

LE DOSSIER

Allergies oculaires

Editorial



→ **S. DOAN**
Hôpital Bichat,
Fondation A. de Rothschild,
PARIS.

Les allergies oculaires forment un ensemble de maladies dont la variété est une particularité de l'ophtalmologie. On distingue en effet classiquement les conjonctivites allergiques bénignes, qui sont les plus fréquentes, des kératoconjonctivites. Les premières, qui seront abordées dans ce dossier de *Réalités Ophtalmologiques* par **B. Mortemousque**, répondent à un mécanisme IgE-médié pur vis-à-vis d'un pneumallergène (pollen, acarien, moisissure, phanères animales...) et répondent en général bien aux traitements locaux antiallergiques antihistaminiques H1, antidégranulants ou double action.

Les kératoconjonctivites, traitées par **S. Doan**, sont beaucoup plus rares mais plus sévères et potentiellement cécitantes. Si leur diagnostic est aisé, leur mécanisme est complexe et leur traitement est souvent difficile, en raison d'une corticodépendance fréquente et de complications cornéennes redoutables. Les conjonctivites giganto-papillaires déclenchées par un conflit mécanique sur lentille, prothèse ou tout autre corps étranger présent sur la surface oculaire, ne sont pas à proprement parler des conjonctivites allergiques et ne seront pas traitées dans ce dossier.

En revanche, les blépharoconjonctivites de contact, décrites ici par **A. Muselier**, bien que non liées à un mécanisme IgE-dépendant, sont réellement allergiques, de type non immédiates. Etant surtout liées aux cosmétiques et aux collyres, l'interrogatoire est essentiel à leur diagnostic.

Dans toutes ces pathologies, l'allergologue, en l'occurrence dans ce dossier, **J.L. Fauquert**, joue un rôle clé et nous apporte une aide importante. En effet, après un interrogatoire policier, il réalisera les tests adaptés (en général *prick* ou *patch tests*), puis expliquera au patient les mesures d'éviction qui représentent un point clé du traitement. Il fait donc gagner un temps précieux à l'ophtalmologiste. Il pourra également, le cas échéant, proposer une désensibilisation spécifique, qui représente aujourd'hui le seul traitement curatif définitif d'une allergie oculaire.

Ainsi, une étroite collaboration entre ophtalmologistes et allergologues est souvent le gage d'une prise en charge globale de ces maladies parfois difficiles. Je rends hommage à J.L. Fauquert, actuel président du Groupe ophtalmo-allergo (GOA), qui a su promouvoir de telles relations si fructueuses.

Bonne lecture.

LE DOSSIER

Allergies oculaires

Conjonctivites allergiques saisonnières et perannuelles

RÉSUMÉ : Les conjonctivites allergiques saisonnières (CAS) et perannuelles (CAP) sont les plus fréquentes des manifestations allergiques oculaires. Elles sont aussi les moins vues par l'ophtalmologiste, en particulier pour les CAS. Cela s'explique par leur symptomatologie, rarement oculaire pure, et souvent associée à une rhinite et/ou un asthme.

Leur physiopathologie commune explique que leurs expressions cliniques soient identiques. Elles diffèrent essentiellement par la durée de présence et de contact des allergènes.

Le bilan étiologique et la prise en charge thérapeutique seront très voisins, pour ne pas dire identiques.



→ **B. MORTEMOUSQUE**
Service d'Ophtalmologie,
CHU, BORDEAUX.

Les conjonctivites allergiques saisonnières (CAS) et perannuelles (CAP) sont les plus fréquentes des manifestations allergiques oculaires et, paradoxalement, elles sont aussi peut-être celles les moins suivies par l'ophtalmologiste, en raison probablement de leur symptomatologie rarement oculaire pure et souvent associée à une rhinite et/ou un asthme. Leur expression clinique est identique à quelques exceptions près. Leurs appellations "saisonnière" et "perannuelle" ne sont peut-être pas les mieux adaptées (par exemple, pour les CAP, les manifestations ne se déroulent pas 365 jours par an!!!). La différenciation entre ces deux formes est liée à l'allergène responsable, à la présence de cet allergène dans l'environnement et à la durée annuelle d'exposition du sujet. Leur physiopathologie, quant à elle, est la même ainsi que leur clinique qui très

proche. mentation constante depuis quelques dizaines d'années. Dans la littérature, les CAP et CAS, dont la physiopathologie et les manifestations cliniques sont similaires, ne sont pas séparées pour l'identification de leur prévalence.

D'un point de vue global, la répartition des différentes formes cliniques des conjonctivites allergiques serait de 50 % à 64 % de conjonctivites allergiques saisonnières et perannuelles, 21 % de kératoconjonctivites des sujets atopiques et 16 % de kératoconjonctivites [1, 2]. Les CAP et les CAS représenteraient, elles, 5 à 6 % des consultations directes chez l'allergologue, et 95 % de rhinites allergiques à un pneumallergène seraient compliquées d'une conjonctivite allergique.

Physiopathologie

La CAS, tout comme la CAP, est liée à un mécanisme de type I selon Gell et Coombs ou d'hypersensibilité immédiate. Cette réaction est médiée par des IgE. Après une phase de sensibilisation durant laquelle l'individu va produire

Epidémiologie

Ces conjonctivites allergiques représentent la majorité de la symptomatologie allergique oculaire et seraient en aug-

LE DOSSIER

Allergies oculaires

des IgE, ces derniers vont se lier aux récepteurs de forte affinité des mastocytes (FceR). Lors d'un nouveau contact, l'allergène, en se fixant à deux IgE membranaires, provoque l'activation des mastocytes. Les médiateurs préformés, comme l'histamine, sont libérés et provoquent les manifestations aiguës de ces conjonctivites. Dans le même temps, leur libération provoque l'activation de la phospholipase A2, enzyme membranaire, qui produit l'acide arachidonique. Celui-ci, par la voie des lipooxygénases, conduit aux leucotriènes, ou aux prostaglandines et aux thromboxanes par la voie de la cyclo-oxygénase. Cette deuxième phase de la réaction d'hyperréactivité immédiate est responsable de la sensation de corps étranger et d'un état inflammatoire chronique qui sont plus fréquemment rencontrés dans les CAP.

Signes et symptômes

Pour les CAS, la symptomatologie va se manifester pendant la période de présence de l'allergène, puis être marquée par de grandes périodes de calme. Pour les CAP, les signes et symptômes vont s'exprimer de façon plus ou moins prononcée tout au long de l'année avec, pour certains allergènes, des recrudescences saisonnières (ex. : acariens), pouvant orienter à tort vers une CAS. Inversement, un sujet polyallergique à plusieurs types de pollens (arbres, herbacées, graminées, fourragères) aura des manifestations quasi annuelles orientant vers une CAS. En dehors des épisodes aigus, qui sont liés au contact avec une quantité importante d'allergène responsable en une dizaine de minutes d'un tableau clinique bruyant associant prurit, chémosis, larmolement, rougeur, plus ou moins œdème des paupières, les signes fonctionnels sont habituellement modérés. Les plaintes le plus souvent rapportées sont une sensation de gêne oculaire, de corps étranger, de grain de sable ou d'œil sec de façon plus marquée

et plus invalidante chez les CAP que les CAS. Tout cela évoque plus un tableau d'œil sec qu'un tableau allergique.

L'examen ophtalmologique est peu contributif. Il ne retrouve parfois rien (ce qui est souvent le cas dans les CAS), parfois une hyperhémie conjonctivale discrète à modérée, quelques petites papilles ou des follicules dont l'aspect est souvent plus marqué que lors des CAS. Une infiltration de la conjonctive peut être visible lors d'évolution sur de nombreuses années. Dans certaines observations, il existe à l'inverse un certain degré d'atrophie, avec une conjonctive pâle, fine et par endroit fibreuse. Dans une grande majorité des cas, l'examen ophtalmologique est sans spécificité, voire normal. Le diagnostic repose alors sur un interrogatoire minutieux et sur la positivité des examens complémentaires.

Diagnostic positif

Compte tenu des signes cliniques peu spécifiques, l'interrogatoire va prendre une place prépondérante dans le diagnostic. Il doit rechercher la durée et l'ancienneté de la symptomatologie et des manifestations cliniques, parmi lesquelles des épisodes de prurit oculaire devront être identifiés et les facteurs déclenchants recherchés. Cependant, l'évolution longue et chronique, pour les CAP, en fait perdre la notion au patient. La recherche d'antécédents familiaux et personnels d'allergie est capitale. Les signes et symptômes extra-oculaires allergiques seront à rechercher comme des éternuements, une obstruction nasale, des écoulements nasaux, un jetage postérieur, des crises d'asthme, d'eczéma... Il est important d'identifier les habitudes de vie et les activités professionnelles. Elles vont diriger le bilan paraclinique, confirmant l'origine allergique de la conjonctivite et identifiant si possible le ou les allergènes responsables. Ce bilan, orienté par l'interrogatoire, va débiter par :

1. Les tests cutanés

Il s'agit du moyen le plus simple et le plus couramment utilisé pour un éventuel allergène responsable d'une allergie de type immédiat (*prick-test*) et/ou responsable d'une allergie de contact (*patch-test*).

Les *prick-tests* permettent la mise en évidence d'une réactivité cutanée associant œdème, érythème et prurit (triade de Lewis) signant une réaction allergique immédiate. Certains allergènes sont souvent systématiquement testés du fait de leur grande fréquence, la chronicité des manifestations et les possibilités thérapeutiques spécifiques. Les autres le seront en fonction de l'interrogatoire.

Les *patch-tests* consistent à reproduire la lésion d'eczéma en appliquant, le plus souvent sur le haut du dos, des batteries d'allergènes. La lecture se fait entre 48 et 72 h après, à la recherche d'une réaction d'eczéma aigu vésiculeux. Il est important de ne pas oublier que, dans tous les cas, les résultats devront être confrontés avec l'interrogatoire et par la clinique pour en tirer une quelconque conclusion.

2. Les tests biologiques

Ils peuvent porter sur le sang et/ou les larmes. Le plus souvent, ce sont des dosages sanguins qui sont réalisés. Le dosage des IgE sériques traduit la concentration des IgE non fixées dans les tissus. L'élévation des IgE totales sériques est un témoin valable, mais non spécifique, de l'état d'atopie. En revanche, le dosage positif des IgE sériques spécifiques est très évocateur d'une sensibilisation contre l'allergène considéré. Ils seront demandés en fonction de la positivité des tests cutanés ou en cas de présomption évidente (retrouvée à l'interrogatoire) d'un allergène responsable des manifestations cliniques. Il est important de garder à l'esprit qu'une positivité de tests épicutanés, associée

à un dosage positif d'IgE sériques spécifiques pour un allergène, oriente vers une sensibilisation vis-à-vis de celui-ci, mais pas vers une allergie. Ces résultats de tests seront à confronter aux données de l'interrogatoire pour imputer à cet allergène la genèse de la manifestation allergique.

Des dosages lacrymaux peuvent également être réalisés. La recherche d'éosinophiles, normalement absents des larmes, et le dosage des IgE lacrymales sont possibles.

3. Le test de provocation conjonctival spécifique (TPC)

Ce test a pour but de réaliser un contact allergénique à concentration croissante, au niveau conjonctival, afin de provoquer une réaction allergique chez un sujet sensibilisé. La réaction oculaire obtenue est "scorée" d'après trois critères objectifs (rougeur, chémosis, larmolement) et un critère évalué par le patient, le prurit. Ce dernier est d'ailleurs le seul qui sera recueilli par le TPC pour les CAP et les CAS. En cas de réaction allergique, celle-ci est rapidement contrôlée par l'instillation d'une goutte de collyre anti-H1.

Les TPC sont pratiqués en dehors d'épisodes aigus de conjonctivites ou de manifestations oculaires. Les traitements généraux anti-histaminiques, corticoïdes et anti-inflammatoires sont arrêtés entre 2 et 21 jours avant le test (en fonction de la molécule concernée). Les traitements par collyres sont arrêtés 5 jours avant le test de provocation. L'immunothérapie n'est pas une contre-indication à la réalisation du test. Le TPC spécifique constitue par sa sensibilité, sa sécurité, sa fiabilité et sa reproductibilité un outil indispensable pour confirmer une allergie.

Traitements

Par opposition à la CAS, la CAP est une pathologie chronique et, de ce fait, oblige souvent à une prise en charge au long cours. En revanche, pour toutes les deux, une approche thérapeutique sur plusieurs axes à la fois est nécessaire, associant une éviction de l'allergène ou une adaptation de l'environnement, des moyens pharmaceutiques et, si cela est nécessaire et possible, une immunothérapie spécifique. Le traitement doit avoir pour objectif d'améliorer la tolérance clinique, d'éviter les séquelles à long terme et d'être le moins iatrogène possible. Ce dernier point est capital dans une pathologie chronique comme la CAP.

Le traitement de ces conjonctivites allergiques passe, en dehors de la poussée aiguë, dans un premier temps par l'identification et l'éviction de l'allergène ou des allergènes responsable(s). Si cela n'est pas possible, l'évitement du contact avec l'allergène sera prôné. L'instillation de larmes artificielles ou de solution de lavage oculaire sera fortement conseillée. Les anti-H1 généraux ou locaux et les antidégranulants mastocytaires seront à privilégier dans la prise en charge des épisodes aigus et dans le traitement de fond de la pathologie, en l'absence d'efficacité suffisante des consignes d'éviction et de lavages.

Le caractère rarement isolé de ces manifestations allergiques oculaires va conduire le plus souvent à l'utilisation des anti-H1 par voie générale. Cela ne dispense pas de leur utilisation locale, majorant ainsi leur effet. Compte tenu de leur action complémentaire, les antidégranulants seront le plus souvent associés. L'utilisation de molécule à effet multiple pourra être proposée dans le traitement de la crise et le traitement de fond. Dans tous les cas où une utilisation

chronique sera nécessaire, l'instillation de collyres non conservés sera à prôner. En cas de forme plus sévère, l'instillation de corticoïdes pourra se faire. Ils devront être utilisés en cure courte et dose importante afin de prévenir une dépendance. Les AINS pourront être proposés dans les formes aiguës invalidantes, évitant ainsi parfois le recours aux corticoïdes. L'immunothérapie spécifique ne sera que rarement proposée dans les formes oculaires pures. Elle sera débutée en période de calme en cas de rhinoconjonctivite et/ou d'asthme.

Conclusion

Bien que très banales, les CAP et les CAS ne sont pas les formes cliniques les plus rencontrées des ophtalmologistes. Ces deux entités ne sont différenciées que par les allergènes impliqués. On peut raisonnablement se poser la question sur la pertinence d'une telle séparation, car il s'agit en fait de conjonctivites IgE médiées.

Bibliographie

- MORTEMOSQUE B, STOEISSER F *et al.* Conjonctivites allergiques. EMC (Elsevier Masson SAS), *Ophthalmologie*, 2007 ; 21-130-E-10.
- DENOYER A, BREMOND-GIGNAC D *et al.* Conjonctivite allergique aiguë et saisonnière. Rapport annuel, *Bull Soc Oph Fr L'allergie oculaire*, 2007 : 179-190.
- MORTEMOSQUE B *et al.* Conjonctivites allergiques perannuelles. Rapport annuel, *Bull Soc Oph Fr, L'allergie oculaire*, 2007, 191-95.
- ABELSON MD, CHAMBERS WA, SMITH LM *et al.* Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol*, 1990 ; 108 : 84-88.
- MORTEMOSQUE B, FAUQUERT JL, CHIAMBARETTA F *et al.* Le Test de Provocation Conjonctival : recommandations pratiques pour le diagnostic des Conjonctivites allergiques. *J Fr Ophthalmol*, 2006 ; 29 : 837-846.

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

LE DOSSIER

Allergies oculaires

Kératoconjonctivites allergiques

RÉSUMÉ : Kératoconjonctivite vernale (KCV) et kératoconjonctivite atopique (KCA) sont parfois confondues. La KCV est une maladie allergique de l'enfant très invalidante caractérisée par des poussées inflammatoires estivales avec papilles géantes, et des complications cornéennes fréquentes (KPS, ulcère, plaque vernale) qui peuvent mettre en jeu le pronostic visuel.

La KCA touche l'adulte porteur d'une dermatite atopique et se manifeste par un eczéma palpébral avec kératoconjonctivite de type allergique rebelle souvent corticodépendante. Le traitement fait appel au sérum physiologique froid, aux antidégranulants et antihistaminiques locaux et généraux, et, en cas de crise avec kératite, aux corticoïdes et à la ciclosporine locale.

La kératoconjonctivite vernale (KCV)

La KCV est une maladie très invalidante de par l'intensité et la chronicité des symptômes oculaires, l'impact sur la qualité de vie et les complications cornéennes qui sont très fréquentes.

1. Quel terrain ?

Ils'agit d'une maladie plutôt rare en France, mais qui est plus fréquente et sévère dans les pays chauds et secs. La KCV touche plus souvent le garçon et débute en général avant 10 ans, pour disparaître en général à la puberté. Après 20 ans, les filles sont autant touchées que les garçons.

Même si la KCV est considérée comme une maladie allergique, on ne retrouve un terrain atopique que dans environ la moitié des cas, ce qui suggère que l'allergie n'est qu'un des mécanismes de la maladie.

2. Les éléments du diagnostic

Le diagnostic est clinique avant tout. La maladie se manifeste par des poussées d'inflammation conjunctivo-cornéenne bilatérale qui surviennent surtout de

mars à octobre en France. La chaleur et les ultraviolets sont des facteurs déclenchants bien connus, même si l'inflammation peut être parfois perannuelle.

Lors des crises, il existe un prurit oculaire intense, avec larmoiement, photophobie majeure, sécrétions abondantes et rougeur oculaire. Le retentissement est parfois tel que les enfants doivent rester dans l'obscurité et ne peuvent plus aller à l'école. L'impact psychologique sur la cellule familiale est alors majeur et source d'automédication.

L'examen montre le plus souvent une inflammation conjunctivale bulbaire et surtout tarsale supérieure avec la présence de papilles géantes (*fig. 1*) inflam-



FIG. 1: Papilles géantes.



→ S. DOAN
Hôpital Bichat,
Fondation A. de Rothschild,
PARIS.

LE DOSSIER

Allergies oculaires

matoires qui caractérisent la forme palpébrale de la KCV, forme la plus fréquente en France. Des sécrétions épaisses sont classiques. Il existe moins fréquemment une inflammation du limbe se manifestant par un des bourrelets gélatineux et hyperhémiques du limbe, souvent associés à des granulations jaunâtres superficielles appelées grains de Trantas (*fig. 2*). Cette forme limbique est plus fréquente chez l'Africain et en Amérique du Sud.

L'atteinte cornéenne est quasiment constante lors des poussées, et doit être systématiquement recherchée car pouvant évoluer vers des séquelles. Il s'agit le plus souvent d'une kératite ponctuée superficielle supérieure, qui peut se densifier pour former un ulcère épithélial ovalaire à bord net et à fond clair, l'ulcère vernal (*fig. 3*), véritable urgence thérapeutique. Il peut ensuite se tapisser d'un dépôt blanc grisâtre, la plaque vernale (*fig. 4*), qui est responsable d'un retard de cicatrisation, d'une inflammation, et qui peut évoluer vers une cicatrice



FIG. 2 : Bourrelet limbique.

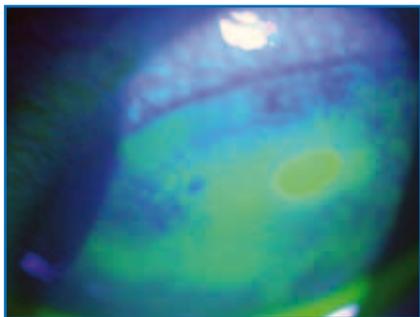


FIG. 3 : Ulcère vernal.

opaque parfois néovascularisée (*fig. 5*), source d'amblyopie et d'astigmatisme.

Chez l'Africain, un pannus peut recouvrir progressivement la cornée depuis la périphérie vers le centre.

Avec l'âge, les poussées s'espacent et sont moins sévères, puis disparaissent le plus souvent après la puberté, ou persistent à l'âge adulte dans le cadre d'une kératoconjonctivite atopique.

En général, la maladie ne laisse pas de séquelle, sauf en cas d'ulcère/plaque mal traitée, ou de pannus cornéen chez l'Africain. Les complications iatrogènes liées aux corticoïdes locaux que sont le glaucome et la cataracte peuvent, elles, modifier le pronostic visuel.

3. Qu'apportent les examens paracliniques ?

Le bilan allergologique doit être systématiquement réalisé à la recherche d'une

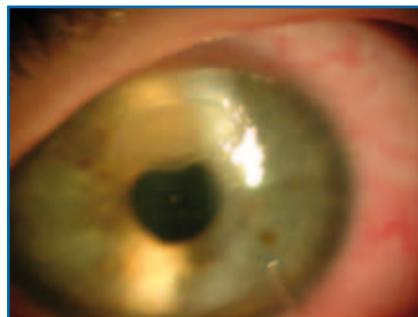


FIG. 4 : Plaque vernale.

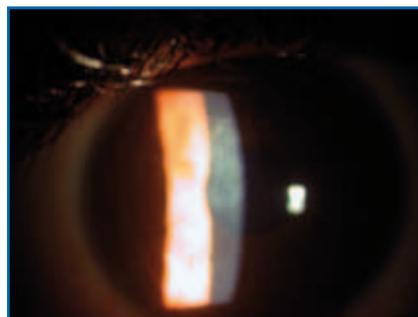


FIG. 5 : Cicatrice cornéenne après plaque vernale.

sensibilisation à un pneumallergène (pollens, acariens, moisissures...) ou à un allergène alimentaire, par des tests cutanés et la recherche d'IgE sériques spécifiques. Cependant, il ne revient positif que dans environ la moitié des cas. Cela déroute souvent les parents, à qui il faut expliquer que l'allergie n'est qu'un des mécanismes de la maladie.

En cas de positivité du bilan, un test de provocation conjonctivale peut être proposé en vue d'une désensibilisation spécifique. En effet, seul le déclenchement d'une réaction allergique oculaire après l'instillation de l'allergène sur la surface oculaire peut prouver la responsabilité de celui-ci dans la maladie, car une sensibilisation systémique n'est pas toujours synonyme d'allergie oculaire.

4. Quels sont les mécanismes de la maladie ?

La KCV est considérée comme étant une maladie allergique, impliquant une production d'IgE spécifiques puis une dégranulation des mastocytes conjonctivaux au contact de l'allergène. Ce mécanisme n'explique cependant qu'en partie la maladie, un terrain atopique ou un bilan allergologique positif n'étant retrouvé que dans la moitié des cas.

Il existe en effet une hyperactivation peut-être génétique de certains lymphocytes T auxiliaires dits TH2 (caractérisés par la production de cytokines comme les interleukines 3, 4 et 5 et le GM-CSF), qui sont responsables d'un recrutement de polynucléaires éosinophiles, les cellules effectrices majeures de la KCV. Ces dernières sont en particulier impliquées dans la genèse des lésions épithéliales cornéennes (kératite, ulcère, plaque) par la libération de protéines cytotoxiques (ECP, EMBP...).

D'autres facteurs peuvent jouer un rôle dans la maladie : les hormones sexuelles, des facteurs neurotrophiques comme le

nerve growth factor, des agents infectieux, les ultraviolets et la chaleur.

5. Quel traitement ?

En dehors des poussées, une lubrification oculaire simple par du sérum physiologique sans conservateurs peut suffire. Des antidégranulants mastocytaires au long cours sont parfois nécessaires. Il faudra profiter des périodes calmes pour entreprendre les tests et la désensibilisation spécifique si celle-ci a été décidée.

Dès les beaux jours, le port de lunettes de soleil s'impose, de même que l'intensification de la lubrification oculaire avec du sérum froid. Un antidégranulant mastocytaire local est souvent débuté à cette période.

Les crises nécessitent initialement la prescription d'antiallergiques locaux surtout (antidégranulants, antihistaminiques ou collyres à double action) et éventuellement généraux, associés à des cataplasmes froids, et pour certains d'anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques. Les corticoïdes locaux sont très efficaces, mais doivent être réservés aux kératites denses, ou aux formes très symptomatiques. Les cures ne doivent idéalement pas dépasser 3 à 4 semaines, et nécessitent une surveillance de la tension oculaire et de la papille optique si possible. En cas d'ulcère vernal, les corticoïdes locaux à très fortes doses, sous couverture antibiotique, permettent en général une cicatrisation en 1 semaine. Dans les rares cas d'échec malgré l'arrêt des épithéliotoxiques (conservateurs, aminosides surtout), une greffe de membrane amniotique peut être utile. Une plaque vernale nécessite une ablation par grattage à la lame ou par photokératectomie thérapeutique.

