravité. Les principales armes thérapeutiques pour traiter la kératite neurotrophique restent la lubrification par des collyres sans conservateurs et les molécules anti-inflammatoires, qui peuvent être associées, lors des stades plus sévères, à une greffe de membrane amniotique [14]. Le sérum autologue peut être utilisé, mais son accès est souvent difficile. La thérapie matricielle, ou RGTA OTR4120, est un polymère de carboxyméthyl dextran sulfate biodégradable conçu pour mimer les glycosaminoglycannes (héparanes sulfates), qui sont spécifiquement liés aux facteurs de croissance et qui sont dégradés en cas d'agression tissulaire [15]. Ces agents de régénération, en se substituant aux glycosaminoglycannes, permettent donc de constituer un environnement propice pour la régénération tissulaire, la migration cellulaire et la protection de facteurs de croissance endogènes, favorisant ainsi la cicatrisation cornéenne. L'action du produit, plus mécanique que pharmacologique, est bien sûr strictement locale. Cette molécule en cours d'évaluation depuis quelques années a fait l'objet de plusieurs publications démontrant son efficacité dans les ulcères de cornée [16]. Une étude récente de F. Brignole-Baudouin

et al. confirme, sur un modèle animal, la très bonne tolérance du RGTA OTR4120 et son efficacité, comparé à du sérum physiologique, sur la cicatrisation cornéenne après brûlure chimique [17]. L'expérience et la recherche clinique ont permis que cette thérapie soit désormais disponible pour la prise en charge des kératites neurotrophiques mais à la charge du patient.

La kératoconjonctivite sèche : toujours au cœur des investigations et des nouveautés

1. La démarche diagnostique et un schéma de prise en charge simplifié

La sécheresse oculaire est un motif de consultation très fréquent et pouvant

être très invalidant pour les patients, en altérant notamment leur qualité de vie. Les Pr M. Labetoulle et C. Baudouin ont publié dans le *Journal français d'ophtalmologie* un article décrivant un schéma simplifié pour la prise en charge des syndromes secs oculaires [18]. Lorsqu'une plainte de sécheresse oculaire est exprimée par un patient, l'ophtalmologiste devra analyser quel