Les parents doivent être éduqués sur la gestion des urgences, et sur les risques d'une automédication par corticoïdes.

En cas de corticodépendance à fortes doses, la ciclosporine en collyre à 0,5

ou 2 % est en général efficace. Les anti-leucotriènes oraux (montélukast) peuvent être essayés, mais sont souvent décevants. Les corticoïdes oraux doivent être réservés aux formes rebelles à tout traitement pour passer un cap, de même que les injections supratarsales de corticoïdes. La chirurgie des papilles géantes par cryothérapie, voire résection avec application de mitomycine, est préconisée par certains, mais nous ne la recommandons pas.

La kératoconjonctivite atopique (KCA)

1. Le terrain

Par définition, il existe toujours un terrain atopique, avant tout une dermatite atopique (eczéma constitutionnel), et moins souvent un asthme ou une rhinite allergique. Attention, toute conjonctivite survenant chez l'atopique n'est pas une KCA.

Dans 25 à 40 % des dermatites atopiques, une atteinte oculaire ou périoculaire peut survenir. Elle se limite le plus souvent à un eczéma des paupières et à une conjonctivite peu sévère, mais peut parfois être beaucoup plus sévère, avec atteinte cornéenne et menace visuelle, dans le cadre d'une kératoconjonctivite atopique. Cette éventualité reste heureusement la plus rare.

Contrairement à l'atteinte cutanée, la maladie oculaire ne survient en général que chez l'adulte à partir de 30 ans, même s'il pourrait exister des formes frontières avec la KCV chez l'enfant.

2. Les éléments du diagnostic

L'évolution se fait par poussées sur un fond chronique d'intensité variable, parfois avec une recrudescence au printemps et l'été.

Les signes fonctionnels au cours des crises sont souvent très invalidants : le **prurit** très important, la sensation de

corps étranger, de brûlure oculaire, le larmolement et les sécrétions. La photophobie doit faire redouter la présence d'une kératite.

Les signes cliniques sont ceux d'une conjonctivite chronique importante : hyperhémie conjonctivale, œdème conjonctival, larmolement, sécrétions. Une fibrose conjonctivale avec symblépharons peut être présente et évoquer une pemphigoïde des muqueuses.

Il existe presque toujours un eczéma chronique des paupières, avec des squames géantes, une peau cartonnée et une madarose (perte des cils), caractéristiques de la maladie (**fig. 6**). Un dysfonctionnement meibomien est très fréquent.

L'atteinte cornéenne est fréquente et fait la gravité de la maladie. Elle est assez semblable à celle de la KCV, mais la chronicité de la maladie explique certaines spécificités. Il existe le plus souvent une kératite ponctuée superficielle, et plus rarement un ulcère ou une plaque vernale. Une surinfection herpétique, bactérienne ou fongique est classique, de même que les taies séquellaires responsable d'une baisse de vision. Une insuffisance limbique avec pannus néovasculaire aggrave l'épithéliopathie cornéenne. A noter que le kératocône est également une association classique qui complique la prise en charge thérapeutique.

La maladie nécessitant souvent une corticothérapie locale au long cours,



FIG. 6 : Eczéma des paupières au cours d'une kératoconjonctivite atopique.

LE DOSSIER

Allergies oculaires

des complications iatrogènes telles que la cataracte ou le glaucome cortisonique sont fréquentes, et représentent des causes majeures de baisse de vision.

L'atopie est par ailleurs classiquement associée à une cataracte et au décollement de la rétine.

Les mécanismes expliquant la maladie sont mal compris mais semblent assez proches de ceux de la KCV, résultant d'un mélange d'hypersensibilité immédiate et d'hypersensibilité à médiation cellulaire.

3. Le traitement

La stratégie est assez semblable à celle utilisée pour les KCV. Le traitement de base fait appel aux collyres antiallergiques (antidégranulants mastocytaires, antihistaminiques), aux antihistaminiques oraux et aux rinçages oculaires par du sérum physiologique non conservé. Des soins d'hygiène des paupières sont souvent utiles, parfois associés à des cures de cyclines orales.

Les poussées inflammatoires nécessitent fréquemment le recours aux corticoïdes en collyre, avec un iatrogénie notable. La corticodépendance est la règle, et justifie l'emploi de la ciclosporine en collyre 0,5-2 % qui est hélas souvent mal tolérée chez l'adulte. Une étude sur la forme commerciale diluée à 0,05, voire 0,001 %, est en cours.

L'atteinte cutanée palpébrale nécessite l'usage de crèmes hydratantes et souvent la prescription de dermocorticoïdes de faible puissance. En cas de corticodépendance ou de résistance, le tacrolimus en pommade cutanée (Protopic) appliqué sur les paupières a un effet remarquable sur l'eczéma, mais peut être mal toléré. Il a également un effet très intéressant sur l'atteinte oculaire, même lorsqu'il n'est appliqué que sur les paupières.

Dans les formes très sévères cécitantes, un traitement immunosuppresseur systémique (ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil) peut être indiqués.

Le kératocône est souvent difficile à équiper du fait des problèmes de tolérance liés à l'inflammation oculaire.

Enfin, une chirurgie cornéenne reconstructrice à type de greffe peut être nécessaire, mais a en général un pronostic médiocre.

Conclusion

Les kératoconjunctivites allergiques sont des formes rares mais sévères d'allergie oculaire. Leur diagnostic est aisé, mais leur prise en charge souvent complexe. Les immunosuppresseurs topiques, voire généraux, permettent de limiter les effets iatrogènes des corticoïdes qui restent hélas le plus souvent les seuls traitements efficaces des crises inflammatoires.

Pour en savoir plus

1. DOAN S, MORTEMOSQUE B, PISELLA PJ. L'allergie oculaire : du diagnostic au traitement. Ed. Medcom (2010), Paris.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêt suivants : Alcon, Bausch+Lomb, Théa.

LE DOSSIER

Allergies oculaires

Allergie de contact

RÉSUMÉ : L'œil et les paupières sont des localisations fréquentes de l'allergie de contact, qu'il s'agisse d'hypersensibilité immédiate entraînant des réactions urticariennes ou d'hypersensibilité retardée à l'origine d'un eczéma [1-3]. C'est un motif fréquent de consultation auprès de l'ophtalmologiste mais aussi auprès des dermatologues, les dermatites de contact représentant la cause la plus fréquente des dermatites des paupières [4].

Un bilan allergologique soigneux permet alors d'identifier les sources de sensibilisation, le plus souvent des topiques médicamenteux ou des cosmétiques. Les réactions à l'utilisation d'un produit sont irritatives à 90 % et allergiques dans seulement 10 % des cas.

Les réactions d'irritation ne sont pas immunologiques mais essentiellement causées par la toxicité d'un produit alors que l'eczéma de contact est la manifestation d'une hypersensibilité retardée de type IV selon la classification de Gell et Coombs.



→ A. MUSELIER¹, E. COLLET²,
C. CREUZOT-GARCHER¹

¹ Service d'ophtalmologie,
² Service de dermatologie,
CHU, DIJON.

La fréquence des patients allergiques ne cesse d'augmenter depuis quelques années, devenant même un problème de Santé publique. Les raisons de cette évolution sont multiples, mais les facteurs d'environnement sont largement mis en cause.

L'allergie de contact associe fréquemment conjonctivite et eczéma des paupières. Les aspects cliniques sont variés, parfois très bruyants lors d'eczémas aigus ou plus discrets lorsque les lésions deviennent chroniques. Le bilan allergologique revêt alors toute son importance afin de mettre en évidence les sources de sensibilisation en cause.

Ces dermatites de contact sont irritatives à 90 % et allergiques dans seulement 10 % des cas. Les réactions d'irritation sont non immunologiquement spécifiques et résultent des propriétés physico-chimiques du produit : pH, concentration ou liposolubilité. Ces réactions de nature irritative peuvent n'apparaître qu'au bout de plusieurs

années d'utilisation, alors même que le produit ne posait pas de problème jusque-là [2].

Les réactions allergiques sont immunologiquement spécifiques, liées à une réaction d'hypersensibilité immédiate en cas d'urticaire de contact ou d'hypersensibilité retardée dans le cas d'un eczéma de contact aigu ou chronique des paupières. Les allergènes en cause sont représentés par les topiques médicamenteux ou les cosmétiques. La molécule sensibilisante est le plus souvent un haptène capable d'induire une réaction immunitaire seulement parce qu'il est associé à des protéines tissulaires.

Deux phases sont classiquement décrites au cours de l'eczéma de contact. La phase de sensibilisation est cliniquement asymptomatique. Elle aboutit à la formation de lymphocytes mémoires spécifiques de l'allergène. Une nouvelle application de l'allergène, quelques jours, quelques semaines ou quelques mois plus tard entraîne un eczéma de contact en 24 h à 48 h.

LE DOSSIER

Allergies oculaires

Les modes de sensibilisation au cours de l'eczéma des paupières

Les modes de sensibilisation sont nombreux et parfois inhabituels au cours de la dermatite eczématiforme des paupières [2]. La peau étant fine et située sur une zone exposée et découverte, elle est donc particulièrement sensible et la pénétration des allergènes est aisée d'autant plus que les sources sont multiples (cosmétiques, médicaments ou allergènes professionnels). Les différents modes d'application des allergènes sont les suivants :

- **Par application directe** : celle-ci est le plus souvent voulue lors d'une application d'un cosmétique, d'une instillation d'un médicament topique ou d'un produit d'entretien pour lentilles de contact par exemple.

- **Par transfert d'un autre site du tégument, le plus souvent des doigts** : dans ce cas, l'allergène est véhiculé de façon involontaire aux paupières (eczéma dit "ectopique"). L'eczéma des paupières lié à l'utilisation de vernis à ongles est classique.

- **Par application de l'allergène sur une zone proche des paupières (visage ou cuir chevelu)** : le site d'application, comme dans le cas précédent, est indemne de lésions et seules les paupières sont atteintes. Ce type de sensibilisation impose une exploration systématique des allergènes appliqués "à proximité" de la région palpébrale (crème de jour, teintures capillaires...).

- **Par exposition à des gaz, vapeurs, pulvérisation de gouttelettes, plus rarement de particules solides** : il s'agit alors d'un eczéma aéroporté. Ce type de sensibilisation est fréquemment retrouvé en cas d'allergie professionnelle.

- **Dû à un allergène véhiculé par une tierce personne** (conjoint, enfant,

ami...) encore appelé "eczéma par pro-curation".

- **Par le biais de photoallergènes qui nécessitent l'action conjointe de l'exposition solaire** : l'atteinte des paupières est dans ce cas exceptionnellement isolée. C'est le cas par exemple des photo-allergies aux filtres solaires.

- **Enfin, il peut survenir un eczéma des paupières après exposition systématique à l'allergène** : le plus souvent, le malade est préalablement sensibilisé par voie topique. L'ingestion ou l'injection de l'allergène ou d'un allergène croisé entraîne un eczéma généralisé incluant les paupières

Les aspects cliniques des allergies de contact oculaire

1. L'atteinte palpébrale

L'eczéma de contact aigu des paupières dans sa forme typique est généralement bilatéral et l'atteinte se situe préférentiellement au niveau des paupières supérieures. Il est caractérisé par une éruption polymorphe érythémateuse, vésiculeuse, évoluant vers des croûtes par dessiccation du liquide contenu dans les vésicules et une desquamation par élimination de l'épiderme altéré [5]. Toutes ces différentes lésions élémentaires peuvent coexister. Le prurit est souvent intense (fig. 1).



FIG. 1: Eczéma aigu après utilisation d'une pommade contenant de l'oxyde jaune de mercure (Dr E. Collet).

Lorsque l'eczéma devient chronique, la peau prend alors un aspect plus sec, avec une atteinte mal limitée et érythémato-squameuse. Les vésicules doivent être soigneusement recherchées en périphérie des lésions, mais peuvent être totalement absentes. Lorsqu'il passe à la chronicité, l'eczéma est parfois discret. Une inspection soigneuse des bords palpébraux permet alors de le localiser aux canthus interne ou externe. Il est alors difficile à différencier d'une dermatite d'irritation. Quand le prurit est intense, l'évolution se fait vers la lichénification, donnant un aspect épaissi, quadrillé des paupières (fig. 2).

Enfin, dans 50 à 70 % des cas, l'eczéma des paupières s'accompagne d'autres localisations cutanées qu'il convient de rechercher systématiquement (lésions évocatrices d'eczéma de contact dont la topographie permettra d'orienter le diagnostic, autres localisations d'une dermatite atopique éventuelle).

2. L'atteinte conjonctivale et du bord libre palpébral

Cette atteinte est présente lorsque l'allergène a directement été en contact avec la conjonctive. La symptomatologie exprimée par les patients est le plus souvent un prurit et un larmoiement. L'atteinte peut être uni- ou bilatérale. L'atteinte clinique est caractérisée par une hyperhémie conjonctivale, un chémosis des paupières et conjonctival, un larmoiement clair associé à un prurit important ; et une conjonctivite papillaire peut être observée.



FIG. 2: Eczéma de contact causé par l'instillation d'un collyre.

La présence d'une kératite ponctuée superficielle inférieure et d'une imprégnation conjonctivale est souvent causée par la stagnation des produits avant la vidange lacrymale. Une blépharite avec œdème et hyperhémie du bord libre palpébral entraînant un dysfonctionnement meibomien est parfois observée.

Diagnostic différentiel de l'allergie de contact

Etant donné la variété et l'absence de spécificité des signes cliniques présents malgré un contexte souvent évocateur, il est parfois difficile de poser le diagnostic d'allergie de contact.

En cas de forme aiguë conjonctivale, le diagnostic différentiel repose essentiellement sur les conjonctivites allergiques saisonnières ou perannuelles en cas de chronicisation.

Devant une atteinte combinée conjonctivale et palpébrale, surtout lorsqu'une blépharite est associée, le diagnostic de rosacée oculaire peut être difficilement écarté.

En cas de dermatite eczématiforme des paupières, le diagnostic différentiel avec une dermatite d'irritation est souvent difficile à poser devant des lésions évoluant depuis plusieurs semaines ou plusieurs mois. En effet, dans les deux cas, il s'agit d'une éruption érythémateuse, squameuse, prurigineuse sans aspect vésiculeux. Les mêmes agents (conservateurs, médicaments topiques, tensioactifs...) peuvent donner ces deux types de réactions. L'eczéma parfois succède à l'irritation et seuls l'interrogatoire et les tests épicutanés permettent de différencier les deux. L'intrication avec la dermatite atopique est également possible, hypersensibilité retardée et atopie pouvant coexister.

Il est le plus souvent aisé d'écarter une dermite séborrhéique, même si elle est caractérisée par des plaques érythémato-

squameuses, mais celles-ci sont le plus souvent recouvertes de squames grasses et de localisation spécifique (aile du nez...).

Le psoriasis, la dermatopolymyosite et l'urticaire profonde ne sont pas à méconnaître en tant que diagnostic différentiel.

De plus, l'eczéma de contact peut compliquer l'évolution de toutes les dermatoses localisées aux paupières. Cette éventualité doit être évoquée devant une aggravation inhabituelle, une modification séméiologique ou l'absence de réponse à un traitement local jusqu'alors efficace d'une dermatose connue du malade (dermite séborrhéique, rosacée...) [6].

Quel bilan entreprendre en cas d'allergie de contact ?

Celui-ci sera entrepris en étroite collaboration avec les dermatologues et allergologues [7].

Un interrogatoire minutieux sur les antécédents personnels du patient (atopiques, antécédent de conjonctivite allergique aiguë, maladie auto-immune...), la chronologie et les circonstances d'apparition de l'allergie et les habitudes ainsi que l'environnement du patient s'avèrent décisifs pour une recherche étiologique orientée.

La réalisation de bilans biologiques n'a que peu d'intérêt en cas d'allergie de contact sauf si un diagnostic différentiel est évoqué.

Les **prick-tests** (effraction intra-épidermique d'allergène par micropuncture) sont réalisés afin d'explorer la phase d'hypersensibilité immédiate de l'allergie et ne seront donc pas réalisés en cas d'eczéma de contact, sauf pour rechercher un terrain atopique sous-jacent suspecté à l'interrogatoire (recherche d'une sensibilisation aux allergènes respiratoires) et dans le diagnostic d'urticaire de contact qui est beaucoup plus rare



FIG. 3 : Eczéma de contact au timolol contenu dans différents collyres (patch-tests positifs ++). (Dr E. Collet).

que l'eczéma de contact (ex. : urticaire à certains cosmétiques contenant des hydrolysats de protéine de blé, latex...).

Les **patches-test** ou **tests épicutanés** (l'allergène est mis en contact avec la peau du patient durant 48 heures à l'aide d'une chambre occluse fixée par un adhésif) explorent la phase d'hypersensibilité retardée de l'allergie et constituent un examen fondamental pour le bilan étiologique d'un eczéma de contact (**fig. 3**).

La biopsie cutanée est d'un intérêt limité, surtout si l'eczéma est de forme typique.

Les allergènes en cause dans les dermatites eczématiformes des paupières

1. Les collyres et pommades ophtalmologiques

Les collyres et les pommades ophtalmologiques peuvent être à l'origine

LE DOSSIER

Allergies oculaires



FIG. 4 : Eczéma de contact des paupières après application d'un antiseptique local contenant du chlorure de benzalkonium (Dr E. Collet).

d'un eczéma de contact. Une atteinte conjonctivale est le plus souvent associée. Ils constituent un sensibilisant par leur principe actif, leur excipient ou leur conservateur [8] :

- **Les principes actifs des collyres** à l'origine de sensibilisation sont nombreux. La néomycine, par exemple appartient à une batterie standard européenne d'allergènes testés. Des allergies de contact aux collyres bêtabloquants ne sont pas rares et peuvent poser des problèmes de prise en charge thérapeutiques.

- **Les excipients** les plus fréquemment en cause sont les conservateurs, principalement représentés par les ammoniums quaternaires et le chlorure de benzalkonium (**fig. 4**).

2. Les produits d'entretien pour les lentilles de contact

Les allergies de contact secondaires aux produits d'entretien sont plus fréquemment retrouvées chez les porteurs de lentilles souples que de lentilles rigides. Le plus souvent, ce sont les conservateurs et les produits antiseptiques contenus dans les solutions multifonctions qui sont en cause.

3. Les cosmétiques

Ils participent souvent au déclenchement d'eczémas des paupières. Leur recherche doit être systématique au cours du bilan allergologique. Sont différenciés :

- les cosmétiques appliqués sur les zones périoculaires (crèmes, laits, lotions...) [9],

- les cosmétiques appliqués à proximité des paupières (teintures capillaires...). L'eczéma de contact se localise parfois au niveau palpébral alors qu'il n'existe aucune atteinte au niveau du site d'application, et

- les cosmétiques appliqués à distance ou aéroportés (verniss à ongle). Dans ce cas, sont retrouvées des lésions péri-unguéales [10].

4. Les allergènes professionnels

Ils sont plus rarement impliqués dans les eczémas de contact, mais probablement sous-estimés [11]. En effet, dans les formes chroniques, la symptomatologie présentée pourra être discrète, à type de conjonctivite chronique sans lésions eczématiformes des paupières associées, entraînant alors une errance diagnostique.

De nombreux allergènes peuvent être en cause. Le rôle de l'allergologue sera alors capital pour permettre le diagnostic et la recherche étiologique. Une déclaration en maladie professionnelle pourra être envisagée dans certains cas.

Les produits les plus fréquemment en cause sont généralement sous forme de suspension dans l'air (vapeurs, poudres...). Concernant ces eczémas de contact d'origine "professionnelle", la saison estivale entraîne une recrudescence des pathologies manuportées car

les travailleurs transpirants s'essuient fréquemment les yeux avec leurs mains. De nombreux allergènes industriels sont incriminés (caoutchoucs, résines époxydiques, végétaux...). Très récemment ont été rapportés des cas d'eczémas de contact professionnels après manipulation de médicaments sous forme de poudre chez des infirmières [12].

Bibliographie

1. GOOSSENS A. Contact allergic reactions on the eyes and eyelids. *Bull Soc Belge Ophthalmol*, 2004 ; 11-17.
2. COLLET E, CASTELAIN M. Eyelid contact dermatitis. *Ann Dermatol Venereol*, 2002 ; 129 : 928-930.
3. CASTELAIN M, GROB JJ. Ocular allergies for the dermatologist: conjunctivitis. *Ann Dermatol Venereol*, 2002 ; 129 : 923-927.
4. MORRIS S, BARLOW R, SELVA D *et al*. Allergic contact dermatitis: a case series and review for the ophthalmologist. *Br J Ophthalmol*, 2010. [Epub ahead of print].
5. BELTRANI VS. Eyelid dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2001 ; 1 : 380-388.
6. VALSECCHI R, IMBERTI G, MARTINO D *et al*. Eyelid dermatitis: an evaluation of 150 patients. *Contact Dermatitis*, 1992 ; 27 : 143-147.
7. PISELLA PJ FJ. L'allergie oculaire. *Bulletin des Sociétés d'Ophthalmologie de France*, 2007.
8. HERBST RA, MAIBACH HI. Contact dermatitis caused by allergy to ophthalmic drugs and contact lens solutions. *Contact Dermatitis*, 1991 ; 25 : 305-312.
9. ROSS JS, WHITE IR. Eyelid dermatitis due to cocamidopropyl betaine in an eye make-up remover. *Contact Dermatitis*, 1991 ; 25 : 64.
10. GUIN JD. Eyelid dermatitis from methacrylates used for nail enhancement. *Contact Dermatitis*, 1998 ; 39 : 312-313.
11. CREPY. Eczéma des paupières d'origine professionnelle. Documents pour le médecin du travail. Fiche INRS n° 95, 2003 : 365-71.
12. VANDER HULST K, KERRE S, GOOSSENS A. Occupational allergic contact dermatitis from tetrazepam in nurses. *Contact Dermatitis*, 2010 ; 62 : 303-308.

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

LE DOSSIER

Allergies oculaires

Bilan allergologique des pathologies IgE-médiées

RÉSUMÉ : L'allergie oculaire est le plus souvent consécutive à une hypersensibilité immédiate, médiée par les IgE. Son exploration est basée sur un bilan allergénique qui comprend un interrogatoire détaillé, la pratique de tests cutanés (*prick-tests*) et le dosage des IgE spécifiques sériques aux allergènes suspectés.

La place de l'allergologue est importante en particulier pour juger la pertinence de ce bilan. Il peut décider, en collaboration avec l'ophtalmologiste, de la pratique d'un test de provocation conjonctivale allergénique dont les modalités de pratique ont été analysées par le Groupe Ophtalmo Allergo.



→ **J.L. FAUQUERT**

Consultation d'Ophtalmologie
et Allergie de l'Enfant,
Unité d'Allergologie de l'Enfant,
CHU Estaing,
CLERMONT-FERRAND.

L' hypersensibilité médiée par les IgE est le mode d'expression le plus habituel de l'allergie oculaire. Elle concerne essentiellement les conjonctivites allergiques bénignes, c'est-à-dire la conjonctivite aiguë et saisonnière et la conjonctivite allergique perannuelle. Cette hypersensibilité concerne, pour partie, les conjonctivites sévères compliquées de kératite, c'est-à-dire la kérato-conjonctivite vernale et la kérato-conjonctivite atopique.

En pathologie oculaire, la mise en évidence d'une allergie médiée par les IgE doit conduire à un traitement étiologique basé sur des mesures d'éviction allergénique et sur une éventuelle immunothérapie spécifique.

Qu'est-ce que l'hypersensibilité médiée par les IgE?

Comme les manifestations de l'allergie respiratoire, l'allergie oculaire tient à une hypersensibilité immédiate dans plus de 95 % des cas. Cette sensibilité exacerbée est médiée par les IgE spécifiques d'un allergène. La classification

récente des hypersensibilités proposée par l'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) (**fig. 1**) distingue les pathologies médiées par les IgE des autres pathologies. Ces pathologies correspondent à la classique hypersensibilité immédiate de type I décrite par Gell et Coombs [1].

Cette hypersensibilité suppose la capture de l'antigène par la cellule présentatrice, sa reconnaissance et la production d'IgE spécifiques par les lymphocytes B, sous l'influence des lymphocytes T Helper 2. Ce premier contact aboutit à la formation d'IgE spécifiques de l'allergène. Lors d'une présentation ultérieure de l'antigène, l'allergène est reconnu par ses IgE spécifiques dont le pontage induit l'activation du mastocyte si celui-ci possède le récepteur de haute affinité aux IgE.

Le mastocyte est la cellule centrale de l'hypersensibilité IgE-médiée, elle est présente dans les tissus effecteurs de l'allergie et en particulier au sein de la conjonctive. Une fois activé, le mastocyte libère de son cytoplasme le contenu de granules dans lesquels sont stockées d'importantes quantités de tryptase et surtout d'histamine. Cette substance

LE DOSSIER

Allergies oculaires

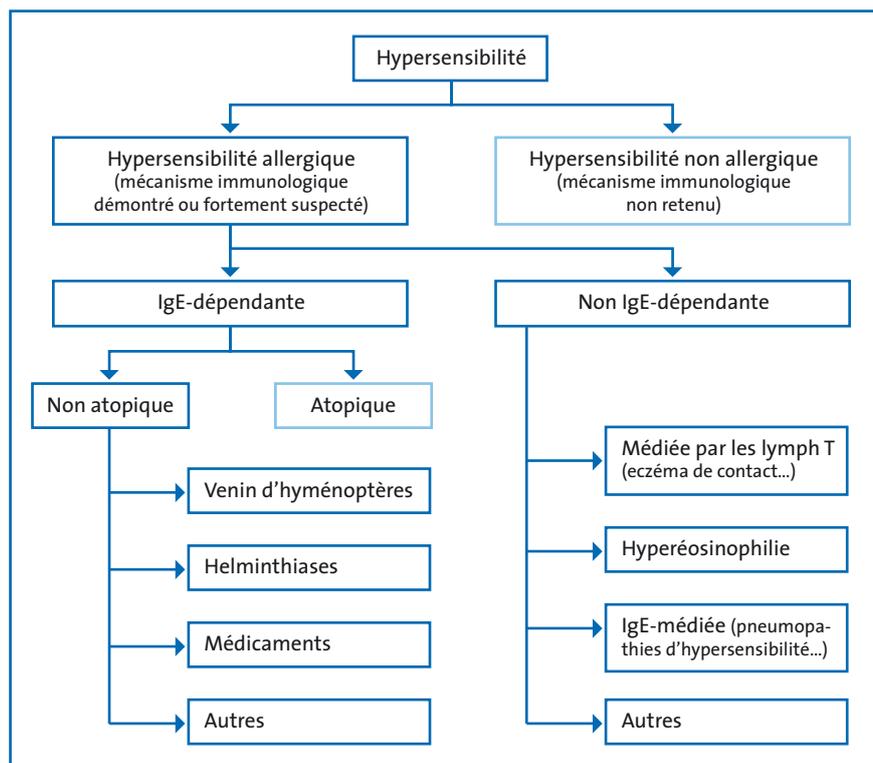


Fig. 1: Classification des hypersensibilités selon la nouvelle nomenclature de l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique [2].

est responsable de la majorité des symptômes de l'allergie. Elle agit sur la conjonctive en créant une vasodilatation, un prurit, un œdème muqueux responsable de chémosis et de larmolement et un afflux vasculaire responsable

de rubéfaction. Elle agit en se fixant sur les récepteurs à l'histamine de la cellule cible conjonctivale (fig. 2).

Le mastocyte est aussi capable de sécréter des médiateurs néoformés, qui sont

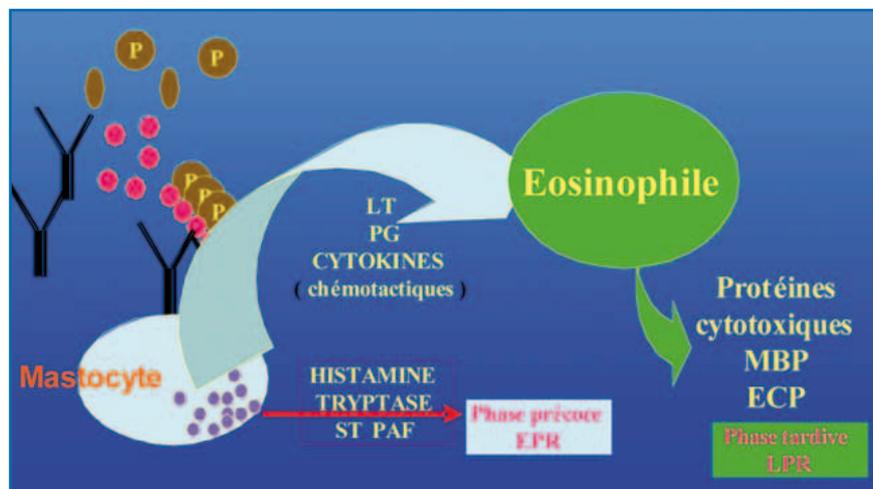


Fig. 2: Hypersensibilité immédiate médiée par les IgE.

des interleukines chémoattractantes pour l'autre cellule essentielle de l'allergie : l'éosinophile. Une fois activé, l'éosinophile sécrète des molécules délétères à court et à moyen terme pour l'épithélium conjonctival : ainsi, la protéine majeure basique (MBP) est sécrétée dans les larmes en quantité abondante chez les sujets atteints de kératoconjonctivite vernale [3].

Les méthodes de diagnostic de l'hypersensibilité immédiate

Elles sont largement dominées par les *prick-tests* et les dosages d'IgE spécifiques sériques :

- **La recherche du terrain atopique** est un préalable indispensable car l'hypersensibilité IgE-médiée atteint en particulier le sujet porteur d'un terrain atopique. Cette prédisposition génétiquement déterminée à développer des anticorps de type IgE après exposition à un allergène peut être suspectée devant des antécédents personnels ou familiaux proches (père, mère, fratrie) de dermatite atopique, d'asthme, de rhinite ou de conjonctivite allergique, ou d'allergie alimentaire ou d'anaphylaxie. Ce terrain peut aussi être soupçonné sur une hyperéosinophilie sanguine ou une augmentation du taux sérique d'IgE totales ou un phadiatop positif. Ce terrain atopique prédispose à une ou des sensibilisations allergéniques et invitera d'autant plus à pratiquer un bilan d'hypersensibilité immédiate (tableau I).

- Antécédents d'atopie personnels et familiaux proches : asthme allergique, eczéma atopique, urticaire allergique, rhinite allergique, allergie alimentaire, anaphylaxie aiguë.
- Hyperéosinophilie sanguine (> 600 éléments/dL).
- Augmentation des IgE totales sériques (valeur normale < 120 UI/mL après 12 ans (avant 12 ans, le seuil est de 10 x l'âge).

TABLEAU I : Les critères du terrain atopique.

● **La mise en évidence d'une sensibilisation IgE-médiée** est basée sur la pratique de *prick-tests* ou de dosages sériques d'IgE spécifiques [4]. Ces tests cutanés peuvent être pratiqués quel que soit l'âge du patient, d'autant qu'ils sont indolores et non suspects de complications. Ils nécessitent d'interrompre les antihistaminiques par voie générale dans la semaine qui précède les tests (sauf le kétotifène qui doit être stoppé 3 semaines avant) et les corticoïdes par voie générale depuis 5 jours. En pratique, devant toute conjonctivite persistante, les *prick-tests* seront systématiques pour les acariens (*dermatophagoïdes pteronyssinus* et *dermatophagoïdes farinae*), les phanères animaux (chat et chien), et l'*alternaria alternata*. Les pollens sont détaillés en particulier pour les formes saisonnières, en fonction de la périodicité des symptômes : graminées dont le dactyle et la phléole, herbacées dont l'armoise et l'ambrosie, ainsi que les mélanges d'arbres dont les bétulacées, les fagacées, les oléacées, les salicacées, les cupressacées. D'autres tests sont pratiqués en fonction du contexte : blatte, autres phanères et moisissures. Des *prick-tests* alimentaires seront effectués en particulier chez l'enfant : par principe pour l'arachide, l'œuf, ainsi qu'à la demande en fonction du contexte (notion de syndrome oral après inges-

tion, d'aversion alimentaire, de réaction après l'ingestion de tel ou tel aliment...).

Les dosages sériques d'IgE sont pratiqués systématiquement en pathologie oculaire, quel que soit le résultat des *prick-tests*, pour les principaux allergènes ainsi que pour les mélanges alimentaires. D'autres dosages sont effectués en fonction de la positivité de tests cutanés et du contexte environnemental.

L'allergologue devra adapter sa pratique à l'allergie oculaire : la batterie standard de tests cutanés doit être élargie et le dosage des IgE spécifiques doit être systématique pour *dermatophagoïdes pteronyssinus*, chat, *alternaria* et phléole. Les critères de sensibilisation *in vivo* et *in vitro* doivent être adaptés à l'allergie oculaire : on considérera comme positif tout *prick-test* de taille supérieure à la moitié du témoin positif, ou tout dosage d'IgE spécifiques supérieur à 0,10 UI/mL (*CAP system Pharmacia*). Ces critères sont plus "lâches" que les critères de positivité utilisés en pathologie allergique non oculaire. Ils aboutissent à la notion de sensibilisation à un ou plusieurs allergènes.

● **L'analyse de la pertinence de l'hyposensibilisation médiée par les IgE est une étape essentielle du diagnostic**

allergologique, basée sur un interrogatoire détaillé. Souvent la pertinence du bilan est évidente : par exemple, chez un sujet qui présente une conjonctivite saisonnière en février-mars et qui est sensibilisé électivement aux pollens de bouleau, ou chez un enfant sensibilisé au chat qui présente des symptômes seulement lorsqu'il est en contact avec ce mammifère.

Parfois, l'analyse de la pertinence de l'allergie nécessite la pratique d'un test de provocation conjonctivale (TPC) (**tableau II**). Il est pratiqué en dehors de la période d'exposition allergénique et nécessite un examen ophtalmologique préalable car le patient doit être indemne de lésion oculaire, un suivi de quelques heures au cabinet, des mesures de précaution, l'information et l'accord signé du patient. Sa positivité, attestée par l'apparition d'un prurit oculaire patent, permet d'impliquer l'allergène dans la conjonctivite [5]. Nous avons constaté la particularité de l'œil en matière de réaction allergique : ainsi, nous avons observé des TPC positifs en l'absence de rhinite associée à la conjonctivite, ou chez des sujets dont seuls les dosages sanguins étaient positifs. En définitive, si la majorité des cas n'oriente pas vers la pratique du TPC tant la pertinence de l'allergène est évidente, l'indication doit en être large [6].

Protocole	Ambulatoire (A)	Hospitalier (H)
Lieu	Cabinet médical	Hôpital, clinique
Médecin	Ophtalmologiste OU allergologue présent	Ophtalmologiste ET allergologue
Examen ophtalmologique	Préalable	Régulier, à chaque instillation`
But	Imputabilité de l'allergène	Id. + suivi de désensibilisation + pathologie non ophtalmo
Indications principales	CAS, CC	Toutes conjonctivites allergiques
Allergènes	Acariens, animaux, pollens	Id. + Latex, Alternaria
Protocole (dilution des flacons en IR)	0,1 – 1 – 10 – 100	3 – 6 – 12 – 25 – 50 – 100
Qualité de la réponse	Qualitative (oui/non)	Quantitative
Critères cliniques évalués	Prurit (0-4)	Prurit (0-4), hyperhémie, larmoiement, chémosis (0-3)
Seuil clinique de positivité	> 2	> 5
Critères paracliniques de positivité	Inutiles	Utiles

TABLEAU II : Test de provocation conjonctivale. Protocoles définis par le Groupe Ophtalmo Allergo.

LE DOSSIER

Allergies oculaires

Les indications de l'exploration de l'allergie oculaire IgE-médiée

Lorsque le diagnostic positif de conjonctivite allergique est posé (**tableau III**), essentiellement sur des critères cliniques, il convient avant d'adresser ce patient à l'allergologue pour la pratique d'un bilan étiologique de répondre à quelques préalables [7]:

- **Une conjonctivite bénigne**, qui ne récidive pas n'impose pas le recours à l'allergologue si le traitement symptomatique suffit à la maîtriser.
- **Une conjonctivite bénigne mais récidivante**, que ce soit de façon périodique ou itérative, justifie le recours à l'allergologue, de façon à mettre en évidence les facteurs allergéniques de déclenchement. On ne négligera toutefois pas les facteurs non allergéniques de pérennisation des symptômes tels que le contact avec les irritants ou polluants domestiques, urbains ou professionnels. S'il est nécessaire, le TPC pourra être pratiqué au cabinet de l'ophtalmologiste ou de l'allergologue selon le protocole ambulatoire défini par le Groupe Ophtalmo Allergo (G.O.A) (4). Dans tous les cas, la prise en charge thérapeutique et le suivi seront pluridisciplinaires, associant les soins locaux, l'éviction allergénique et une éventuelle désensibilisation.

- **Une kératoconjonctivite, qu'elle soit vernale ou atopique**, justifie une analyse rigoureuse; une complication doit être recherchée avant tout recours à l'allergologue, car elle peut justifier un traitement propre. Elle sera suspectée devant des signes fonctionnels – photophobie, troubles de la vue, douleur oculaire – et confirmée par un examen attentif de la surface oculaire à la lampe à fente, sans colorant puis après l'application de fluorescéine. Le retournement des paupières peut découvrir des papilles dont on appréciera la taille, une fibrose du revêtement muqueux, une kératite serrée, voire un ulcère ou une plaque vernale qui peuvent justifier un acte chirurgical urgent.

Une pathologie frontière peut poser des problèmes de diagnostic différentiel. On évoquera ainsi la possibilité d'une rosacée oculaire ou d'une conjonctivite giganto-papillaire qui ne justifient pas de pousser plus loin les investigations au plan allergologique.

Une allergie de contact doit être envisagée et notamment devant l'utilisation de cosmétiques ou de topiques médicamenteux qui sont suspects par principe: une exploration de l'allergie non IgE-médiée sera envisagée dans ces cas.

Des signes d'hyperréactivité conjonctivale non spécifiques manquent rarement

chez l'adulte ou lorsque la conjonctivite évolue sur un mode chronique [8]. Il s'agit de sensation de sable dans les yeux, de signes évocateurs d'un œil sec, et autres signes dont le traitement doit être initié et suivi par l'ophtalmologiste. Ces troubles peuvent être entretenus, en particulier chez l'enfant, par des troubles de la réfraction décelés par un examen sous Skiacol ou des troubles de la convergence oculaire. La sécrétion lacrymale doit être appréciée dans sa quantité par le calcul du *break-up time* (BUT) et dans sa qualité par celle du film lacrymal.

- **D'autres techniques, plus spécialisées encore**, peuvent être utilisées pour étayer la notion d'allergie IgE-médiée [9]: la recherche d'éosinophiles ou le dosage d'ECP dans les larmes ou le dosage quantitatif des IgE totales dans les larmes. Par contre, nous avons constaté l'absence de corrélation entre le dosage lacrymal quantitatif des IgE totales [10] et celui semi-quantitatif des IgE estimé sur bandelette. D'autres techniques sont utilisées dont l'empreinte conjonctivale qui permet d'explorer les cellules impliquées dans l'allergie et les dosages de cytokines dans les larmes.

- **L'indication du TPC doit être large**, et systématique lorsqu'une immunothérapie est envisagée. On utilisera le protocole hospitalier, qui justifie des

	Conjonctivite aiguë et saisonnière	Conjonctivite allergique perannuelle	Kératoconjonctivite vernale	Kératoconjonctivite atopique	Blépharite allergique
Fréquence	+++	+	±	-	-
Mécanisme	HSI	HSI	HSI/HSR	HSI/HSR/Mécanique	HSR/Irritant
Terrain	Atopique	Atopique	Enfant ± Atopique	Eczéma +++	
Clinique	Paupières	± Œdème palpébral		Eczéma + blépharite	Blépharite
	Conjonctive	Follicules	Papilles et/ou Follicules	Papilles géantes	± Conjonctivite
	Limbe		Nodules de Trantas, limbe épaissi		
	Cornée		± KPS	Ulcère, opacités, Néovascularisation	

TABLEAU III: Caractéristiques cliniques de l'allergie oculaire.

Abréviations

CA = Conjonctivite Allergique
CAS = Conjonctivite Aiguë et Saisonnière
CAP = Conjonctivite Allergique Perannuelle
ECP = Protéine Cationique des Eosinophiles
HRC = HyperRéactivité Conjonctivale
HSI = HyperSensibilité Immédiate
HSR = HyperSensibilité Retardée
KCA = KératoConjonctivite Atopique
KCV = KératoConjonctivite Vernale
KPS = Kératite Ponctué Superficielle
MBP = Protéine Majeure Basique
TPC = Test de Provocation Conjonctivale

précautions particulières, la présence de deux spécialistes et un examen répété à lampe à fente.

Conclusion

Au total, la mise en évidence d'une allergie médiée par les IgE est le plus sou-

vent simple devant une forme bénigne qu'elle soit récidivante ou persistante. Cette recherche étiologique peut être beaucoup plus délicate devant une kératoconjonctivite allergique. Mais dans tous les cas il est nécessaire de collaborer entre ophtalmologiste et allergologue. Cette collaboration peut aller jusqu'à la consultation en commun.

Bibliographie

1. GELL PGH, COOMBS RRA. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gel PGH, Coombs RRA editors. Clinical aspects of immunology. 2nd Ed. Blackwell. Oxford. 1968; 575.
2. JOHANSSON O, BIEBER T, DAHL R *et al.* Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. Oct 2003. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113: 832-836.
3. BONINI S, LAMBIASE A, SGRULETTA R *et al.* Allergic chronic inflammation in the ocular surface in vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2003, 3: 381-387.
4. FAUQUERT JL, JOUAVILLE L, CHIAMBARETTA F. How should allergic conjunctivitis be investigated? *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 2007, 47: 224-227.
5. FAUQUERT JL, MORTEMOSQUE B, BREMOND-GIGNAC D *et al.* Le test de provocation conjonctivale allergénique: recommandations pratiques pour le diagnostic des conjonctivites allergiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 2004; 44: 689-699.
6. MORTEMOSQUE B, BERTEL F, DE CASAMAYOR J *et al.* House-dust mite sublingual-swallow immunotherapy in perennial conjunctivitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*, 2003; 33: 464-469.
7. PISELLA PJ, FAUQUERT JL. L'allergie oculaire: rapport annuel des Sociétés d'ophtalmologie de France Coordonnateurs, *Bull Soc Ophthalmol Fr CVII*, 2007; pp. 1-328.
8. FAUQUERT JL, DEMOLY P. Hyperréactivité conjonctivale: approche diagnostique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 2005; 45: 226-233.
9. HOANG-XUAN T, BAUDOIN C, CREUZOT-GARCHER C *et al.* Inflammation chronique de la conjonctive: *Bull Soc Ophtal Fr*, 1998; 48: 1-300.
10. LIOTET S, WARNET VN, ARRATA M. Lacrimal immunoglobulin E and allergic conjunctivitis. *Ophthalmologica*, 1983; 186: 31-34.

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

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Conjonctivites allergiques saisonnières et perannuelles

- ↳ CAP et CAS sont des conjonctivites allergiques, IgE médiées, dont le mécanisme est une réponse de type I selon Gell et Coombs. Cela signifie que la symptomatologie est directement liée à la libération d'histamine.
- ↳ Leur différence repose essentiellement sur l'allergène responsable (nature, durée d'exposition...).
- ↳ Leur bilan étiologique est identique
- ↳ Leur traitement est le même. Seule la durée de celui-ci est différente, bien que, en cas de poly-allergies saisonnières, il puisse être chronique !

Kératoconjonctivites allergiques

- ↳ La KCV est une maladie de l'enfant, alors que la KCA touche l'adulte.
- ↳ Les kératoconjonctivites allergiques retentissent fortement sur la qualité de vie des patients, et favorise l'automédication. Ce sont des maladies potentiellement cécitantes.
- ↳ Une atopie ou un bilan allergologique positif ne sont retrouvés que dans la moitié des cas de KCV.
- ↳ Les immunosuppresseurs limitent le risque de complication iatrogène liée aux corticoïdes

Allergie de contact

- ↳ Le diagnostic d'eczéma aigu des paupières est un diagnostic clinique.
- ↳ L'eczéma chronique est parfois de diagnostic difficile car les lésions sont souvent discrètes et perdent leur aspect sémiologique typique.
- ↳ L'allergie de contact peut compliquer une autre affection ophtalmologique (rosacée, dermite séborrhéique...). C'est un piège diagnostique qu'il faut systématiquement évoquer.
- ↳ Un bilan étiologique comprenant les tests allergologiques doit être réalisé en cas de doute sur une allergie de contact.
- ↳ Une collaboration entre ophtalmologistes-dermatologues et allergologues est d'une importance capitale pour une prise en charge optimale des patients.

Bilan allergologique des pathologies IgE-médiées

- ↳ Le bilan d'allergie immédiate, médiée par les IgE, peut être pratiqué quel que soit l'âge, en ambulatoire chez un allergologue (*prick-tests* et dosages d'IgE spécifiques sériques).
- ↳ Les pneumallergènes les plus souvent impliqués dans l'allergie oculaire médiée par les IgE sont les pollens (de graminées et d'arbres), les acariens de la poussière domestique, les phanères animaux et les moisissures.
- ↳ Le Test de Provocation Conjonctivale allergénique est bien codifié. Il peut être pratiqué en ambulatoire. Il confirme que l'allergène testé est responsable des symptômes allégués.
- ↳ La conjonctivite aiguë et saisonnière et surtout la conjonctivite allergique perannuelle doivent conduire à la recherche d'une allergie IgE-médiée. Les formes sévères justifient une exploration spécialisée.

↳ Fiche téléchargeable sur www.performances-medicales.com,
Rubrique : Réalités Ophtalmologiques/Les articles/Le dossier

Anti-inflammatoires en ophtalmologie : quand ? pour qui ? comment ?

RÉSUMÉ : Le traitement de l'inflammation oculaire "médicale" et "chirurgicale" mérite toute l'attention des ophtalmologistes. Les AINS topiques sont largement utilisés en période périopératoire, de la surface jusqu'à l'OMC du pseudophaque.

Les AIS sont plus largement représentés dans l'arsenal des thérapeutiques anti-inflammatoires "médicales" : collyres pour les uvéites antérieures, injections sous-conjonctivales pour les uvéites intermédiaires unilatérales, par voie générale orale ou intraveineuse pour les uvéites intermédiaires bilatérales, les uvéites postérieures... ; la voie intravitréenne étant réservée au traitement ponctuel de l'œdème maculaire. L'évaluation du ratio bénéfique/risque guide leur utilisation.



→ C. TURPIN, M. WEBER
Service d'Ophtalmologie,
CHU, NANTES.

Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires recourent différents types et suivent différentes voies d'administration (fig. 1).

1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS inhibent la formation des prostaglandines pro-inflammatoires, vasodilatatrices et algogènes. Les différentes familles (**tableau 1**) agissent par le même mécanisme, l'inhibition de la cyclo-oxygénase, mais ont des activités différentes

liées à des paramètres pharmacocinétiques différents et à l'inhibition spécifique de l'isoforme COX-2 (famille non utilisée en ophtalmologie).

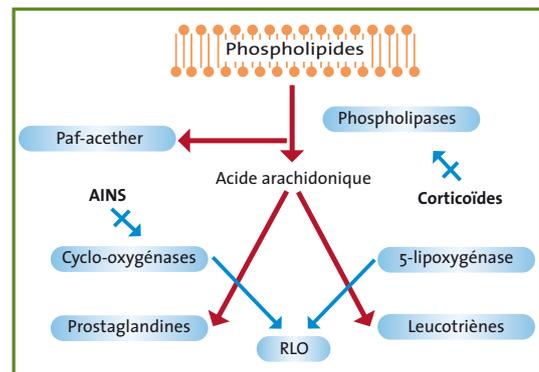


FIG. 1: Voie d'action des anti-inflammatoires.

- Salicylés : acide acétylsalicylique ou aspirine.
- Indoliques : indométacine (Indocollyre/Indocid)...
- Acides acétiques : diclofénac (Voltarène, Dicloved), kétorolac throméthamine (Acular).
- Acides propioniques : flurbiprofène (Ocufen), kétoprofène (Profénid).
- Fénamates, Oxicams, Pyrazolés

TABLEAU 1 : Familles d'AINS.

REVUES GÉNÉRALES Thérapeutique

● **Les AINS topiques**

Les indications reconnues des AINS locaux en ophtalmologie sont principalement périopératoires [1] : prévention myosis peropératoire, prévention et traitement de l'inflammation après chirurgie du segment antérieur (cataracte...), prévention et traitement de l'œdème maculaire cystoïde du pseudophaque, prévention et traitement de l'inflamma-

tion après laser YAG et traitement antalgique après chirurgie réfractive.

Lors de leur utilisation, une attention particulière doit être portée à la cornée, principale victime des effets indésirables des AINS topiques : hyperhémie, brûlures, anesthésie cornéenne, kératite ponctuée superficielle, ulcération. De plus, l'usage sur cornée hypoxique n'a pas d'effet thérapeutique, voire un effet paradoxal. La

toxicité directe est liée aux excipients et conservateurs : sur cornée fragilisée ou pour un usage de plus de 7 jours, l'utilisation des AINS en unidose ou sans conservateur est recommandée (**tableau II**).