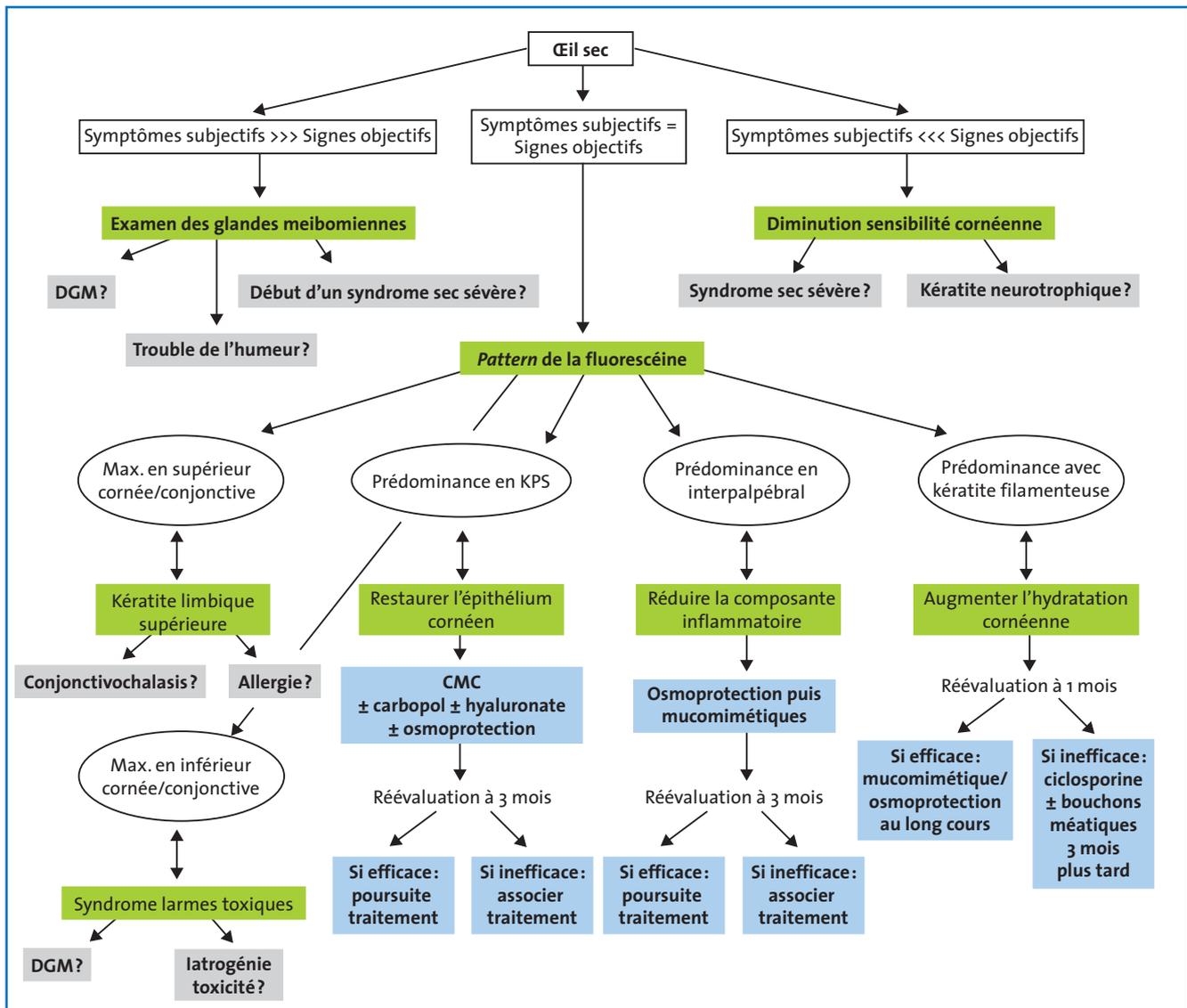


FIG. 1 : Schéma simplifié pour la prise en charge des syndromes secs oculaires. (D'après les schémas de Labetoulle et al. *J Fr Ophtalmol*, 2013)
Phase 1 : Analyse des symptômes et des signes cliniques objectifs et orientation vers une première démarche (vert). **Phase 2 :** Après la première phase, orientation vers les principales étiologies (gris) et prescription des solutions ophtalmiques à adapter selon la démarche précédente (bleu). Réévaluation systématique et réadaptation du traitement si besoin.

SURFACE OCULAIRE

mécanisme est en cause afin de pouvoir proposer une solution thérapeutique adaptée et essayer d'enrayer le cercle vicieux qui rendra la maladie chronique. L'analyse des symptômes et des signes cliniques présentés par le patient guidera vers une orientation étiologique dont découlera le mode de prise en charge (fig. 1). Le schéma proposé est un schéma simplifié qui n'inclut pas les diagnostics et traitements de façon exhaustive.

2. L'hyperosmolarité

Une synthèse sur les thèmes de l'hyperosmolarité et l'osmoprotection dans le syndrome sec a été réalisée par un groupe d'experts européens [19]. Ces derniers rappellent que le syndrome sec est une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire pouvant être à l'origine d'une altération de la qualité de vie. Le déficit de la sécrétion lacrymale et l'hyperévaporation lacrymale sont les deux grands principaux mécanismes à l'origine d'une hyperosmolarité, élément au cœur du cercle vicieux bien connu de la sécheresse oculaire. L'hyperosmolarité est à l'origine d'une apoptose cellulaire au niveau conjonctival et cornéen entraînant un processus inflammatoire qui, lui-même, contribue à la mort cellulaire dont celle des cellules à mucus. L'ensemble de ces processus conduit à une augmentation de l'instabilité lacrymale et perpétue donc le cercle vicieux.

La mesure de l'osmolarité lacrymale peut être prise de façon aisée grâce au TearLab, mais n'est pas effectuée en pratique courante. Plusieurs approches thérapeutiques sont disponibles pour contrecarrer ce phénomène. Les solutions hypo-osmolaires, mais surtout les osmoprotecteurs, ont montré une efficacité dans la prise en charge du syndrome sec.