● **Les AINS généraux**

Peu utilisés, ils peuvent être prescrits pour traiter une sclérite non nécrosante ou une uvéite antérieure récidivante malgré un traitement par corticoïdes locaux bien conduit.

Leur utilisation chez le sujet âgé doit être prudente en raison de leurs principaux effets indésirables (**tableau III**) : gastro-intestinaux (effet ulcérigène, risque d'hémorragie digestive favorisée par la prise d'antiagrégants plaquettaires ou d'anticoagulants), risque d'insuffisance rénale si associés à certains médicaments et diminution des effets de certains antihypertenseurs.

Ils peuvent également être utilisés après chirurgie orbito-palpébro-lacrymale, notamment chez l'enfant.

2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Quelle que soit la voie d'administration, l'hypertonie oculaire et la cataracte cortisonée constituent les principaux effets indésirables.

● **Les corticoïdes topiques**

Le choix dépend de la puissance d'activité souhaitée au niveau de la cornée et/ou de la chambre antérieure (**tableau IV**). La pénétration cornéenne ou en chambre antérieure, comparable entre les produits, dépend du nombre d'instillations. En cas de corticodépendance, une décroissance progressive avec des molécules de puissance décroissante est nécessaire.

En plus de l'hypertonie oculaire, la principale complication des AIS locaux est la récurrence d'une kératite herpétique.

Nom commercial	DCI	Conservateur	Présentation
Acular	Kétorolac throméthamine	Benzalkonium	Flacon 5 mL à 0,5 %
Indocollyre	Indométacine	Mercuriothiolate / o	Flacon 5 mL 0,1 % Unidoses
Ocufen	Flurbiprofène	Mercuriothiolate / o	Flacon 5 mL Unidoses
Voltarène	Diclofénac	Mercuriothiolate / o	Flacon 5 mL Unidoses
Dicloced	Diclofénac	Sans conservateur	Flacon

TABLEAU II : Caractéristiques des principaux collyres d'AINS.

Contre-indications
Allergie
Asthme à l'aspirine et/ou allergie croisée aux autres AINS (syndrome de Ferdinand Vidal)
Maladies hémorragiques
Antécédent récent ou ulcère gastroduodénal évolutif
Insuffisances rénales, hépatiques ou cardiaques sévères
Grossesse (3 ^e trimestre) et allaitement
Interactions médicamenteuses
Exemples de posologies d'AINS généraux
A prendre pendant le repas
Kétoprofène : 100 mg x3/j, LP = 200 mg, maximum 300 mg/j
Diclofénac : 50 mg x3/j, LP = 100 mg, maximum 150 mg/j

TABLEAU III : Contre-indications et posologie des AINS généraux.

Puissance	Corticoïde seul	Corticoïde + antibiotique(s)
1	Flucon (fluorométholone)	Baciline (hydrocortisone + bacitracine)
4	Vexol (rimexolone)	
26	Maxidex (dexaméthasone) Dexafree (dexaméthasone sans conservateur)	Dexagran (dexaméthasone + néomycine) Chibradron (dexaméthasone + néomycine) Maxidrol (dexaméthasone + néomycine + polymyxine B) Tobradex (dexaméthasone + tobramycine) Sterdex (dexaméthasone + oxytétracycline)

TABLEAU IV : Différents collyres AIS.

Puissance	Corticoïde	Présentation en ampoule de 1 mL
1	Hydrocortisone	
5	Triamcinolone ≈ fluoxyprednisolone (Kénacort)	40 mg
25	Bétaméthasone (Célestène), (Célestène chronodose)	4 mg, 5,7 mg
26	Dexaméthasone (Soludécadron, Dexaméthasone Merck)	4 mg

TABLEAU V : Injections périoculaires : des produits variés.

● Les corticoïdes par voie périoculaire

Cette voie est préférée si l'affection est unilatérale, récente ou si l'uvéïte est d'emblée compliquée d'un œdème maculaire cystoïde responsable d'une baisse d'acuité visuelle importante. La justification de cette approche tient au fait que la concentration intravitréenne de corticoïde est 15 fois plus élevée après une injection sous-conjonctivale de 2,5 mg de dexaméthasone qu'après la prise de 50 mg de prednisone par voie orale depuis plusieurs jours (*tableau V*).

Concernant les injections péribulbaires, certains résultats plaident en faveur d'une pénétration intraoculaire plus à travers le limbe qu'au travers de la sclère, le passage transcléral des molécules étant contrarié par le flux sanguin choroïdien mais également par la faible perméabilité de la couche de l'épithélium pigmenté de la rétine, ce qui pourrait constituer un argument en faveur des injections sous-conjonctivales plutôt que des injections péri-bulbaires ou *a fortiori* sous-ténoniennes [2]. Il faut par ailleurs retenir que ce traitement périoculaire (sous-conjonctival, péribulbaire) ne représente pas un traitement local pur dans la mesure où la concentration de corticoïde retrouvée dans le sang est comparable à celle d'un traitement oral.

● La voie intravitréenne

>>> Injection intravitréenne (IVT) de triamcinolone

Plus efficace qu'une injection périoculaire, il s'agit d'un traitement local effi-

cace de l'œdème maculaire uvéïtique [3] sans effet indésirable systémique. Il faut cependant noter que cette amélioration fonctionnelle n'est que provisoire et qu'il survient un nombre non négligeable d'hypertonies oculaires et de cataractes sous-capsulaires postérieures. Par ailleurs, des IVT répétées semblent pouvoir entraîner une toxicité rétinienne ne permettant plus aucune amélioration fonctionnelle malgré des résultats anatomiques satisfaisants [4].

En pratique, les IVT de triamcinolone, à la posologie de 0,1 mL, soit 4 mg, peuvent être réalisées ponctuellement et en dernier recours, dans l'attente de l'efficacité d'un traitement immunosuppresseur ou constituer une option thérapeutique si des effets indésirables liés à un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur sont craints. Sous forme retard, le Kénacort forme des cristaux blanchâtres dans le vitré : visibles, leur présence témoigne de la durée d'action.

>>> Dispositifs intravitréens libérant un corticoïde

Actuellement à l'étude [5] (Retisert fluorocinolone, Ozurdex dexaméthasone), ils permettraient de diminuer les taux de récurrence de l'uvéïte, de stabiliser la fonction visuelle et de diminuer l'utilisation des autres voies des traitements anti-inflammatoires.

● Les corticoïdes par voie orale

Ils conviennent davantage aux formes bilatérales ou aux formes résistantes aux injections sous-conjonctivales. Ils sont

habituellement administrés sous forme de prednisone (Cortancyl) en raison de sa meilleure biodisponibilité, à une posologie initiale de 1 mg/kg. La posologie est ensuite diminuée par paliers très progressifs afin de déterminer un éventuel seuil de corticodépendance caractérisé par une recrudescence de l'inflammation oculaire et éventuellement la réapparition de signes de gravité.

Pour un adulte de poids moyen, on procédera à la décroissance suivante : 60 mg/j, 40 mg/j, 30 mg/j, 25 mg/j, 20 mg/j ; puis décroissance par paliers de 2 mg jusqu'à 10 mg/j ; puis par paliers de 1 mg ; les paliers ayant une durée de 8 à 30 jours selon la gravité de l'uvéïte et les réponses aux traitements antérieurs.

Dans le cas d'une uvéïte corticosensible avec un seuil de corticodépendance inférieur à 10 mg/j, une corticothérapie à la dose minimale efficace pourra être poursuivie pendant plusieurs mois à plusieurs années. Dans le cas d'une corticosensibilité avec un seuil de corticodépendance supérieur à 10 mg/j, un traitement immunosuppresseur et/ou immunomodulateur pourra être associé à la corticothérapie. Il est indispensable d'associer à la prescription des corticostéroïdes au long cours les mesures préventives des complications systémiques (*tableau VI*).

- **Prednisone 20 mg cp :** 3 cp le matin à heure fixe, ne pas arrêter brutalement
- **Chlorure de potassium 600 mg gél. :** 1 gél. matin, midi et soir
- **Zolpidem 10 mg cp :** 1/2 à 1 cp au coucher si insomnie
+ prévention de l'ulcère gastroduodénal si facteur de risque :
Esoméprazole 20 mg cp : 1 cp le matin
+ prévention de l'ostéoporose si traitement > 7,5 mg/j et > 3 mois :
Cacit Vitamine D3 cp : 1 cp matin et soir
Riséronate 5 mg cp : 1 cp le matin (si facteur de risque surajouté)

TABLEAU VI : Ordonnance type initiale pour un adulte de 60 kg.

REVUES GÉNÉRALES

Thérapeutique

3. Les immunosuppresseurs et immunomodulateurs

Ils sont réservés aux uvéites graves, menaçant le pronostic visuel. Ils peuvent être utilisés en association avec les corticoïdes, à visée d'épargne cortisonique, ou en cas de corticorésistance ou de récurrences fréquentes.

● Les immunosuppresseurs

Plusieurs molécules sont disponibles : les antimétabolites (azathioprine, mycophénolate mophétil et méthotrexate), les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et voclosporine à l'étude), et le cyclophosphamide, agent alkylant, réservé à certaines pathologies inflammatoires graves.

Tous ces immunosuppresseurs ont une action différée de 4 à 6 semaines et doivent être associés aux corticostéroïdes par voie générale pendant 6 à 8 semaines. Leurs effets indésirables sont nombreux et potentiellement graves. Il est donc préférable de s'associer à un interniste pour leur prescription.

● Les immunomodulateurs

>>> Les anti-TNF α

L'implication du TNF dans la pathogénie des uvéites suggère l'intérêt potentiel des anti-TNF α dans leur prise en charge thérapeutique. Ils semblent être très efficaces très rapidement. D'autres études sont nécessaires pour préciser leurs indications et leurs modalités d'utilisation, notamment dans la maladie de Behçet où l'inflammation intraoculaire fulminante peut être dévastatrice et dans les arthrites juvéniles idiopathiques résistantes aux traitements AIS.

>>> L'interféron α 2a

Certaines études semblent montrer son efficacité, à des doses à définir, sur le traitement de l'œdème maculaire uvéi-

tique réfractaire aux corticoïdes, voire aux immunosuppresseurs.

Quel traitement anti-inflammatoire pour quelle situation ?

1. Pathologies inflammatoires "médicales"

● Conjonctivites

Pour les kératoconjonctivites vernaies et les conjonctivites saisonnières, lorsque les corticoïdes topiques sont nécessaires, quand les lavages oculaires, les substituts lacrymaux et les traitements antihistaminiques et antidégranulants mastocytaires ne suffisent plus, ils doivent être utilisés à forte dose durant de courtes périodes sans décroissance (dexaméthasone x3 à 6/j pendant 1 semaine).

Les AINS locaux sont une alternative intéressante aux corticoïdes [6]. Il est intéressant de choisir des formes sans conservateur pour préserver une cornée déjà très fragilisée... La ciclosporine 2 % collyre permet de limiter l'arrêt des AIS en cas de corticodépendance et de limiter leurs effets délétères.

Concernant les autres conjonctivites, les anti-inflammatoires sont inutiles, voire délétères.

● Episclérite

En pratique, le traitement doit débuter par l'instillation répétée de larmes artificielles [7]. Les collyres AINS ne sont prescrits qu'en deuxième intention. Enfin, si la gêne douloureuse persiste, on les substitue à des corticoïdes topiques.

● Sclérites

Il convient de distinguer deux situations aux pronostics visuel et vital différents [8] : la sclérite nodulaire ou diffuse non nécrosante, traitée par AINS systémiques, aux-

quels on peut ajouter des corticoïdes par voie générale (risques d'effets indésirables gastro-intestinaux majorés), voire des immunosuppresseurs; et la sclérite nécrosante ou en lien avec une collagénose qui nécessite un traitement immunosuppresseur fort d'emblée car le pronostic visuel et/ou vital (insuffisance rénale sévère et maladie de Wegener) sont en jeu [9].

● Kératites

Les anti-inflammatoires topiques, stéroïdiens ou non, retardent la cicatrisation cornéenne. Pourtant, certaines situations requièrent l'utilisation de corticoïdes lorsque l'inflammation est le principal facteur de complications. Les brûlures oculaires sévères, les kératites auto-immunes et immunoallergiques... doivent bénéficier d'un traitement anti-inflammatoire stéroïdien à fortes doses par collyres, injections sous-conjonctivales et/ou général.

Dans la prise en charge des kératites infectieuses, les corticoïdes sont introduits secondairement et sous couvert d'agent anti-infectieux seulement s'ils sont indispensables (kératite stromale et endothélite herpétiques, abcès bactériens contrôlés par collyres antibiotiques...).

● Uvéites antérieures

Les anti-inflammatoires stéroïdiens collyres à doses dégressives constituent le traitement de référence de première ligne des uvéites antérieures aiguës (**tableau VII**).

Dexaméthasone 1 goutte/h le jour + pommade au coucher + mydriatique(s)
Réévaluation à 48 h :
● Inflammation moindre : Poursuite dexaméthasone x 8/j 2 j, puis x 6/j 2 j, puis x 4/j 5 j, puis x 3/j 7 j, puis x 2/j 7 j, puis x 1/j 7 j, puis fluorométholone x 3/j 10 j, puis x 2/j 10 j, puis x 1/j 10 j
● Pas d'amélioration : AIS sous-conjonctival tous les jours pendant 3 à 5 j

TABLEAU VII : Schéma thérapeutique d'une uvéite antérieure aiguë non infectieuse.

Cas particuliers

► Uvéites antérieures récidivantes HLA B27+

Sans gravité si elles sont exceptionnelles, elles peuvent devenir très invalidantes si elles récidivent fréquemment. L'existence de plus de 4 à 6 poussées par an justifie l'introduction d'un traitement de fond préventif :

- **1^{re} ligne** : AIS topique à doses dégresives jusqu'à atteindre un seuil de corticodépendance acceptable (ex. : fluorométholone x 1 à 2/j),
- **2^e ligne** : AINS oraux,
- **3^e ligne** : méthotrexate,
- **4^e ligne** : anti-TNF.

► Uvéites antérieures torpides des arthrites juvéniles idiopathiques

Une prise en charge multidisciplinaire, spécialisée [10] et adaptée conditionne le pronostic de ces uvéites de l'enfant asymptomatiques et chroniques dont le pronostic peut être catastrophique. L'utilisation du tyndallomètre laser permet d'ajuster au mieux les doses d'anti-inflammatoires locaux afin d'éviter de nombreuses complications iatrogènes.

Parfois, les AINS locaux suffisent. Sinon, la corticothérapie locale doit être la plus faible possible. Si elle s'avère insuffisante, une corticothérapie générale orale, voire des bolus, ou des immunosuppresseurs (méthotrexate, souvent déjà prescrit pour l'atteinte articulaire) ou immunomodulateurs (anti-TNF) sont débutés [10, 11]. Parmi les anti-TNF, seuls l'infliximab et l'adalimumab peuvent être utilisés ; en effet, l'éta nercept entraîne des uvéites.

6. Uvéites intermédiaires et uvéites postérieures endogènes chroniques

● Principes généraux

Les signes de gravité et le caractère uni- ou bilatéral conditionnent la

prise en charge anti-inflammatoire (**tableau VIII**).

Pour les uvéites postérieures, si on souhaite une rapidité d'action ou le renforcement d'un traitement oral lorsqu'il existe un œdème maculaire cystoïde ou un décollement de rétine exsudatif, on réalise des injections sous-conjonctivales de corticoïde retard ou des bolus de méthylprednisolone (de 250 mg à 1 g) 3 jours de suite.

L'information du patient sur l'intérêt et la durée prolongée du traitement améliore l'observance.

● Chorioretinite toxoplasmique

Les corticoïdes sont utilisés afin de diminuer la taille de la cicatrice et ses séquelles fonctionnelles. Ils doivent toujours être associés au traitement antiparasitaire et doivent être débutés de façon concomitante, en bolus pendant 3 jours si le foyer chorioretinien affleure la fovéa, ou par voie orale si le foyer est plus éloigné ou en cas d'inflammation importante du vitré, avec un relais *per os* à arrêter avant l'arrêt du traitement antiparasitaire, lui-même arrêté après cicatrisation complète de la chorioretinite. En cas de persistance de l'inflammation et de l'absence de cicatrisation, le diagnostic doit être remis en cause.

● Rétinite herpétique

L'utilisation des corticoïdes généraux doit se faire avec la plus grande prudence, au minimum 48 heures après l'instauration d'un traitement antiviral général, une fois le foyer contrôlé.

● Neuropathies optiques

>>> Ischémiques

Certains suggèrent d'utiliser les corticoïdes à la phase initiale de toutes les neuropathies optiques ischémiques, artéritiques ou non, considérant que l'inflammation est en partie responsable des lésions du nerf optique.

>>> NORB et SEP

En cas de baisse d'acuité visuelle sévère, l'ONTT préconise des bolus de 1 g pendant 3 jours, à prolonger de 2 jours en l'absence d'amélioration, sans relais par voie orale. L'administration de fortes doses d'AIS à la phase initiale de la poussée en diminue la durée, ne modifie pas le pronostic visuel mais a un effet protecteur pendant 2 ans [12]. En cas d'inefficacité des corticoïdes, des échanges plasmatiques sont proposés. En parallèle, le traitement de fond de la SEP est introduit si elle est confirmée.

Signes de gravité imposant une corticothérapie
<ul style="list-style-type: none"> – AV < 5/10 – Œdème maculaire (OM) – Vascularite – Papillite – Néovaisseaux
<p>1^{re} intention et uvéite intermédiaire unilatérale</p> <p>Dexaméthasone sous-conjonctivale : 2,5 mg à renouveler</p>
<p>Uvéite intermédiaire bilatérale ou 2^e intention ou uvéite postérieure</p> <p>Prednisone per os 1 mg/kg/j jusqu'à diminution de l'inflammation</p> <p>Puis, selon le seuil de corticosensibilité ou corticodépendance, ajout ou non d'un immunosuppresseur et/ou d'un immunomodulateur</p>

TABLEAU VIII : Schéma thérapeutique des uvéites intermédiaires et postérieures.

REVUES GÉNÉRALES

Thérapeutique

Cas particulier : l'œdème maculaire uvéitique

Il mérite une attention particulière car sa survenue engage le pronostic visuel à long terme (fig. 2).

2. Les anti-inflammatoires en période périopératoire

● Chirurgie de la cataracte liée à l'âge

Les techniques chirurgicales du troisième millénaire, phacoémulsification, anesthésie topique, petite incision cornéenne, capsulorhexis, IOL pliables, qualité des biomatériaux...

ont considérablement diminué la réaction inflammatoire. Huit études prospectives randomisées [13, 14] ont démontré l'absence de différence de réaction inflammatoire entre un traitement topique par AINS seul, AIS seul ou AIS + AINS.

Dans la chirurgie non compliquée de la cataracte liée à l'âge isolée, compte tenu des effets délétères des AIS (récidives de kératites herpétiques, hypertonie), il n'est pas illogique de proposer un traitement par AINS topiques seuls administrés 3 à 4 x/j pendant 3 à 4 semaines, associés à un traitement antibiotique topique durant 7 jours.

Cas particuliers

► Un AIS topique sera ajouté si antécédent d'uvéite, rétinopathie diabétique ou cataracte traumatique.

► Les AINS ne contrarient pas l'effet des prostaglandines. Un patient opéré de cataracte sous prostaglandines peut poursuivre son traitement anti-glaucomateux à condition d'y ajouter des AINS topiques durant 2 à 3 mois.

► Chirurgie de cataracte et uvéite : en l'absence d'inflammation intraoculaire depuis au moins 3 mois ; à défaut, inflammation réduite au maximum depuis au moins 3 mois sous traitement anti-inflammatoire et/ou immunosuppresseur (tableau IX).

● Œdème maculaire cystoïde (OMC) du pseudophaque

Des études ont montré la supériorité de AINS pré- et postopératoires pour la prévention de l'œdème maculaire cystoïde. En pratique, sa prévention rentre de le cadre du traitement de l'inflammation postopératoire : AINS topiques seuls administrés 3 à 4 x/j pendant 3 à 4 semaines.

Le traitement curatif du syndrome d'Irvine Gass repose sur l'administration

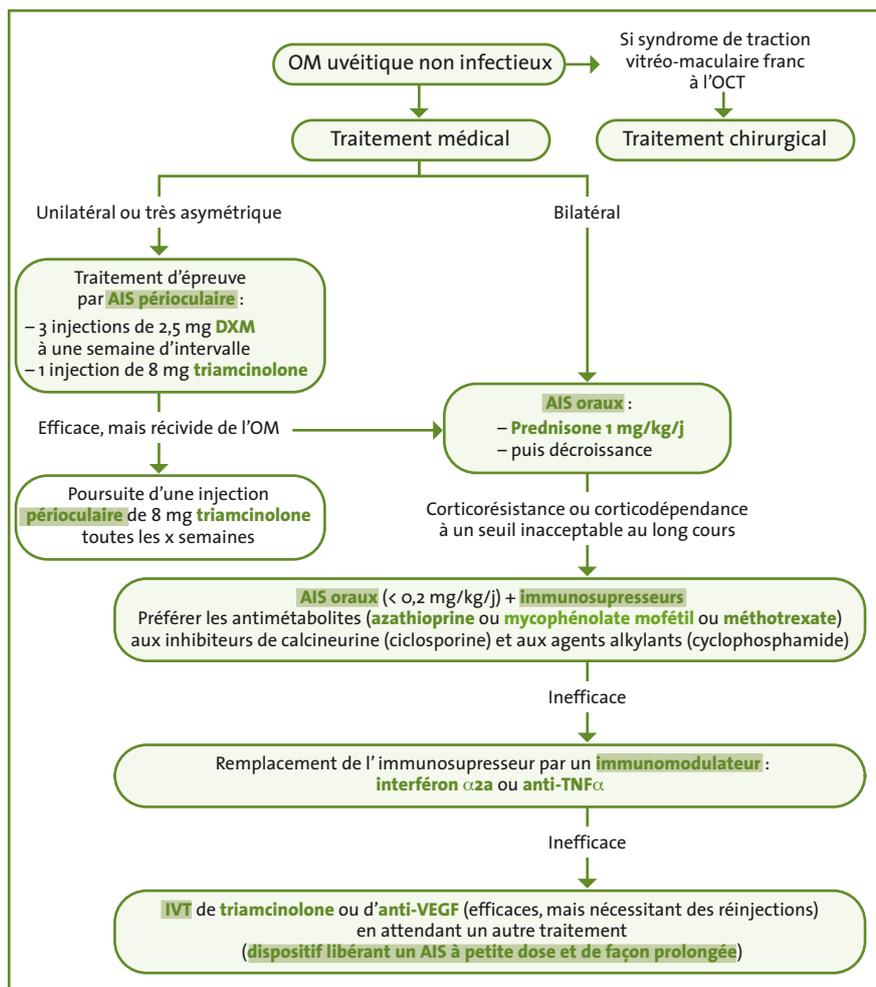


FIG. 2 : Schéma de prise en charge thérapeutique des œdèmes maculaires uvéitiques non infectieux.

3 jours préopératoires	Prednisone 0,5 mg/kg/j
Peropératoire	Méthylprednisolone IVL 500 mg à 1 g
Postopératoire	Prednisone 0,5 mg/kg/j à diminuer progressivement sur 6 semaines jusqu'à la dose de départ + dexaméthasone 6 à 12 gouttes/j au démarrage + mydriatique à durée d'action courte et non efficace tout au long du nyctémère pour éviter la formation de synéchies postérieures

TABLEAU IX : Cataracte et uvéite : corticothérapie périopératoire.

conjointe d'un AINS topique et d'acétazolamide. En pratique, la posologie conseillée pour l'acétazolamide est de 500 mg par jour. L'association kétorolac throméthamine 0,5 % [15] et acétazolamide est habituellement très efficace pour réduire l'OM du pseudophaque. En cas d'efficacité, l'acétazolamide est diminué à 375 mg puis à 250 mg et poursuivi pendant plusieurs mois.

● AINS après capsulotomie au laser YAG

Le Tyndall protéique augmente de façon significative de 34 %, avec un maximum à la 18^e heure et un retour à la normale à 3 semaines. Après laser YAG (capsulotomie ou iridotomie), une instillation d'AINS topiques 3 à 4 x/j pendant 3 à 4 semaines évite la survenue de complications inflammatoires.

● Chirurgie réfractive et AINS

Après PKR et Lasik, le Tyndall protéique augmente, surtout après Lasik, avec un retour à la normale à 7 jours pour la PKR et à 3 semaines pour le Lasik. En plus de l'action anti-inflammatoire, les AINS locaux après PKR agissent en inhibant les terminaisons nerveuses nociceptives stromales mises à nues par la désépithélialisation et activées par l'inflammation. En pratique, une instillation d'un AINS topique à visée antalgique 3 à 4 x/j pendant 2 à 5 jours après PKR suffit.

● Strabisme

Les AINS et AIS locaux de faible puissance sont largement utilisés.

● Chirurgie vitéo-rétinienne

Il est courant d'associer des collyres AIS et AINS pendant 1 mois.

Conclusion

Les ophtalmologistes ont à faire le choix entre AINS, AIS et autres traitements

POINTS FORTS

- ➔ Les indications reconnues des AINS locaux en ophtalmologie sont principalement périopératoires.
- ➔ La cornée, principale victime des effets indésirables des AINS topiques, préfère les formes non conservées...
- ➔ Quelle que soit la voie d'administration, l'hypertonie oculaire et la cataracte cortisonée constituent les principaux effets indésirables des AIS.
- ➔ En cas de corticodépendance, une décroissance progressive avec des molécules de puissance décroissante est nécessaire.
- ➔ Quelle que soit l'étiologie, l'inflammation oculaire peut nuire de façon définitive au pronostic visuel : les AIS doivent être instaurés à très fortes doses, diminués progressivement et associés aux anti-infectieux si nécessaire.

immunosuppresseurs, immunomodulateurs, selon les circonstances cliniques, les hypothèses diagnostiques et le ratio bénéfique/risque individuel à chaque patient.

Bibliographie

1. KIM SJ, FLACH AJ, JAMPOL LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*, 2010; 55: 108-133.
2. WEJTEMS O *et al.* Dexamethasone concentration in vitreous and serum after oral administration. *Am J Ophthalmol*, 1998; 125: 673-679.
3. YOUNG S *et al.* Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2001; 29: 2-6.
4. LANG Y, ZEMEL E, MILLER B, PERLMAN I. Retinal toxicity of intravitreal kenalog in albino rabbits. *Retina*, 2007; 27: 778-788.
5. JAFFE G, MARTIN D, CALLANAN D *et al.* Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis. *Ophthalmology*, 2006; 113: 1020-1027.
6. SUD RN, GREVAL RS, BAJWA RS. Topical flurbiprofen therapy in vernal keratoconjunctivitis. *Indian J Med Sci*, 1995; 49: 205-209.
7. WILLIAMS CP, BROWNING AC, SLEEP TJ *et al.* A randomised, double-blind trial of topical ketorolac vs artificial tears for the treatment of episcleritis. *Eye*, 2005; 19: 739-742.
8. JABS DA, MUDUN A, DUNN JP *et al.* Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol*, 2000; 130: 469-476.
9. TARABISHY AB, SCHULTE M, PAPALIODIS GN, HOFFMAN GS. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol*, 2010; 55: 429-444.
10. MARVILLE I, TERRADA C, QUARTIER P *et al.* Ocular threat in juvenile idiopathic arthritis. *Joint Bone Spine*, 2009; 76: 383-388.
11. HEINZ C, HEILIGENHAUS A, KUMMERLE-DESCHNER J, FOELDVARI I. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Z Rheumatol*, 2010; 69: 411-418.
12. SHAMS PN, PLANT GT. Optic neuritis: a review. *Int MS J*, 2009; 16: 82-89.
13. EL-HARAZI SM, RUIZ RS, FELDMAN RM *et al.* A randomized double-masked trial comparing ketorolac tromethamine 0,5 %, diclofenac sodium 0,1 %, and prednisolone acetate 1 % in reducing post-phacoemulsification flare and cells. *Ophthalmic Surg Lasers*, 1998; 29: 539-544.
14. HOLZER MP, SOLOMON KD, SANDOVAL HP, VROMAN DT. Comparison of ketorolac tromethamine 0,5 % and loteprednol etabonate 0,5 % for inflammation after phacoemulsification: prospective randomized double-masked study. *J Cataract Refract Surg*, 2002; 28: 93-99.
15. FLACH AJ, JAMPOL LM, WEINBERG D *et al.* Improvement in visual acuity in chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema after treatment with topical 0,5 % ketorolac tromethamine. *Am J Ophthalmol*, 1991; 5: 112-115.

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

Choix d'une combinaison antiglaucomateuse

RÉSUMÉ : Le traitement de la neuropathie optique glaucomateuse repose essentiellement sur l'abaissement de la pression intra-oculaire, et ce à tous les stades de la maladie.

Le traitement médical repose sur l'instillation chronique de collyres. Les recommandations actuelles encouragent à limiter le nombre de prises quotidiennes afin de favoriser l'observance et de préserver la qualité de vie des patients. Les combinaisons fixes de médicaments hypotonisants oculaires présentent un cortège d'avantages qui justifie leur place privilégiée dans la prise en charge du glaucome.



→ **E. BLUMEN OHANA,**
J.P. NORDMANN
Centre du Glaucome,
CHNO des Quinze-Vingts,
PARIS.

Le traitement de la neuropathie optique glaucomateuse (NOG) repose à l'heure actuelle sur un abaissement de la pression intra-oculaire (PIO), et ce quel que soit le stade évolutif de la maladie, et quel que soit le type de glaucome concerné, comme cela a été démontré dans les différentes études cliniques dont nous disposons [1-6] (*fig. 1*).

la neuropathie optique glaucomateuse, mais également dans certains cas d'hypertonie oculaire sans retentissement identifiable sur le nerf optique, comme par exemple en cas d'association à des facteurs de risque de NOG, ou en cas de chiffre pressionnel excessif (rapporté à l'épaisseur cornéenne centrale bien entendu).

Quand doit-on abaisser la PIO?

L'abaissement pressionnel oculaire va donc être recherché à tous les stades de

Comment abaisser la PIO?

L'arsenal thérapeutique hypotonisant oculaire repose sur des traitements

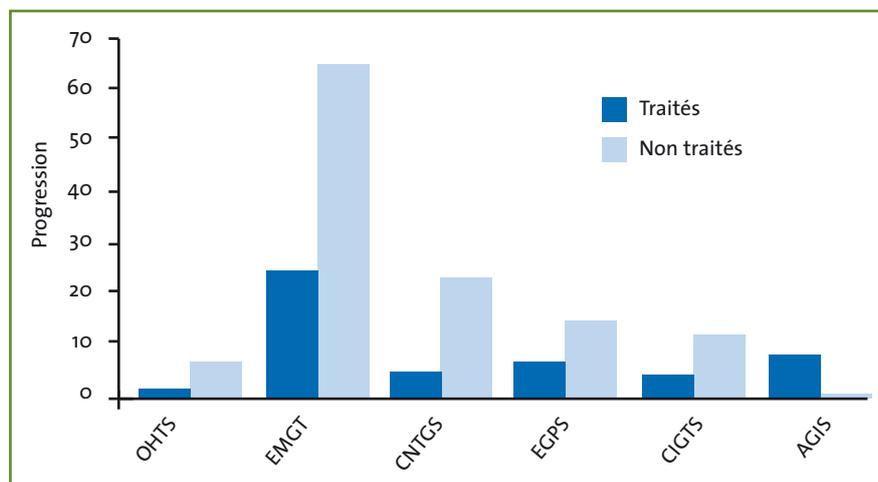


FIG. 1 : Progression de la NOG au travers des différentes études cliniques publiées, en fonction de l'existence ou non d'un traitement hypotonisant.

REVUES GÉNÉRALES

Glaucome

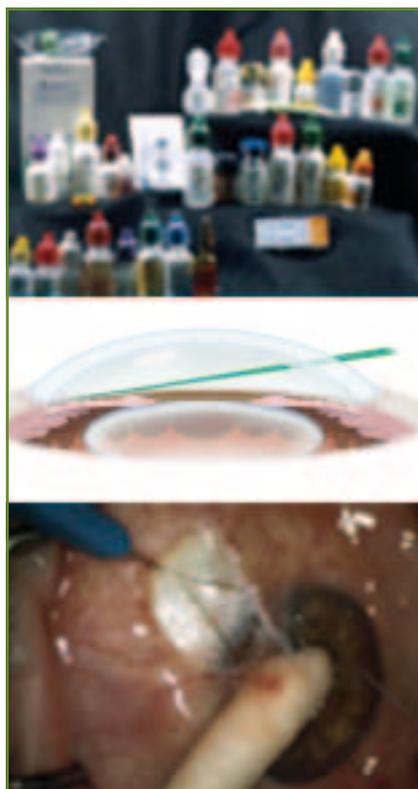


FIG. 2 : Moyens thérapeutiques permettant d'obtenir un abaissement pressionnel oculaire.

médicamenteux, laser ou chirurgicaux (fig. 2).

Les traitements médicamenteux sont essentiellement administrés par voie topique et agissent en diminuant la production d'humeur aqueuse et/ou en favorisant son excrétion. Nous dispo-

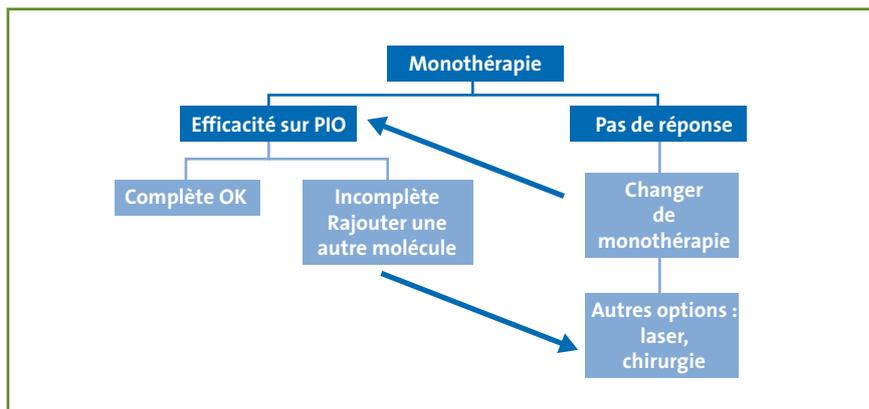


FIG. 4 : Recommandations en matière de traitement EGS.

sons actuellement de 5 familles thérapeutiques agissant en ce sens :

- les bêtabloquants,
- les analogues de prostaglandines,
- les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique,
- les alpha2 adrénérgiques,
- les parasympathicomimétiques.

Ces médicaments administrés en monothérapie induisent en moyenne des baisses pressionnelles oculaires pouvant aller jusqu'à 25-30 % [7] (fig. 3).

Stratégie thérapeutique

Les recommandations des sociétés savantes, en particulier celles de l'European Glaucoma Society [8-10], encouragent le praticien à débiter un traitement

hypotonisant avec une thérapeutique médicamenteuse locale, à ajuster en fonction de la pression intra-oculaire cible du patient concerné, et de l'évolution. La surenchère thérapeutique s'imposera en raison d'une mauvaise réponse pressionnelle ou d'une évolution péjorative de la neuropathie optique glaucomateuse (fig. 4).

Comme illustré dans la figure 4, on propose d'adjoindre un second médicament hypotonisant quand le premier, pris correctement, ne suffit pas à obtenir la PIO cible, c'est-à-dire le chiffre de PIO qui permettra de stabiliser la NOG pour un patient donné. Il est néanmoins des circonstances, admises à l'heure actuelle, où l'on pourra proposer une association médicamenteuse d'emblée en première intention :

- pression intra-oculaire très élevée au moment du diagnostic,
- altérations anatomiques majeures,
- déficits du champ visuel avancés,
- suivi compliqué.

Pour associer deux principes actifs et potentialiser leur effet hypotonisant propre, il paraît logique de choisir des mécanismes d'action complémentaires avec par exemple, un médicament diminuant la production d'humeur aqueuse (bêtabloquant ou inhibiteur de l'anhydrase carbonique) et l'autre favorisant son évacuation (analogue de prostaglandine).

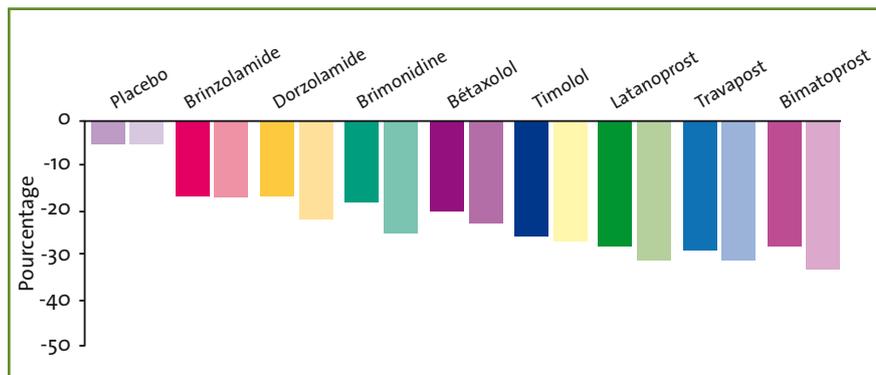


FIG. 3 : Abaissement pressionnel obtenu avec les différentes monothérapies locales. D'après [7].

Les combinaisons fixes antiglaucomateuses

On peut alors prendre les deux principes actifs précités séparément, avec 2 flacons, des prises distinctes, ou alors proposer une combinaison fixe, à savoir un médicament qui combine les deux principes actifs [11].

Elles ont toutes un partenaire privilégié qui est le timolol :

- Cosopt associe le dorzolamide au timolol, existe avec et sans conservateur ; la posologie est d'une goutte deux fois par jour à 12 heures d'intervalle,
- Azarga utilise le brinzolamide comme inhibiteur de l'anhydrase carbonique ; la posologie est d'une goutte deux fois par jour à 12 heures d'intervalle,
- Combigan fait intervenir la brimonidine en plus du timolol et s'utilise aussi 2 fois par jour,
- Xalacom combine le latanoprost au bêtabloquant précité,
- Duotrav comporte du travoprost,
- Ganfort associe du bimatoprost au timolol.

Les trois derniers produits font intervenir un analogue de prostaglandine à un bêtabloquant et gardent la posologie simple d'une instillation par jour.

Le concept des combinaisons fixes est séduisant à différents égards pour les patients :

>>> En termes d'efficacité, ces associations ont une efficacité équivalente à celle obtenue avec leurs composants pris séparément. On cumule les mécanismes d'action et on évite les phénomènes de "wash out".

>>> En ce qui concerne leur tolérance, l'expérience clinique montre que l'adjonction du timolol permet d'amoindrir les effets secondaires et optimise donc la tolérance de ces produits.

>>> La dose de conservateur administré est moins importante.

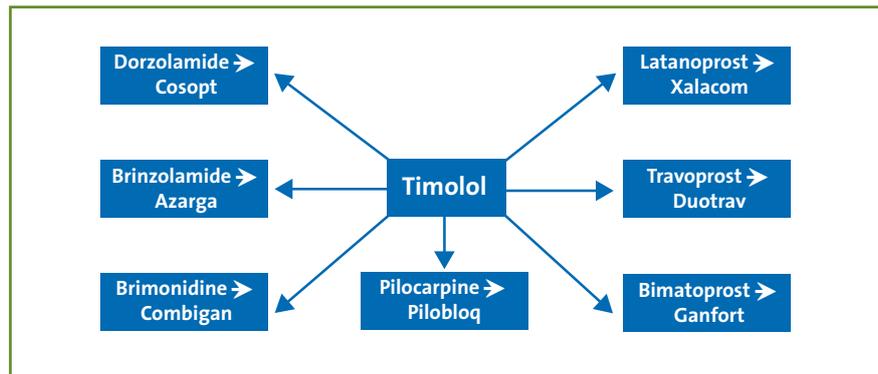


FIG. 5 : Différentes combinaisons fixes disponibles en 2011.

>>> La conséquence attendue de cette meilleure tolérance est une meilleure observance et donc une meilleure prise en charge thérapeutique, des patients mieux traités [12].

>>> Le schéma posologique est simple avec un côté pratique et une facilité d'usage bienvenue.

>>> Le coût est moindre pour le patient mais également pour la société pour les raisons d'efficacité et d'observance évoquées ci-dessus [13].

>>> On peut même imaginer pour les situations où une plurithérapie est nécessaire d'associer des combinaisons fixes afin de pouvoir bénéficier des différents principes actifs de leurs composants [14].

Les combinaisons fixes présentent un réseau d'avantages qui justifie leur place dans la prise en charge des patients glaucomateux ou hypertones oculaires [11]. Elles ne représentent malheureusement pas la solution ultime en termes de prise en charge, mais permettent de stabiliser certaines situations avec une meilleure qualité de vie pour les patients concernés.

Ces médicaments, nous l'avons vu, combinent 2 principes actifs avec des contre-indications propres et des effets secondaires potentiels que l'on ne peut

ignorer. La vigilance reste de mise, avant d'envisager une prescription et le suivi rigoureux pour veiller sur l'évolution de la NOG, mais également sur la survenue de certains effets secondaires médicamenteux.

Conclusion

Un résumé sur les éléments de choix d'un traitement médicamenteux antiglaucomateux :

>>> Un traitement hypotonisant s'avère nécessaire s'il existe une neuropathie optique glaucomateuse ou une hypertension oculaire associée à des facteurs de risque.

>>> La baisse pressio-nnelle espérée repose sur la notion de PIO cible qui fait intervenir l'espérance de vie du patient, son atteinte anatomique et fonctionnelle initiale, la PIO au moment du diagnostic, et la vitesse de progression de la NOG. La baisse pressio-nnelle minimale attendue est supérieure ou égale à 20 % de la PIO initiale.

>>> Un grand nombre de patients nécessitent plusieurs traitements, et l'observance est directement liée au nombre de prises médicamenteuses quotidiennes ainsi qu'aux effets secondaires de médicaments.

REVUES GÉNÉRALES

Glaucome

POINTS FORTS

- ➞ Les combinaisons fixes antiglaucomeuses associent deux principes actifs hypotonisants oculaires.
- ➞ Elles ont toutes pour partenaire privilégié le timolol, avec les précautions d'emploi de mise inhérentes à la présence d'un bêtabloquant.
- ➞ Ces combinaisons antiglaucomeuses présentent des avantages certains qui les rendent incontournables dans la prise en charge médicale du glaucome.
- ➞ Parmi les avantages reconnus de ces combinaisons fixes, on évoquera entre autres leur efficacité, leur tolérance locale, la simplification du schéma thérapeutique qu'elles autorisent...
- ➞ Par voie de conséquence, l'observance pourrait être optimisée et la neuropathie optique glaucomateuse mieux contrôlée.

>>> Les combinaisons fixes anti-glaucomateuses permettent une simplification de la prise médicamenteuse et une meilleure tolérance locale : ces avantages permettent d'espérer une meilleure observance, gage d'un meilleur pronostic de la NOG à terme.

>>> Ces combinaisons fixes ont toutes comme partenaire, le timolol, bêtabloquant dont il faut connaître les précautions d'usage.

>>> Elles permettent une baisse press ionnelle au moins égale (non inférieure) à celle obtenue avec leurs deux composants pris séparément.

>>> Elles existent pour l'une d'entre elles sans conservateur, et, à venir pour une autre, sans chlorure de benzalkonium.

>>> Ces combinaisons fixes ont de ce fait, une place privilégiée dans l'arsenal thérapeutique anti glaucomateux.

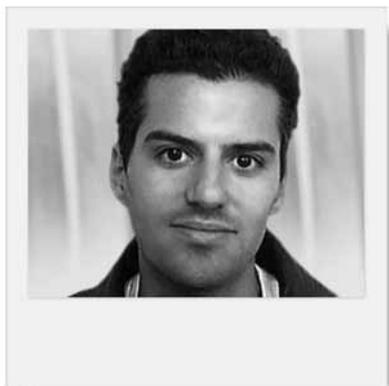
Bibliographie

1. KASS MA, HEUER DK, HIGGINBOTHAM EJ *et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 2002; 120: 701-13; discussion 829-830.
2. LESKE MC, HEIJL A, HUSSEIN M *et al.* Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*, 2003; 121: 48-56.
3. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol*, 1998; 126: 487-497.
4. MIGLIOR S, ZEYEN T, PFEIFFER N *et al.* Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*, 2005; 112: 366-375.
5. LICHTER PR, MUSCH DC, GILLESPIE BW *et al.* Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*, 2001; 108: 1943-1953.
6. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 4. Comparison of treatment outcomes within race. Seven-year results. *Ophthalmology*, 1998; 105: 1146-1164.
7. VAN DER VALK R, WEBERS CA, SCHOUTEN JS *et al.* Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*, 2005; 112: 1177-1185.
8. Selected papers from the 5th Congress of the European Glaucoma Society. Paris, France, 20-22 June 1996. *Int Ophthalmol*, 1996; 20: 1-163.
9. SCHARGUS M, GREHN F, GLAUCOCARD W. The European Glaucoma Society Glaucomard project: improved digital documentation of medical data for glaucoma patients based on standardized structured international datasets. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008; 246: 1757-1768.
10. Terminology and guidelines. European glaucoma society, 2008; v. Third edition.
11. BRON A, NORDMANN JP, ROULAND JF *et al.* Observational survey on the use of dual therapy in ocular hypertension or glaucoma treatment. *J Fr Ophthalmol*, 2006; 29: 164-168.
12. DENIS P. Practical measures. Advantages of fixed combination treatments. *J Fr Ophthalmol*, 2006; 29 Spec No 2: 45-48.
13. LACHKAR Y. Advantages of fixed combinations. *J Fr Ophthalmol*, 2008; 31: 2S85-9.
14. NORDMANN JP. Is it possible to combine fixed therapeutic associations? *J Fr Ophthalmol*, 2009; 32: 212-216.

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

Prise en charge des CRSC et ERD

RÉSUMÉ : La CRSC est une maladie rétinienne unilatérale et aiguë touchant le sujet jeune, et favorisée par le stress et la prise de corticoïdes. Elle est confirmée par l'OCT et l'angiographie à la fluorescéine qui retrouvent un DSR. Une résolution spontanée est fréquente. Cependant, la persistance du DSR nécessite un traitement par laser ou PDT. L'ERD est une maladie rétinienne bilatérale et chronique touchant le sujet d'âge mur. L'OCT et l'angiographie à la fluorescéine retrouvent une atteinte de l'épithélium pigmentaire et un DSR. Elle nécessite un traitement par laser ou PDT afin de préserver la vision sur le long terme.



→ F. LALLOUM, R. TADAYONI,
A. GAUDRIC, P. MASSIN
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière,
PARIS.

La chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) est une maladie idiopathique touchant le plus souvent le sujet jeune et d'âge moyen (25 à 45 ans). Elle a été décrite pour la première fois par Masuda et bien définie lorsque le syndrome angiographique a été décrit en 1967 par Gass [1]. Le stress [2], l'hypercorticisme [3] et l'hypertension artérielle sont des facteurs fréquemment retrouvés.

Son incidence est de 1/10 000. Elle touche 6 fois plus les hommes que les femmes [4]. La CRSC se présente par une baisse d'acuité visuelle (AV) unilatérale, avec métamorphopsies, micropsie ou scotome. Cette baisse d'AV est en général modérée, autour de 6 à 8/10.

Par ailleurs, il existe une forme plus complexe, l'épithéliopathie rétinienne diffuse (ERD), qui est idiopathique, de découverte tardive, bilatérale et chronique. On retrouve 80 % d'hommes, l'atteinte apparaissant à un âge plus tardif que la CRSC (35-50 ans) [5-7].

Physiopathologie

Ces deux maladies résulteraient d'altérations de la choriocapillaire associées à une atteinte de la barrière hémato-ré-

nienne au niveau de l'épithélium pigmentaire (EP). Les altérations de l'EP et de la circulation choroïdienne peuvent être primaires ou secondaires.

L'angiographie ICG a montré une hyperméabilité de la choriocapillaire au pôle postérieur [5-7]. En OCT, l'épaisseur de la choriocapillaire est augmentée, bilatéralement, au pôle postérieur chez les patients atteints de CRSC unilatérale [8].

Diagnostic de la CRSC

1. Examen à la lampe à fente

L'examen à la lampe à fente retrouve un œil blanc et non inflammatoire. On retrouve au fond d'œil un décollement de la rétine sensorielle au niveau de la macula, pouvant être associé à un petit décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) sans hémorragies. Le liquide sous-rétinien peut être limpide ou trouble avec de petits précipités jaunes.

2. Angiographie à la fluorescéine

L'angiographie à la fluorescéine retrouve typiquement soit un aspect dit en "colonne de fumée" ou "en plumeau" (fig. 1), le plus fréquent, montrant une

REVUES GÉNÉRALES

Rétine



FIG. 1 : Séquence angiographique à la fluorescéine retrouvant un aspect en “colonne de fumée” ou “en plumeau” chez un patient présentant une CRSC.