3. La thérapeutique

Les patients présentant une kératoconjonctivite sèche (et notamment

secondaire à un syndrome de Goujerot-Sjögren) résistante aux traitements conventionnels locaux pouvaient bénéficier d'un traitement par ciclosporine à une concentration de 0,05 %. Celle-ci était disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) sous le nom de Restasis. Ce traitement permet d'améliorer le confort et la symptomatologie des patients ainsi que de diminuer l'inflammation locale.

Depuis quelques semaines, une ciclosporine topique à la concentration de 0,1 % est désormais disponible en ATU, sous le nom d'Ikervis. Sa posologie est d'une goutte par jour. Son indication est la suivante : "traitement de la kératoconjonctivite sèche chez des patients adultes présentant une kératite sévère ou des lésions de la cornée qui ne s'améliorent pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux". Sa prescription reste néanmoins pour le moment hospitalière et réservée aux ophtalmologistes. D'ici quelques mois, les nombreuses équipes qui auront suivi des patients ayant bénéficié de cette nouvelle formulation pourront préciser son efficacité en pratique quotidienne ainsi que sa tolérance.

De plus, une publication récente d'une équipe japonaise sur le diquafosol (agoniste des récepteurs P2Y2), un mucostimulant permettant d'améliorer la stabilité du film lacrymal, nous montre que le thème de la surface oculaire reste un domaine de l'ophtalmologie en mouvement [20].

TFOS

La société internationale TFOS (*Tear Film and Ocular Surface*) est à l'origine de la publication de plusieurs consensus bien connus de nos jours. En 2007, un *workshop* sur la sécheresse oculaire a permis de redéfinir cette dernière, de rappeler ses principales étiologies, ses mécanismes physiopathologiques et d'en décrire la prise en charge [21].

En 2011, le MGD Workshop a refait le point sur cette pathologie si fréquente, tant au niveau des ses formes cliniques que de sa prise en charge [22, 23]. Après ces deux *workshops* majeurs ayant permis de redéfinir et de repréciser deux grands thèmes sur la surface oculaire en 2007 et 2011, le *workshop* de 2013 s'intéresse à la surface oculaire et aux lentilles de contact, et notamment à l'inconfort, cause fréquente de diminution ou d'arrêt du port de lentilles de contact [24]. Nous vous invitons à lire ce travail en vous connectant sur le site www.iovs.org.

Bibliographie

1. CHAMAILLARD M, MORTEMOUSQUE B, BORALEVI F *et al.* Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. *Arch Dermatol*, 2008;144:167-171.
2. ERZURUM SA, FEDER RS, GREENWALD MJ. Acne rosacea with keratitis in childhood. *Arch Ophthalmol*, 1993;111:228-230.
3. DOAN S, GABISON E, CHIAMBARETTA F *et al.* Efficacy of azithromycin 1.5% eye drops in childhood ocular rosacea with phlyctenular blepharokeratoconjunctivitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2013;3:38.
4. CETINKAYA A, AKOVA YA. Pediatric ocular acne rosacea: long-term treatment with systemic antibiotics. *Am J Ophthalmol*, 2006;142:816-821.
5. DOAN S, GABISON E, GATINEL D *et al.* Topical cyclosporine A in severe steroid-dependent childhood phlyctenular keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 2006;141:62-66.
6. BENSOUSSAN L, BLONDIN C, BAUDOUIN C *et al.* Flow cytometric analysis of HLA-DR, IL-6 and IL-8 expression by conjunctival epithelial cells from patients with prolonged topical antiglaucoma treatments. *J Fr Ophthalmol*, 2003;26:782-789.
7. PAULY A, ROUBEIX C, LIANG H *et al.* *In vitro* and *in vivo* comparative toxicological study of a new preservative-free latanoprost formulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:8172-8180.
8. BAUDOUIN C, LABBÉ A, LIANG H *et al.* Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*, 2010;29:312-334.
9. ROSSI GC, PASINETTI GM, SCUDELLER L *et al.* Ocular surface disease and glaucoma: how to evaluate impact on quality of life. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012;29:390-394.
10. MASTROPASQUA L, AGNIFILI L, MASTROPASQUA R *et al.* Conjunctival modifications induced by medical and surgical therapies in patients with glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*, 2013;13:56-64.