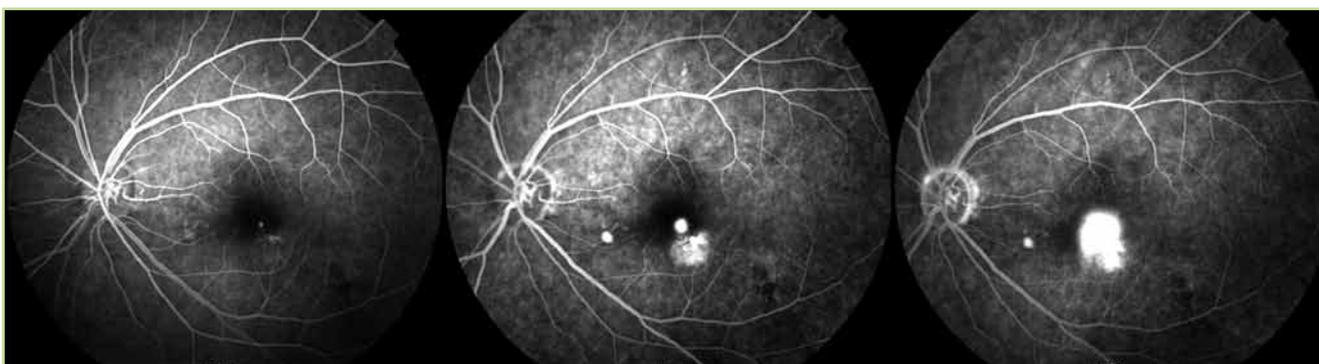


FIG. 2 : Séquence angiographique à la fluorescéine retrouvant un aspect en “tache d’encre” chez un patient présentant une CRSC.



FIG. 3 : OCT de la macula retrouvant un décollement séreux rétinien chez un patient présentant une CRSC.

hyperfluorescence sortant du point de fuite et montant verticalement en augmentant en intensité, jusqu’à remplir la totalité de l’aire du décollement séreux rétinien (DSR), soit un aspect en “tache d’encre” (fig. 2) correspondant à une hyperfluorescence précoce s’étendant de façon centrifuge au cours de l’examen et dans toute l’aire du DSR [1].

3. Angiographie ICG

Elle retrouve des vaisseaux choroïdiens dilatés au pôle postérieur et une hyperfluorescence diffuse par hyperméabilité de la choroïde [5-7].

4. L’OCT

Elle retrouve un DSR et peut retrouver un DEP (fig. 3).

Diagnostic de l’ERD

L’épithéliopathie rétinienne diffuse a été identifiée en 1977 par Zweng et Little [9]. Le diagnostic est établi sur la présence en angiographie à la fluorescéine de points de diffusion sous-rétiniens uniques ou multiples, chroniques, associés à d’importantes altérations de l’EP pouvant adopter un aspect en “queue de comète”, une bulle de DSR et à un DEP (fig. 4).

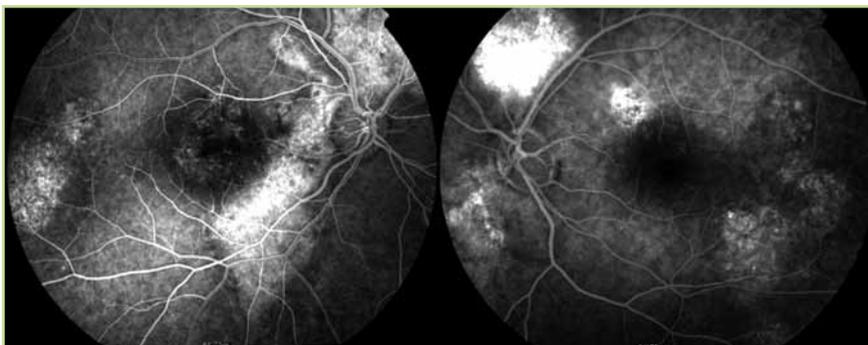


FIG. 4 : Séquence angiographique à la fluorescéine retrouvant un aspect en “queue de comète” sur altérations importantes de l’épithélium pigmentaire bilatérales chez un patient présentant une ERD.

POINTS FORTS

- ⇒ La CRSC est une maladie bénigne de la rétine dont la résolution spontanée est fréquente.
- ⇒ L'ERD est une maladie chronique de la rétine responsable d'une baisse d'acuité visuelle progressive.
- ⇒ Le laser et la PDT permettent de prendre en charge l'ERD, ainsi que la CRSC en cas de non résolution spontanée.

Evolution

L'évolution spontanée de la CRSC va le plus souvent vers la guérison en 3 à 6 mois. La récupération visuelle est dans la majorité des cas totale. Les récurrences sont possibles à distance. On ne se posera la question d'un traitement souvent qu'à partir de 4 mois en cas de non-résolution spontanée. Des récurrences sont possibles dans 25 à 40 % des cas.

L'ERD est une atteinte chronique et nécessite d'emblée un traitement afin d'éviter l'altération des photorécepteurs par le DSR chronique. La baisse visuelle est lente et des néovascularisations choroïdiennes sont possibles [10].

Traitement de la CRSC

Devant une CRSC récente, une surveillance à 3 mois est nécessaire, la résolution étant spontanée dans près de 90 % des cas. En cas de CRSC non résolutive spontanément, la persistance du liquide sous-rétinien entraîne une baisse d'acuité visuelle sans traitement. Il existe deux traitements qui sont le laser argon et la photothérapie dynamique.

1. Le laser argon

Le laser argon a été le premier traitement de la CRSC [11]. Il est nécessaire de réaliser une angiographie afin de rechercher le ou les points de fuite. Le

laser argon ne peut être utilisé que si ces points de fuite sont en dehors de la zone avasculaire centrale (500 µm centraux) et de la région interpapillomaculaire. Le traitement consiste à l'application de 3 à 5 impacts de 200 µm d'une durée de 0,1 seconde centré sur chaque point de fuite. En revanche, le laser est inutilisable si l'angiographie à la fluorescéine ne retrouve pas de point de fuite.

2. La photothérapie dynamique

La photothérapie dynamique à la vertéporfine est un traitement plus récent [12]. Elle réduit l'exsudation choroïdienne et par conséquent le DSR. Elle est utilisable dans les situations où le laser ne peut être pratiqué (absence de point de fuite, point de fuite juxtafovéolaire, point de fuite interpapillomaculaire) et selon le protocole du traitement de la DMLA. Le laser est appliqué 5 à 10 minutes après l'injection de la vertéporfine sur les zones d'hyperméabilité choroïdienne. La taille du spot est réglée de façon à recouvrir toute la zone d'exsudation choroïdienne. Une seule séance de PDT suffit dans la majorité des cas à faire disparaître le DSR.

Traitement de l'ERD

Les possibilités de traitement sont les mêmes que la CRSC : le laser argon et la PDT.

1. Le laser argon

Il doit être pratiqué sur les points de fuite avec les mêmes contre-indications que dans la CRSC [13]. Mais, contrairement à la CRSC, les possibilités de traitement par laser sont réduites du fait de la fréquente absence de point de fuite et d'une zone de décompensation de l'épithélium pigmentaire mal définie.

2. La PDT

Elle agit, quant à elle, sur la choriocapillaire, en préservant la rétine sus-jacente. L'altération de la circulation choriocapillaire en la diminuant conduit à une réduction de l'hyperperméabilité choroïdienne responsable des DSR. La taille du spot de la PDT doit de ce fait recouvrir toute la zone d'hyperméabilité choroïdienne [14].

Diagnostics différentiels

>>> Les néovaisseaux choroïdiens, accompagnés d'hémorragies rétinienues, d'une baisse importante de la vision et d'une diffusion en angiographie.

>>> Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada se présente sous la forme d'un DSR bilatéral accompagné d'une uvéite postérieure importante avec œdème papillaire, d'une méningite lymphocytaire et d'une hypoacousie.

>>> La fossette colobomateuse de la papille, dans laquelle le DSR est interpapillomaculaire sans point de fuite.

>>> Les hémangiomes choroïdiens, où l'on observe au temps choroïdien une hyperfluorescence inhomogène localisée à l'hémangiome.

Conclusion

La CRSC et l'ERD sont deux maladies rétinienues dont les mécanismes phy-

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

siopathologiques ne sont pas encore totalement élucidés. Leur diagnostic est primordial afin de guider la surveillance et le traitement pour chacune d'elle.

La CRSC est une maladie rétinienne bénigne se résolvant spontanément dans la majorité des cas, mais qui peut cependant nécessiter un traitement par laser ou PDT en cas de persistance du DSR.

L'ERD est une maladie chronique de diagnostic souvent tardif nécessitant un traitement par laser ou PDT afin de prévenir des dommages des photorécepteurs.

Bibliographie

1. GASS JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. Idiopathic central serous choroidopathy. *Am J Ophthalmol*, 1967; 63 : 587-615.
2. HAMPTON GR, HAY PB. Idiopathic central serous chorioretinopathy. In : Reinecke RD ed. *Ophthalmology Annual*. Ed. Raven Press (1989), New York. Pp. 129-155.
3. IIDA T, SPAIDE RF, NEGRAO SG *et al*. Central serous chorioretinopathy after epidural corticosteroid injection. *Am J Ophthalmol*, 2001; 132 : 423-425.
4. KITZMANN AS, PULIDO JS, DIEHL NN *et al*. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002. *Ophthalmology*, 2008; 115 : 169-173.
5. PICCOLINO FC, BORGIA L, ZINICOLA E *et al*. Indocyanine green angiographic findings in central serous chorioretinopathy. *Eye*, 1995; 9 : 324-332.
6. COHEN D, GAUDRIC A, COSCAS G *et al*. Epithéliopathie rétinienne diffuse et choriorétinopathie séreuse centrale. *J Fr Ophtalmol*, 1983; 6 : 339-349.
7. GUYER DR, YANNUZZI LA, SLAKTER JS *et al*. Digital indocyanine green angiography of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol*, 1994; 112 : 1057-1062.
8. IMAMURA Y, FUJIWARA T, MARGOLIS R *et al*. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina*, 2009; 29 : 1469-1473.
9. ZENG HC, LITTLE HL. Diffuse pigment epitheliopathy. In : Argon laser photocoagulation. CV Mosby ed Saint-Louis (1977). Pp. 117-126.
10. BERGER AR, OLK RJ. Central serous choroidopathy in patients over 50 years of age. *Ophthalmic Surg*, 1991; 22 : 583-590.
11. LEAVER P, WILLIAMS C. Argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 1979; 63 : 674-677.
12. OBER M, YANNUZZI LA, DO DV *et al*. Photodynamic therapy for focal retinal pigment epithelial leaks secondary to central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*, 2005; 112 : 20088-20094.
13. YANNUZZI LA, SLAKTER JS, KAUFMAN SR *et al*. Laser treatment of diffuse retinal pigment epitheliopathy. *Eur J Ophthalmol*, 1992; 2 : 103-114.
14. CARDILLO PICCOLINO F, EANDI CM, VENTRE L *et al*. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*, 2003; 23 : 752-763.

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

Thérapeutiques des chorioretinopathies séreuses centrales (CRSC) chroniques

RÉSUMÉ : La CRSC correspond à un excès de perméabilité veineuse choroïdienne. Dans les formes chroniques de l'affection, la réalisation d'une angiographie au vert d'indocyanine (ICG) permet de mettre en évidence des zones d'hyperfluorescence, traduisant cette perméabilité qui peut faire l'objet d'une thérapie photodynamique (PDT) à fluence réduite ou avec une demi-dose de photosensibilisant.

Les indications thérapeutiques dépendent de plusieurs facteurs dont l'ancienneté de la chorioretinopathie et l'épaisseur du décollement séreux rétinien (DSR). Le pronostic visuel après traitement dépend de l'acuité initiale et de l'épaisseur de la neuro-rétine en regard du soulèvement.



→ T. DESMETTRE,
S. BLANCHARD
Centre d'Imagerie, de Laser
et de Réadaptation Basse Vision,
LAMBERSART.

Le mot est rarement employé de nos jours en médecine, mais il reste courant et juste de dire que la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) est une pathologie "mystérieuse".

En l'absence de traitement, la chronicité du soulèvement séreux rétinien (DSR) consécutif à une exsudation choroïdienne va provoquer une atrophie de l'épithélium pigmentaire et de la neuro-rétine maculaire.

L'évolution du traitement des CRSC chroniques traduit pourtant depuis une dizaine d'années une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'affection et permet de faire face à certains cas où l'on éprouvait des difficultés à choisir entre l'abstention thérapeutique et une intervention.

L'utilisation d'un traitement peu invasif, la thérapie photodynamique (PDT) à fluence réduite ou avec une demi-dose de photosensibilisant facilite les choix thérapeutiques.

Historique, utilisation de la thérapie photodynamique

Il y a une vingtaine d'années, l'imagerie par angiographie à la fluorescéine pouvait laisser penser qu'il s'agissait d'une pathologie exclusive de l'épithélium pigmentaire (EP). Les images guidaient alors un traitement par photocoagulation du point de fuite. Seuls les patients avec un point de fuite extrafovéal pouvaient accéder au traitement.

Amalric avait déjà évoqué la notion d'une "phlébite choroïdienne" à l'origine des poussées de CRSC. C'est surtout Chan, en 2003, qui a montré en angiographie au vert d'indocyanine (ICG) une dilatation des veines choroïdiennes avec un remodelage de ces veines après traitement par thérapie photodynamique [1]. Yannuzzi et Piccolino ont de même montré le succès des traitements par thérapie photodynamique (PDT) sur des séries pilotes [2, 3].

Il a alors été établi que la CRSC consiste d'abord en une hyperperméabilité des

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

veines choroïdiennes responsable de l'accumulation de fluides sous l'épithélium pigmentaire. C'est la décompensation de l'épithélium pigmentaire provoqué par les fluides accumulés qui est à l'origine du fameux point de fuite. Dans ce contexte, l'utilisation de la PDT vise à diminuer l'hyperperméabilité choroïdienne [4] et à favoriser l'affaissement du soulèvement séreux rétinien chronique (DSR).

Ce traitement ne jouera aucun rôle sur l'atrophie rétinienne provoquée par le DSR chronique. Cette notion peut expliquer la discordance parfois observée entre la nette amélioration des images d'angiographie ou d'OCT après traitement et la stabilisation des performances visuelles.

Les protocoles de traitement par PDT

Tous les auteurs ont montré l'intérêt de guider la réalisation de la PDT par l'angiographie ICG. C'est en effet la présence de zones d'hyperfluorescence en ICG qui permet de centrer le ou les spots de PDT [2, 3]. En outre, Inoue a montré en 2009 que la présence de zones d'hyperfluorescence intense en angiographie ICG était un facteur prédictif de bonne réponse à la PDT et de moindre récurrences de la pathologie [5].

La **figure 1** montre la cinétique du photosensibilisant dans les différents com-

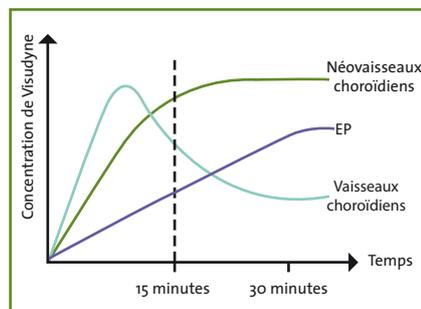


FIG. 1 : Cinétique de passage de la Visudyne dans les différents compartiments vasculaires.

partiments vasculaires chez la souris [6]. L'utilisation d'un délai de 15 minutes après le début de la perfusion apparaît logique lorsqu'il s'agit de traiter les néovaisseaux choroïdiens. En revanche, pour le traitement d'une CRSC, si le modèle est bien applicable à l'humain et si l'on vise bien à diminuer l'hyperperméabilité des vaisseaux choroïdiens, on pourrait proposer de traiter dès la fin de la perfusion.

Dès 2003, les auteurs qui avaient montré l'intérêt de la PDT pour traiter les CRSC chroniques ont noté la possibilité d'un surdosage avec l'apparition en angiographie à la fluorescéine d'une aire hypofluorescente en regard de la macula pouvant correspondre à des occlusions vasculaires choroïdiennes [3]. Les auteurs ont alors proposé de diminuer la dose de thérapie photodynamique, ce qui peut correspondre à une diminution de la dose de Visudyne ou à la diminution de la dose de la lumière du laser infrarouge qui active le photosensibilisant.

La dose standard de Visudyne est de 6 mg/m². Plusieurs auteurs ont montré la possibilité de diminuer cette dose de moitié avec des résultats qui restent favorables. Zhao a montré que 30 % de la dose standard de Visudyne (1,8 mg/m²) constituait la dose minimale efficace [7]. Cet article portait cependant sur des CRSC aiguës, ce qui peut avoir majoré la part des améliorations spontanées.

La diminution de la dose de lumière est l'autre façon de diminuer l'efficacité de la PDT et le risque de surdosage. La dose standard est de 50 J/cm². On peut rappeler ici que l'irradiance est la puissance divisée par la surface à traiter ($I_{(w/cm^2)} = P / S$) et que la fluence est l'irradiance multipliée par la durée d'irradiation ($F_{(J/cm^2)} = I \times t$). Ainsi, on retrouve les paramètres utilisés en standard et affichés sur les lasers de thérapie photodynamique :

– dose standard : 50 J/cm² = 600 mW/cm² x 83 s,

demi-fluence : 25 J/cm² = 300 mW/cm² x 83 s.

Suivant les appareils utilisés, il conviendra de régler soit simplement la fluence, soit la fluence et l'irradiance comme sur le laser commercialisé par Zeiss (**fig. 2**). Plusieurs auteurs ont montré l'intérêt d'utiliser une fluence réduite pour traiter les CRSC chroniques [5, 8, 9]. Kim a, en revanche, montré la possibilité de survenue d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire même avec cette réduction de la fluence [8].

On peut considérer qu'il y a actuellement autant de preuves d'efficacité de la PDT à fluence réduite qu'à demi-dose

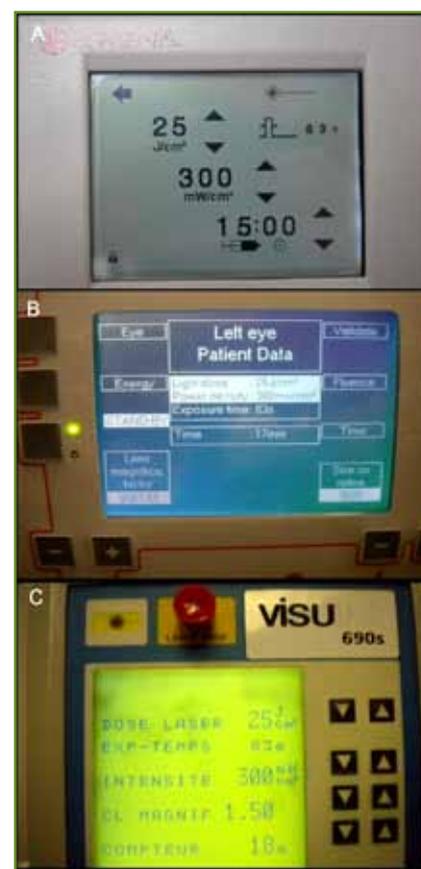


FIG. 2 : Réglages de l'irradiance et de la fluence sur les principaux lasers de thérapie photodynamique actuellement commercialisés (A: laser OPAL de Lumenis-Coherent ; B: laser Activis de Quantel ; C: laser Visulas de Zeiss).

POINTS FORTS

- ⇒ L'angiographie ICG permet de repérer des zones d'hyperfluorescence focales guidant le traitement. Leur présence conditionne un pronostic favorable après traitement, au moins au plan anatomique.
- ⇒ L'utilisation d'un médicament hors AMM comme la Visudyne pour les CRSC chroniques implique la nécessité d'un consentement éclairé du patient.
- ⇒ Le résultat fonctionnel est au moins autant influencé par le degré d'amincissement de la neurorétine en regard du DSR que par la réapplication du DSR. Il est nécessaire d'en informer le patient avant le traitement.

de Visudyne. La seconde méthode peut avoir un intérêt économique [7].

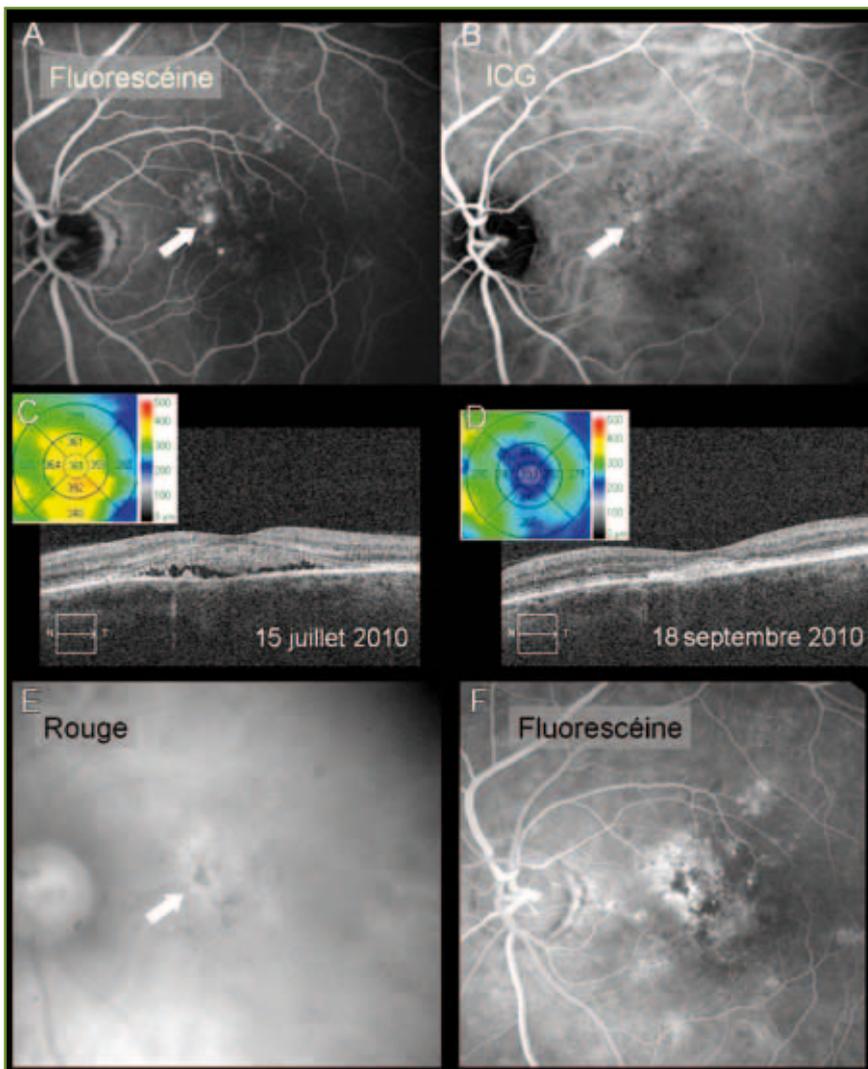
Les facteurs pronostiques

Deux éléments conditionnent le pronostic après traitement. D'abord, le degré d'amincissement de la neurorétine évalué en OCT (et l'acuité visuelle initiale qui en découle). Ensuite, l'aspect angiographique en ICG. La présence de zones d'hyperfluorescence focales fait attendre une bonne réponse anatomique à la thérapie photodynamique.

Les indications

La présence d'un point de fuite extrafovéal, voire extramaculaire, incite à discuter en première intention une photocoagulation (**fig. 3**). L'utilisation d'une énergie faible, habituellement suffisante, permet de limiter le risque d'une extension de la cicatrice au cours des années suivant la réalisation du geste. L'inconvénient de la méthode, souvent basée sur l'angiographie à la fluorescéine, peut surtout consister à oublier un point de fuite ou une zone de fuite, ce qui conduira à un traitement incomplet avec la persistance d'un certain DSR. On rappelle ici l'intérêt de réaliser une angiographie au vert d'indocyanine dans tous les cas de CRSC chronique atypique pour ne pas manquer un point de fuite qui peut être masqué en angiographie à la fluorescéine par l'hyperfluorescence d'une zone de migration pigmentaire.

FIG. 3 : CRSC atypique évoluant depuis plusieurs années. **A, B C :** en juillet 2010 avant photocoagulation d'un point de fuite à la partie temporale supérieure de la zone extrafovéale (flèche). **D, E, F :** six semaines après la photocoagulation. L'aspect anatomique est satisfaisant avec la résolution du décollement séreux rétinien (DSR). Il persiste une hyperreflectivité sous la fovéola pouvant correspondre à du matériel fibrineux. L'évolution fonctionnelle reste stable sans aggravation mais sans amélioration. Le relatif amincissement de la rétine fovéale visible sur l'OCT réalisé avant photocoagulation (C) traduit le processus d'atrophie.



REVUES GÉNÉRALES

Rétine

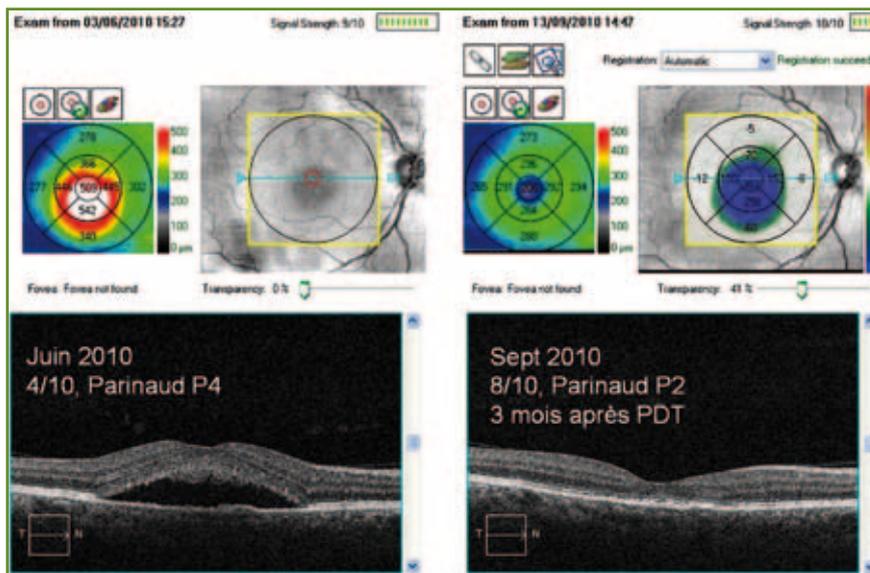


Fig. 4 : CRSC atypique évoluant depuis 8 mois. Le bon résultat fonctionnel après thérapie photodynamique réalisée avec une demi-fluence est cohérent avec l'absence de migration pigmentaire importante en regard de la macula, l'absence d'amincissement rétinien observé en OCT et la relative conservation de l'acuité avant traitement.

La thérapie photodynamique a l'avantage, en particulier après repérage des zones d'hyperfluorescence en angiographie ICG, de traiter l'affection un peu plus en amont. Les protocoles de traitement par PDT sont actuellement mieux établis. Ils correspondent à des séries de patients d'effectif progressivement croissant. On utilisera soit une fluence réduite (**fig. 4**), soit une dose de Visudyne réduite pour limiter le risque d'un surdosage. Peu d'effets secondaires sont décrits depuis l'utilisation

de fluences réduites ou de doses diminuées de Visudyne pour la PDT.

Malgré ces éléments, il faut souligner qu'il persiste de réelles difficultés à choisir entre une intervention et l'abstention thérapeutique, en particulier lors de la présence d'un DSR chronique avec relative conservation des performances visuelles. Dans ces cas, l'évolutivité fonctionnelle et anatomique aident à discuter l'indication thérapeutique.

Bibliographie

1. CHAN WM, LAM DS, LAI TY *et al.* Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin : a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol*, 2003 ; 87 : 1453-1458.
2. YANNUZZI LA, SLAKTER JS, GROSS NE *et al.* Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina*, 2003 ; 23 : 288-298.
3. CARDILLO PICCOLINO F, EANDI CM, VENTRE L *et al.* Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*, 2003 ; 23 : 752-763.
4. MARUKO I, IIDA T, SUGANO Y *et al.* Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*, 2010 ; 117 : 1792-1799.
5. INOUE R, SAWA M, TSUJIKAWA M *et al.* Association between the efficacy of photodynamic therapy and indocyanine green angiography findings for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2010 ; 149 : 441-446.
6. RICHTER AM, CERRUTI-SOLA S, STERNBERG ED *et al.* Biodistribution of tritiated benzoporphyrin derivative (3H-BPD-MA), a new potent photosensitizer, in normal and tumor-bearing mice. *J Photochem Photobiol B*, 1990 ; 5 : 231-244.
7. ZHAO MW, ZHOU P, XIAO HX *et al.* Photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy : the safe effective lowest dose of verteporfin. *Retina*, 2009 ; 29 : 1155-1161.
8. KIM SW, OH J, OH IK *et al.* Retinal pigment epithelial tear after half fluence PDT for serous pigment epithelial detachment in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2009 ; 40 : 300-303.
9. REIBALDI M, CARDASCIA N, LONGO A *et al.* Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy : a nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*, 2010 ; 149 : 307-315.

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

Bausch + Lomb chirurgie

Bausch + Lomb nous invite à découvrir ses 3 plateformes produits pour assister l'ophtalmologiste pendant les chirurgies en cataracte et rétine, sur le site Internet de Bausch + Lomb : www.bausch-chirurgie.fr

On pourra y découvrir les nouveautés produits ainsi que les événements auxquels participe Bausch + Lomb

Pour toute question sur les produits, vous pouvez contacter le service clients au 0800 25 84 84.



Les anti-VEGF dans l'œdème maculaire diabétique

RÉSUMÉ : La prise en charge de l'œdème maculaire diabétique est en train de changer. L'arsenal thérapeutique inclut maintenant la classe des anti-VEGF. Ces molécules commencent à entrer dans notre pratique courante, alors que les premières publications des études de phase III commencent à apparaître.

Cependant, il n'y a pas encore de consensus sur les protocoles thérapeutiques. Par ailleurs, même si l'expérience de la DMLA nous a montré que l'injection intravitréenne est une procédure sûre, il convient de rester vigilant, chez les patients diabétiques, sur les potentiels effets secondaires locaux et généraux de ces molécules.



→ F. FAJNKUCHEN^{1,2},
C. ROHART^{2,3}

¹ Centre d'Imagerie et de Laser, PARIS.

² Hôpital Avicenne, BOBIGNY,

³ CASTRIES.

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la principale cause de baisse de vision, dans les pays industrialisés, chez les patients en âge d'être professionnellement actifs. Malgré une meilleure prise en charge du diabète, la prévalence de cette affection ne cesse d'augmenter, faisant de l'OMD un véritable problème de Santé publique [1].

La prise en charge des facteurs de risque systémique (équilibre glycémique et tensionnel) est, rappelons-le, un préalable impératif avant tout autre traitement de l'OMD. Jusqu'à très récemment, la photocoagulation au laser était le seul traitement basé sur des preuves disponibles pour les patients présentant un œdème maculaire cliniquement significatif [2]. Ce traitement réduit de moitié le risque de baisse d'acuité visuelle modérée à 3 ans. Cependant, les gains d'acuité visuelle sont rares : seuls 3 % des patients ont un gain d'acuité visuelle supérieur à 3 lignes dans l'ETDRS [2].

La vitrectomie a également des indications dans l'OMD en cas de traction vitréomaculaire. Cependant, les indications sont peu fréquentes, la technique est invasive, et la récupération

visuelle inconstante. Ces constatations ont conduit à proposer des alternatives thérapeutiques à la photocoagulation et à la vitrectomie, notamment l'administration de produits amenés par le biais d'injections intravitréennes.

La première molécule utilisée dans cette indication est un corticostéroïde : l'acétate de triamcinolone, dont les principaux effets secondaires, en limitant l'utilisation, sont la survenue d'une cataracte et l'apparition d'une hypertension. Les anti-VEGF sont depuis peu l'objet de toutes les attentions dans ce domaine. En janvier 2011, un anti-VEGF, le ranibizumab, vient d'obtenir une AMM européenne dans le traitement de l'OMD. Nous nous proposons de faire une revue de la littérature portant sur l'utilisation des anti-VEGF dans l'OMD.

Rationnel de l'utilisation des anti-VEGF dans l'OMD

Le VEGF est un facteur pro-angiogénique, qui a par ailleurs une activité vasoperméable et pro-inflammatoire. L'expression du VEGF augmente sous l'effet de l'hypoxie. Des taux élevés de VEGF sont constatés dans le vitré et au

REVUES GÉNÉRALES

Diabète

niveau de la rétine dans la rétinopathie diabétique [3].

Le VEGF est responsable de multiples altérations endothéliales affectant l'intégrité structurelle des microvaisseaux rétiens, entraînant une extravasation des protéines plasmatiques vers le compartiment extracellulaire. De ce fait, l'inhibition du VEGF peut constituer une option thérapeutique dans la prise en charge de l'OMD.

Dans la pratique courante, 3 anti-VEGF sont utilisés : le bevacizumab, le ranibizumab et le pégapantib sodium.

Les études

1. Pégapantib sodium (Macugen)

L'étude 1013 est une étude de phase III visant à évaluer l'efficacité du pégapantib sodium dans l'OMD. Ses résultats ont été présentés au WOC en 2010. Elle a inclus 280 patients et a comparé deux groupes : placebo *versus* pégapantib sodium (toutes les 6 semaines la première année, puis PRN la deuxième année).

Le laser était possible dans les deux groupes tous les 3 mois à partir de la 18^e semaine. La variation d'AV est de 1 lettre dans le groupe placebo et de 6 lettres dans le groupe pégapantib sodium à 2 ans. 9 injections ont été réalisées en moyenne au cours de la première année. 37 % des patients ont un gain supérieur à 2 lignes dans le groupe pégapantib [3]. La fréquence de réinjection pourrait diminuer au cours de la deuxième année.

	Gain moyen d'AV			Gain de plus de 3 lignes			Acuité visuelle > 5/10		
	RBZ	Laser	RBZ + laser	RBZ	laser	RBZ + laser	RBZ	laser	RBZ + laser
6 mois	7,4	0,5	3,8	21 %	0 %	6 %	39 %	24 %	29 %
24 mois	7,7	5,1	6,8	24 %	18 %	26 %	45 %	44 %	34 %

TABLEAU I : Résultats visuels dans l'étude READ2.

2. Ranibizumab

Nous disposons pour cette molécule des résultats de quatre grandes études, les études READ 2, RESOLVE, RESTORE et DRRCnet ; d'autres études de phase III sont en cours : RISE, RIDE.

● Etude READ-2

L'étude READ-2 [4, 5] a comparé trois groupes de traitements avec un schéma thérapeutique différent entre les 6 premiers mois et les mois suivants. 126 patients ont été inclus. Au cours des 6 premiers mois, trois types de traitements sont évalués :

- ranibizumab (RBZ) seul,
- laser focal ou en grid,
- une combinaison des deux traitements.

Une première évaluation à 6 mois a été effectuée puis, ensuite, les patients ont été suivis tous les 2 mois. Dans le groupe 1, une nouvelle injection était réalisée lorsque l'épaisseur rétinienne centrale était supérieure à 250 μ m. Dans le groupe 2, les patients étaient suivis tous les 2 mois. En cas d'épaisseur rétinienne centrale supérieure à 250 μ m, les patients **pouvaient bénéficier d'une IVT de ranibizumab** ou d'une séance de laser si la dernière datait de plus de 3 mois. Dans le groupe 3, le traitement était administré tous les 3 mois (traitement combiné ou IVT seule).

Le suivi était de 24 mois, avec des résultats préliminaires à 6 mois. Les résultats, en termes d'AV, sont résumés dans le **tableau I**. La diminution de l'épaisseur rétinienne centrale (ERC) est plus importante lorsque du laser a été réalisé.

Les auteurs constatent, au terme du suivi, une absence de différence significative d'acuité visuelle entre les trois groupes, avec un meilleur devenir anatomique et une diminution du nombre des injections dans les groupes ayant eu du laser. Cependant, c'est dans le groupe traité initialement par un régime intensif d'injections que l'on constate une plus grande préservation de la fonction visuelle en cas de contrôle anatomique de l'œdème.

Les auteurs recommandent un régime initial de traitement intensif par RBZ suivi d'une période où le RBZ est administré en cas de récurrence, associé à du laser pour tenter de diminuer le recours aux réinjections.

● Etude RESOLVE

L'étude RESOLVE [6] est une étude de phase II comparant sur 12 mois le RBZ en monothérapie à un groupe placebo. Trois groupes ont été analysés, groupe 1 (51 patients) ayant bénéficié de RBZ à 0,3 mg, groupe 2 (51 patients) ayant bénéficié de RBZ à 0,5 mg et groupe 3 (49 patients) ayant reçu un placebo.

A partir du premier mois en cas d'efficacité insuffisante, la dose de ranibizumab peut être doublée à 0,1 mL (de 0,3 à 0,6 mg et de 0,5 à 1 mg). La surveillance était mensuelle. Les résultats sont résumés dans le **tableau II**. L'amélioration sur l'AV et l'ERC peut apparaître dès le premier mois. $10,2 \pm 2,5$ IVT ont été pratiqués dans les groupes RBZ. **Du laser a été réalisé chez seulement 34,7 % des patients du groupe placebo et 4,9 % des patients des groupes RBZ (tableau II).**

	RBZ	Placebo
Variation d'AV	10,3	-1,4
Gain d'au moins 10 lettres	60,8 %	18,4 %
Variation d'ERC	-194 μ m	-48 μ m

TABLEAU II : Variation d'acuité visuelle et d'épaisseur rétinienne dans l'étude RESOLVE.

Les auteurs concluent à la supériorité du RBZ sur le placebo en termes d'acuité visuelle et d'épaisseur rétinienne centrale. Le profil de tolérance est comparable à celui qui était constaté dans les études DMLA.

● **DRCRnet Study**

Cette vaste étude (854 yeux étudiés) a évalué l'efficacité du RBZ et de la triamcinolone associés à du laser *versus* laser seul dans le traitement de l'OMD [7]. Les injections pourraient permettre une réduction rapide de l'OMD, autorisant ainsi une récupération visuelle non différée, tandis que les effets du laser qui s'installent plus tardivement pourraient permettre de maintenir les bénéfices du traitement sur la durée.

Les patients ont été répartis en quatre groupes :

- groupe 1 : laser seul (n = 293),
- groupe 2 : RBZ, puis laser dans la semaine (n = 187),
- groupe 3 : RBZ, puis laser si nécessaire, retardé d'au moins 24 semaines (n = 188),
- groupe 4 : triamcinolone, puis laser dans la semaine (n = 186).

Les patients ont eu 8-9 IVT au cours de la première année, puis 2-3 IVT dans la seconde année dans les groupes RBZ, et 3 IVT l'année 1 et une injection l'année 2 dans le groupe triamcinolone.

Les résultats en termes d'acuité visuelle sont résumés dans le **tableau III**. La réduction de l'ERC est plus importante dans les groupes RBZ que dans le groupe laser seul. Il convient de noter dans le groupe triamcinolone que le sous-groupe des patients pseudophaques ont des acuités visuelles comparables à ce qui est observé dans le groupe RBZ.

Les auteurs concluent à la supériorité de l'association ranibizumab-laser sur la photocoagulation.

● **Etude RESTORE**

L'étude RESTORE [8] a comparé trois groupes de traitement :

- ranibizumab en monothérapie,
- laser,
- ranibizumab plus laser.

345 patients ont été inclus, 3 injections ont été réalisées initialement, suivies d'un régime PRN de retraitement avec un rythme de contrôle mensuel. Le suivi est de 12 mois, le critère principal évalué est la variation de l'acuité visuelle.

Les variations d'AV sont résumées dans le **tableau IV**. Une diminution de l'ERC de 60 microns est observée dans le groupe laser et de 120 microns dans les groupes ranibizumab. 7 IVT ont été réalisés en moyenne dans les groupes IVT.

Les auteurs concluent à la supériorité du RBZ sur le laser en termes d'acuité visuelle et à l'absence de supériorité évidente de l'association RBZ-laser par rapport à RBZ seul.

3. Bevacizumab

Cet anti-VEGF est déjà largement utilisé dans la pathologie ophtalmologique exsudative, notamment dans la néovascularisation choroïdienne et dans l'occlusion veineuse. Il convient de rappeler

que cette molécule n'a aucune AMM en ophtalmologie.

>>> Chung a rapporté sur une série rétrospective l'efficacité du bevacizumab dans l'œdème maculaire diabétique, mais sur un suivi limité [9].

>>> Dans l'étude PACORES d'Aravelo, l'efficacité du bevacizumab à deux doses (1,25 mg et 2,5 mg) a été évaluée [10]. Il s'agit d'une étude rétrospective et comparative avec des résultats à 24 mois. Les IVT de bevacizumab stabilisent ou améliorent l'acuité visuelle dans 96,4 % des cas, et la dose minimale de 1,25 mg est suffisante.

>>> Haritoglou et Kook ont également évalué l'effet du bevacizumab dans l'œdème maculaire, mais sur des études prospectives et des suivis plus longs (de 6 semaines à 12 mois), avec des résultats très encourageants [11, 12].

>>> Soheilan a comparé sur une étude prospective à 3 bras l'effet du bevacizumab seul, du bevacizumab associé aux corticoïdes, et enfin du laser. Dans la première étude de Soheilan, le groupe bevacizumab seul donne de meilleurs résultats en termes d'acuité visuelle comparé au traitement laser, sans effet secondaire notable de bevacizumab. Cependant, dans cette étude, le suivi est

	Laser seul	RBZ Laser immédiat	RBZ Laser différé	Triamcinolone Laser immédiat
Gain d'AV lettres EDTRS	3	9	9	4
Gain supérieur à 10 lettres	28 %	50 %	47 %	33 %
Perte supérieure à 10 lettres	13 %	4 %	3 %	14 %

TABLEAU III : Variation d'AV dans l'étude DRCRnet.

	RBZ	Laser	RBZ-Laser
Gain d'acuité visuelle	6,8	0,9	6,4
Gain supérieur à 10 lettres	37 %	16 %	43 %
Perte supérieure à 10 lettres	4 %	13 %	4 %

TABLEAU IV : Variation d'AV et d'ERC dans l'étude RESTORE.

REVUES GÉNÉRALES

Diabète

court (12 semaines) et il s'agissait d'un traitement unique [13].

Suite à cette première série, les auteurs ont répété la même étude avec davantage de patients, des retraitements et un suivi plus long [14]. Les résultats de la seconde étude montrent qu'il existe une augmentation de deux lignes ou plus d'acuité visuelle dans 37 % des cas dans le groupe bevacizumab seul, 25 % des cas dans le groupe bevacizumab et triamcinolone, et enfin dans 15 % des cas dans la groupe laser.

>>> Enfin, dans l'étude BOLT [15, 16], qui est la seule étude évaluant de façon prospective randomisée l'effet du bevacizumab par rapport au laser, on constate que le bevacizumab est plus efficace à un an dans l'œdème maculaire diffus en termes d'acuité visuelle et de diminution de l'épaisseur maculaire que le laser.

En effet, la proportion de patients gagnant plus de 10 lettres ETDRS à 12 mois est 5,1 fois plus importante dans le groupe bevacizumab que dans le groupe laser, et la diminution de l'épaisseur maculaire est significative à 12 mois dans le groupe bevacizumab alors qu'elle ne l'est pas dans le groupe laser.

Profil de tolérance

Dans les différentes études, il n'y a pas eu de différence significative entre les différents groupes en ce qui concerne la fréquence des effets secondaires locaux et généraux, notamment en ce qui concerne le risque d'endophtalmie.

Dans l'étude RESOLVE, le taux d'endophtalmie est supérieur au taux constaté dans les études DMLA, mais les faibles effectifs ne permettent de tirer aucune conclusion. Il convient de noter qu'une analyse récente des patients diabétiques au sein des études MARINA, ANCHOR, PIER a révélé que le taux d'endophtalmie n'est pas plus élevé chez les

patients diabétiques (0,4 %) que chez les non diabétiques (0,5 %) [17]. Rappelons, par ailleurs, que sur le plan local, l'administration des anti-VEGF a été incriminée dans la survenue de décollements de rétine tractionnels chez des patients présentant une rétinopathie diabétique proliférante.

Sur le plan général, il n'a pas été constaté d'augmentation des effets secondaires systémiques, notamment des accidents thrombo-emboliques.

Synthèse des résultats des études

Il est encore difficile de définir la place des anti-VEGF dans l'arsenal thérapeutique de l'OMD et aucune étude n'a comparé les différents anti-VEGF entre eux.

Il semble ressortir des différentes études que sur l'acuité visuelle le RBZ soit plus efficace que le placebo (étude RESOLVE) et plus efficace que le laser seul (étude RESTORE, DRRCrnet). Il semble, par ailleurs, qu'un régime initial comportant des injections fréquentes soit nécessaire pour améliorer le plus rapidement possible la vision et pour préserver sur le long terme des baisses d'AV (étude READ-2).

Par la suite, et à partir de la deuxième année, le nombre d'injections pourrait diminuer (étude DRRCrnet). Les traitements combinés laser plus anti-VEGF ne font pas mieux, semble-t-il, que la monothérapie en termes d'acuité visuelle, même si certaines études suggèrent une diminution de la fréquence des retraitements (étude READ-2).

De même, l'adjonction de triamcinolone au bevacizumab n'apporte pas de bénéfice supplémentaire (étude DRRCrnet). L'effet sur l'ERC est retrouvé dans toutes les études, mais il convient de signaler qu'il n'y a pas toujours de corrélation entre la diminution de l'ERC et la récupération visuelle en raison des dégâts

induits par l'OMD (altérations des photorécepteurs, altérations de l'EP, dépôts de lipides, ischémie maculaire).

En ce qui concerne les effets secondaires : à ce jour, le taux d'endophtalmie ne semble pas plus élevé chez les diabétiques que chez les non diabétiques, et il n'a pas été retrouvé de surreprésentation des effets secondaires systémiques, notamment cardiovasculaires. Il convient cependant de rester très attentifs aux risques infectieux et cardiovasculaires chez les patients diabétiques.

On peut actuellement proposer ce type de traitement en cas d'œdème maculaire diffus sans évidence de composante focale, en cas d'échec d'un traitement laser rigoureusement effectué, ou en cas de microanévrismes trop proches du centre. A l'inverse, en cas de maculopathie ischémique, l'utilisation des anti-VEGF est discutable : en effet, une étude a montré une diminution de l'acuité visuelle chez des patients présentant un élargissement de la ZAC ou une rupture de la ZAC traitée par anti-VEGF [9].

Dans les autres cas d'œdème maculaire mixte, la place du RBZ reste à préciser, notamment parce qu'un certain nombre de patients (environ 20 %) sont de bons ou très bon répondeurs au laser.

Il faudrait donc pouvoir disposer de facteurs prédictifs permettant d'identifier quels sont les patients bons ou mauvais répondeurs au laser et quels sont les patients bons ou mauvais répondeurs aux anti-VEGF. Malheureusement, les études n'ont pas réussi à ce jour à découvrir ces facteurs prédictifs de réponse à chacun des traitements.

L'œdème maculaire focal pur reste une indication de la photocoagulation.

Au total, les différentes études montrent que les anti-VEGF sont en place de devenir des acteurs majeurs dans la prise en charge de l'OMD, mais leur place défi-

nitive reste encore à définir. Leur utilisation dans cette indication nécessite au moins au cours de la première année une fréquence élevée de réinjections, touchant dans de nombreux cas les deux yeux. Il convient d'être vigilant sur la tolérance de ces molécules, et une réflexion sur l'organisation pratique des IVT dans ce cadre est indispensable.

Bibliographie

1. MASSIN P, ERGINAY A, GAUDRIC A. Rétinopathie diabétique. Ed. Elsevier (2010), Paris.
2. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*, 1985; 103: 1796-1806.
3. SALAM A, DACOSTA J, SIVAPRASAD S. Anti-vascular endothelial growth factor agents for diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol*, 2010; 94: 821-826.
4. NGUYEN QD, SHAH SM, KHWAJA AA *et al*. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*, 2010; 117: 2146-2151.
5. NGUYEN QD, SHAH SM, HEIER JS *et al*. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*, 2009; 116: 2175-2181.
6. MASSIN P, BANDELLO F, GARWEG JG *et al*. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*, 2010; 33: 2399-2405.
7. DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH NETWORK, ELMAN MJ, AIELLO LP *et al*. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2010; 117: 1064-1077.
8. BOSCIA F. Current approaches to the management of diabetic retinopathy and diabetic

POINTS FORTS

- ➔ Les anti-VEGF autorisent un gain d'acuité visuelle de plus de 10 lettres chez 40 % à 60 % des patients.
- ➔ Ce bénéfice visuel est obtenu plus rapidement qu'avec la photocoagulation.
- ➔ Les injections intravitréennes au cours de la première année sont fréquentes, la fréquence d'injection pourrait diminuer à partir de la deuxième année.
- ➔ La tolérance locale et générale est bonne, mais un suivi à plus long terme est nécessaire pour confirmer ce point chez les patients diabétiques.

9. CHUNG EJ, ROH MI, KWON OW *et al*. Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Retina*, 2008; 28: 957-963.
10. ARAVELO JF, SANCHEZ JG, WU L *et al*. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology*, 2009; 116: 1488-1497.
11. HARITOGLOU C, KOOK D, NEUBAUER A *et al*. Intravitreal bevacizumab therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*, 2006; 26: 999-1005.
12. KOOK D, WOLF A, KREUTZER T *et al*. Long-term effect of intravitreal bevacizumab in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina*, 2008; 28: 1053-1060.
13. SOHEILIAN M, RAMEZANI A, BIJANZADEH B *et al*. Intravitreal bevacizumab injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina*, 2007; 27: 1187-1195.
14. SOHEILIAN M, RAMEZANI A, OBUDI A *et al*. Randomized trial of intravitreal bevacizu-

15. MICHAELIDES M, FRASER-BELL S, HAMILTON R *et al*. Macular perfusion determined by FFA at the four month time point in a prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT Study). Report 1. *Retina*, 2010; 30: 781-786.
16. MICHAELIDES M, KAINES A, HAMILTON R *et al*. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT Study). Report 2. *Ophthalmology*, 2010; 117: 1078-1086.
17. LANZETTA P, BURIAN G, WEICHSSELBERGER A *et al*. Safety profiles of diabetic versus non-diabetic AMD patients in randomized controlled clinical studies with ranibizumab. Poster presented at the Annual Meeting of the Association for Research in Vision and *Ophthalmology*, 2010.

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

Micronutrition : son intérêt dans les pathologies liées au vieillissement

RÉSUMÉ : Le rôle de la micronutrition pour la prévention des maladies dégénératives liées au vieillissement, touchant le cœur, le cerveau, le squelette ou les yeux, est de mieux en mieux étayé scientifiquement. Ainsi, une alimentation riche en acides gras oméga 3 et en antioxydants diminue le risque cardiovasculaire et pourrait également diminuer le risque de maladie d'Alzheimer ou de dégénérescence maculaire liée à l'âge. Une approche globale de prévention nutritionnelle permettra probablement d'améliorer l'état de santé de nos populations vieillissantes, par des recommandations nutritionnelles, l'adaptation de l'offre alimentaire et/ou l'utilisation de compléments alimentaires.



→ C. DELCOURT
Inserm, U897,
Université Victor Segalen,
BORDEAUX.

Le vieillissement s'accompagne de maladies chroniques dégénératives touchant la plupart des organes : cœur (athérosclérose, insuffisance cardiaque), cerveau (démences vasculaires, maladie d'Alzheimer et de Parkinson), squelette (ostéoporose et arthrose), œil (dégénérescence maculaire liée à l'âge, glaucome, cataracte)... Ces maladies sont responsables de l'essentiel des incapacités et pertes d'autonomie de la personne âgée, bien plus que le simple amoindrissement "physiologique" des capacités accompagnant le vieillissement. Elles représentent donc un défi essentiel pour notre société vieillissante. Ces pathologies sont toutes multifactorielles, impliquant des susceptibilités génétiques ainsi que de nombreux facteurs environnementaux, notamment liés au mode de vie (tabagisme, exercice physique, nutrition...).

Leur prise en charge actuelle repose, pour l'essentiel, sur l'utilisation de traitements médicamenteux ou chirurgicaux, générant un coût très important pour notre société. Malgré ces traitements, la progression de ces maladies ne peut souvent pas être complètement

stoppée, entraînant des incapacités fonctionnelles et des pertes d'autonomie qui génèrent, elles aussi, un poids important pour la société. Il apparaît donc crucial d'identifier des moyens de prévention, afin de réduire l'impact sociétal de ces maladies.

La micronutrition suscite un intérêt croissant dans ce domaine. L'approche de prévention nutritionnelle des maladies chroniques, qui est encore naissante, repose sur des bases scientifiques et cliniques toujours plus solides. Elle pourrait, à l'avenir, se révéler comme un important levier, permettant de diminuer le développement et/ou la progression de ces maladies, par des modifications du comportement alimentaire (individuels ou collectifs, *via* l'offre alimentaire) et/ou l'utilisation des compléments alimentaires.

L'un des principaux leviers d'action accessibles par l'alimentation concerne le rôle de l'inflammation dans les maladies chroniques. En effet, les recherches conduites depuis quelques dizaines d'années ont permis de démontrer l'importante contribution des proces-

REVUES GÉNÉRALES

Micronutrition

sus inflammatoires dans la plupart des maladies chroniques [1]. L'inflammation est une réponse aux infections et aux lésions tissulaires, permettant l'élimination des pathogènes et la réparation tissulaire. Les réactions inflammatoires aiguës se résolvent en général rapidement, par des mécanismes de *feed-back* négatifs. Cependant, dans certains cas, et notamment au cours du vieillissement, les réactions inflammatoires ne sont plus correctement régulées et deviennent chroniques. Elles contribuent alors à la perpétuation et à la progression des maladies.

Bien que les maladies dégénératives associées au vieillissement soient multifactorielles, l'inflammation semble agir comme un accélérateur dans leur développement, qu'il s'agisse des maladies cardiovasculaires, de l'insulino-résistance et du diabète, des maladies d'Alzheimer et de Parkinson, de l'ostéoporose ou de la dégénérescence maculaire liée à l'âge [1].

Principalement, deux types de micronutriments ont démontré leur effet anti-inflammatoire : les acides gras de type "oméga 3" et les antioxydants (vitamines E et C, caroténoïdes, polyphénols).

Les acides gras oméga 3

Les acides gras oméga 3 incluent un précurseur (acide alpha-linolénique) et trois dérivés à longue chaîne (acide eicosapentaénoïque ou EPA, acide docosapentaénoïque ou DPA et acide docosahexaénoïque ou DHA).

1. L'acide alpha-linolénique

C'est un nutriment essentiel, car il ne peut pas être synthétisé par l'Homme, et dépend donc uniquement des apports alimentaires dont les sources principales sont les noix, les huiles végétales (surtout noix et colza) et les légumes.

2. Les dérivés à longue chaîne

Ils peuvent être obtenus par synthèse à partir de l'acide alpha-linolénique, mais ces réactions ayant un rendement limité chez l'homme, ils dépendent principalement des apports alimentaires, dont la source la plus importante est le poisson gras (saumon, thon, sardines...).

Les acides gras oméga 3, et principalement l'EPA et le DHA, ont de nombreuses fonctions cellulaires, structurales et protectrices. Ils exercent notamment d'importantes fonctions de régulation de l'inflammation [2].

Les antioxydants alimentaires

Les antioxydants alimentaires constituent une vaste famille de composés qui proviennent, pour l'essentiel, des plantes (fruits et légumes, noix, huiles végétales, thé, café, vin, herbes aromatiques). Ils comprennent des vitamines (notamment vitamines C et E), des caroténoïdes (pigments colorés des fruits et légumes), des polyphénols (notamment la famille des flavonoïdes) et des oligo-éléments (notamment le zinc et le sélénium, qui sont des cofacteurs des enzymes antioxydantes).

Ils interviennent à deux niveaux vis-à-vis des dommages engendrés par l'inflammation. D'une part, il existe une association étroite entre inflammation et stress oxydant, chacun favorisant l'apparition de l'autre, dans un effet "boule de neige". De plus, le stress oxydant lui-même entraîne des dommages cellulaires (notamment *via* la lipoperoxydation). En agissant sur le stress oxydant, les antioxydants permettent donc de diminuer l'inflammation chronique, ainsi que d'en limiter les conséquences. D'autre part, des recherches récentes suggèrent que de nombreux antioxydants exercent directement une activité anti-inflammatoire, par des mécanismes de signalisation cellulaire et une action génomique [3-5].

La prévention des maladies chroniques liées au vieillissement

Le rôle de ces micronutriments dans la prévention des maladies chroniques liées au vieillissement est de mieux en mieux étayé.

1. Effet des acides gras oméga 3

L'effet préventif des acides gras oméga 3 vis-à-vis des maladies cardiovasculaires est maintenant clairement établi, au travers d'études épidémiologiques et d'essais randomisés de grande ampleur [6]. Leur effet passe par leur rôle anti-inflammatoire, mais aussi anti-arythmique, anti-thrombotique, hypo-triglycéridémique, légèrement anti-hypertenseur, ainsi que par un effet sur la fonction endothéliale [6].

Une analyse récente de la littérature conduit à penser qu'un apport d'environ 500 mg/jour d'EPA et DHA est optimal pour la **prévention cardiovasculaire** [7]. Cela correspond à environ deux portions de poisson gras par semaine.

Il existe également des arguments forts, essentiellement biologiques et épidémiologiques, en faveur d'un **effet protecteur des acides gras oméga 3 vis-à-vis du vieillissement cérébral et de la maladie d'Alzheimer** [8]. Cependant, aucun essai randomisé de grande envergure n'a encore été publié dans ce domaine.

Enfin, **une diminution du risque de DMLA** chez les forts consommateurs d'acides gras oméga 3 a été rapportée, de manière très cohérente, dans une quinzaine d'études épidémiologiques [9]. Ces données épidémiologiques sont corroborées par de nombreuses observations biologiques concernant le rôle des acides gras oméga 3 dans la rétine [10].

2. Effet des antioxydants

Concernant les antioxydants, les résultats sont plus complexes. Ainsi, tous

les arguments sont réunis pour penser que la consommation d'aliments riches en antioxydants (légumes, noix, fruits, céréales complètes, vin) entraîne une **réduction du risque cardiovasculaire** [11]. En revanche, les essais randomisés de grande envergure réalisés au cours des vingt dernières années n'ont pas permis de mettre en évidence de bénéfice cardiovasculaire pour la supplémentation en fortes doses d'antioxydants (principalement vitamines C et E et bêta-carotène) [12].

Le bénéfice à attendre des antioxydants ne vient peut-être donc pas de fortes doses de quelques composés, mais de la richesse de l'alimentation en de nombreux composés (vitamines, caroténoïdes, polyphénols, oligo-éléments), ayant des propriétés complémentaires et synergiques. D'autres composés présents dans les fruits et légumes (notamment les folates et les fibres) pourraient également contribuer à cet effet bénéfique.

Dans le domaine oculaire, l'étude AREDS, essai randomisé américain, a été déterminante dans la démonstration d'un effet préventif de la supplémentation en fortes doses d'antioxydants et de zinc. Le statut en lutéine et zéaxanthine, caroténoïdes s'accumulant de manière spécifique dans l'œil, semble également fortement associé au risque de DMLA et de cataracte. Là encore, il est intéressant de noter que d'autres micronutriments présents dans les fruits et légumes pourraient avoir un effet bénéfique vis-à-vis de ces pathologies. En particulier, un essai randomisé a récemment montré une réduction du risque de DMLA avec la supplémentation en folates, vitamines B6 et B12 [13].

Enfin, **dans le domaine cérébral**, le risque de démence et de maladie d'Alzheimer apparaît diminué chez les forts consommateurs de fruits et légumes et d'antioxydants (vitamine E, mais aussi flavonoïdes et caroténoïdes) [14].

L'ensemble de ces résultats suggère qu'une alimentation riche en produits végétaux et en poisson gras représente un moyen efficace de prévention contre un grand nombre de maladies liées au vieillissement. Outre les effets déjà exposés ci-dessus, le poisson gras représente la principale source alimentaire de vitamine D, qui est bien sûr déterminante pour la prévention de l'ostéoporose et présente des effets sur le système immunitaire (prévention des infections et des affections auto-immunes, mais aussi des maladies cardiovasculaires et des cancers) [15]. Le poisson représente également une source importante de sélénium ayant d'importants effets antioxydants. Si les effets sur la santé cardiovasculaire semblent similaires pour la consommation de poisson et l'utilisation de compléments alimentaires, tel n'est pas le cas dans le domaine des antioxydants, probablement parce qu'il s'agit d'une vaste famille de composés, qui ne peut se réduire aux vitamines E et C.

A l'heure actuelle, il est donc surtout recommandé d'adopter une alimentation s'approchant du modèle du régime méditerranéen (forte consommation de produits végétaux, forte consommation de poisson, faible consommation de viande et de produits laitiers, consommation préférentielle d'huile d'olive et consommation modérée de vin). Ce type d'alimentation est également associé à un moindre risque de cancer. La population âgée française présente à cet égard une alimentation très déséquilibrée, avec un apport insuffisant en poisson et en fruits et légumes [16].

Conclusion

Il apparaît de plus en plus clairement qu'une alimentation riche en produits végétaux et en poisson gras permet de diminuer le risque de pathologies liées au vieillissement, par des

mécanismes principalement anti-inflammatoires et antioxydants. La démonstration scientifique du rôle de l'alimentation dans la santé progresse rapidement, passant progressivement du champ cardiovasculaire à d'autres domaines des maladies dégénératives, notamment cérébrales et oculaires. Concernant ces dernières, des recherches sont encore nécessaires, afin de confirmer les observations biologiques et épidémiologiques disponibles, qui restent parcellaires.

Cela ouvre la voie à une prévention nutritionnelle des maladies dégénératives, qui apparaît comme un moyen toujours plus efficace de réduire le poids sociétal de ces maladies. Avec le tabagisme, l'alimentation constitue le principal facteur modifiable par lequel nous pourrions agir pour un vieillissement réussi de nos populations, qui présentent actuellement de réels déséquilibres alimentaires. Un vaste champ de recherche s'ouvre dans ce domaine, afin d'identifier les meilleurs moyens d'opérer ce changement nutritionnel. Ils pourraient passer par des recommandations alimentaires et une éducation nutritionnelle, du type de celles du Programme National Nutrition et Santé ; par des modifications de l'offre alimentaire, comme celle qui est actuellement en cours en ce qui concerne les acides gras oméga 3, avec la mise sur le marché d'un grand nombre de produits à forte teneur en acides gras oméga 3 ; par l'utilisation de compléments alimentaires. Ces derniers offrent l'avantage d'une grande acceptabilité, alors que les modifications du comportement alimentaire sont notoirement difficiles à obtenir.

En contrepartie, les aliments présentent l'avantage d'apporter un grand nombre de composés ayant des effets bénéfiques, en particulier dans le champ des antioxydants, ce qui peut difficilement être obtenu au travers des compléments alimentaires, qui

REVUES GÉNÉRALES

Micronutrition

POINTS FORTS

- ➔ L'inflammation chronique et le stress oxydant associé favorise le développement et la progression des maladies dégénératives liées au vieillissement.
- ➔ Les acides gras oméga 3 et les antioxydants représentent des moyens efficaces de lutter contre l'inflammation chronique.
- ➔ Ils proviennent principalement du poisson gras et des produits végétaux (fruits et légumes, noix, huiles végétales, thé, café, vin, herbes aromatiques).
- ➔ Une alimentation riche en acides gras oméga 3 et en antioxydants est associée à une réduction du risque cardiovasculaire. Des résultats biologiques et épidémiologiques sont également en faveur d'un rôle préventif de ce type d'alimentation dans d'autres maladies dégénératives, notamment les démences et la maladie d'Alzheimer, ainsi que la dégénérescence maculaire liée à l'âge et la cataracte.

se concentrent en général sur un nombre restreint de composés. Il faut également réfléchir aux meilleures populations à cibler pour obtenir la plus grande efficacité (tranche d'âge, populations à risque en raison de leurs profils alimentaires ou de leur risque de pathologie, personnes déjà atteintes de maladies chroniques).

Plusieurs approches complémentaires seront probablement nécessaires. Par exemple, les actions d'éducation nutritionnelle et d'offre alimentaire pourraient être préférées pour l'approche de prévention primaire, complétées par l'utilisation de compléments alimentaires éventuellement adaptés au type de pathologie, pour des approches de prévention secondaire.

Bibliographie

1. McGEER PL, McGEER EG. Inflammation and the degenerative diseases of aging. *Ann N Y Acad Sci*, 2004; 1035: 104-116.
2. CHAPKIN RS, KIM W, LUPTON JR *et al*. Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: emerging mediators of inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2009; 81: 187-191.
3. SINGH U, JIALAL I. Anti-inflammatory effects of alpha-tocopherol. *Ann N Y Acad Sci*, 2004; 1031: 195-203.
4. RAHMAN I, BISWAS SK, KIRKHAM PA. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochem Pharmacol*, 2006; 72: 1439-1452.
5. PASHKOW FJ, WATUMULL DG, CAMPBELL CL. Astaxanthin: a novel potential treatment for oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 58D-68D.
6. KRIS-ETHERTON PM, HARRIS WS, APPEL LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*, 2002; 106: 2747-2757.

7. HARRIS WS, KRIS-ETHERTON PM, HARRIS KA. Intakes of long-chain omega-3 fatty acid associated with reduced risk for death from coronary heart disease in healthy adults. *Curr Atheroscler Rep*, 2008; 10: 503-509.
8. CUNNANE SC, PLOURDE M, PIFFERI F *et al*. Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Prog Lipid Res*, 2009; 48: 239-256.
9. CHONG EW, KREIS AJ, WONG TY *et al*. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol*, 2008; 126: 826-833.
10. SANGIOVANNI JP, CHEW EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res*, 2005; 24: 87-138.
11. MIENTE A, DE KONING L, SHANNON HS *et al*. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*, 2009; 169: 659-669.
12. KRIS-ETHERTON PM, LICHTENSTEIN AH, HOWARD BV *et al*. Antioxidant vitamin supplements and cardiovascular disease. *Circulation*, 2004; 110: 637-641.
13. CHRISTEN WG, GLYNN RJ, CHEW EY *et al*. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the women's antioxidant and folic acid cardiovascular study. *Arch Intern Med*, 2009; 169: 335-341.
14. GILLETTE GUYONNET S, ABELLAN VAN KAN G, ANDRIEU S *et al*. IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. *J Nutr Health Aging*, 2007; 11: 132-152.
15. HOLICK MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 2004; 8: 1678S-1688S.
16. CARRIERE I, DELCOURT C, LACROUX A *et al*. Nutrient intake in an elderly population in southern France (POLANUT): deficiency in some vitamins, minerals and omega-3 PUFA. *Int J Vitam Nutr Res*, 2007; 77: 57-65.

L'auteur a déclaré être consultante pour Chauvin-Bausch&Lomb, Pfizer et Novartis et avoir reçu un financement des Laboratoires Théa pour ses travaux de recherche.

Agenda

41^e Congrès ECLSO
(European Contact Lens Society of Ophthalmologists)
Istanbul, Turquie

Du 9 au 11 Septembre 2011

Harbiye Military Museum & Cultural Center

Plus d'informations et inscription : www.eclso.eu
Contact : insc-eclso@europa-organisation.com

Rôle du matériau dans l'opacification capsulaire postérieure



→ **S. MILAZZO**
Clinique Ophtalmologique
Saint-Victor, AMIENS.

L'opacification capsulaire postérieure reste la complication essentielle et la plus fréquente à long terme de la chirurgie de la cataracte. A l'heure actuelle, les lentilles intraoculaires disponibles sur le marché diffèrent à la fois par la nature des polymères utilisés (acryliques hydrophobes et/ou hydrophiles, ou silicone) leurs propriétés mécaniques, leurs affinités pour les milieux aqueux hydrophiles *versus* hydrophobes et leur design monobloc *versus* anses rattachées.

Réalités Ophtalmologiques : Qu'appelle-t-on biocompatibilité du matériau ? Est-elle utile pour limiter l'OCP ?

S. MILAZZO : Par définition, un biomatériau est un matériau non viable, d'origine naturelle ou artificielle, utilisé dans l'élaboration de dispositifs médicaux destinés à être mis en contact avec des tissus biologiques [1]. Un biomaté-

riau est dit biocompatible lorsqu'il est capable de remplir sa fonction, en l'occurrence de remplacer le cristallin.

La biocompatibilité d'un implant dans le cadre de l'intervention de la cataracte doit minimiser la quantité de cellules épithéliales cristalliniennes résiduelles et spécialement les cellules équatoriales du sac cristallinien et de cortex résiduel après évacuation du sac capsulaire.

Trois catégories de matériaux sont utilisées pour la confection de lentilles intraoculaires souples : les acryliques hydrophiles ou hydrogels, les acryliques hydrophobes et les silicones. Les acryliques sont une famille de matériaux synthétiques dont le squelette de la chaîne polymère résulte de l'enchaînement successif de la polymérisation de monomères de type acrylate ou méthacrylate : $R1 = H$ ou $R1 = CH3$.

La biocompatibilité des implants intraoculaires dépend du site d'implantation, de la géométrie et de la nature du biomatériau. Quand l'implantation se fait dans le sac capsulaire, la biocompatibilité peut se définir cliniquement : l'implant limite la prolifération des cellules épithéliales et reste bien centré, transparent, sans déformation du sac et sans opacification capsulaire antérieure, ni rétraction du rhexis. La biocompatibilité représente donc une composante indispensable dans la limitation de l'OCP.

Réalités Ophtalmologiques : Quel est le rôle de la bio-adhésion du matériau dans la limitation de l'OCP ?

S. MILAZZO : La bio-adhésion est un mécanisme qui fait appel à l'affinité

du biomatériau pour la fibronectine, véritable colle biologique, protéine d'adhésion au même titre que la laminine, la vibronectine et le collagène IV. Les travaux de Linnola et Werner [2] ont démontré que la fibronectine est le médiateur de l'adhésion entre la lentille intraoculaire acrylique hydrophobe et la capsule. Dans sa "sandwich theory", Linnola [3] a démontré qu'un matériau bio-adhésif limite à une couche monocellulaire épithéliale l'adhésion entre la capsule postérieure et l'implant, avec pour conséquence une moindre incidence d'OCP.

L'adhésion entre le bord du rhexis et l'implant biocompatible adhésif inhibe la métaplasie et la mitose des cellules cristalliniennes, donc également le taux d'opacification capsulaire antérieure.

Réalités Ophtalmologiques : Pour vous, qu'est-ce qu'un mauvais biomatériau ?

S. MILAZZO : Un mauvais biomatériau constituant un implant intraoculaire provoque une prolifération des cellules équatoriales et favorise donc rapidement la cataracte secondaire, un déplacement de la lentille intraoculaire si les haptiques ont une mauvaise mémoire de forme, une rupture de la barrière hémato-aqueuse, avec pour conséquence un œdème maculaire cystoïde et un risque de décollement de rétine avec accès difficile à la périphérie rétinienne dans les cas de fibrose capsulaire postérieure, de phimosis du rhexis, avec opacification capsulaire antérieure dense. Ces derniers paramètres peuvent entraîner une fragilité zonulaire et un décentrement de l'implant avec modification

INTERVIEW

Cataracte

de la réfraction au cours des premiers mois. Certains acryliques hydrophiles favorisent la prolifération des cellules épithéliales cristalliniennes au niveau de l'ouverture capsulaire antérieure. Un mauvais biomatériau va favoriser la fermeture de la capsulotomie postérieure au laser Nd:YAG.

Georgopoulos [4] a étudié les modifications consécutives à la capsulotomie au niveau de l'anneau de Soemmering, de la capsule postérieure et au niveau du bord de l'ouverture de la capsule postérieure. Les implants en silicone entraînent une prolifération massive des perles au niveau de la capsulotomie qui s'élargit. La capsule postérieure s'éclaircit alors que l'anneau de Soemmering diminue. Les capsulotomies postérieures primitives avec des implants en silicone s'élargissent de façon concomitante à la rétraction du rhexis antérieur. Pour les acryliques hydrophiles, il n'est pas rare d'observer des récurrences d'opacification capsulaire postérieure après laser Nd:YAG. Les fermetures secondaires avec prolifération de perles sur le bord de la capsulotomie au Nd:YAG sont donc dépendantes du biomatériau.

Réalités Ophtalmologiques: Le matériau AcrySof® est-il particulier?

S. MILAZZO: Linnola *et al.* [2] ont montré le très fort taux d'adhésion de

l'acrylique hydrophobe à la capsule. Le mécanisme impliqué fait appel à l'affinité du biomatériau pour la fibronectine. La faible incidence de la cataracte secondaire avec l'implant AcrySof monobloc est de 1 % à un an avec une augmentation linéaire de 1 à 2 % par an jusqu'à la 7^e année, puis une stagnation [5]. Les taux d'opacification capsulaire postérieure sont comparables entre AcrySof® monobloc et AcrySof 3 pièces à 2 ans [6]. Les résultats des examens anatomopathologiques de 14 yeux implantés avec des implants monoblocs AcrySof® à anses non angulées montrent l'absence d'opacification capsulaire postérieure, un excellent centrage, l'absence d'opacification capsulaire antérieure et l'absence de traction zonulaire [7].

L'implant AcrySof® répond aux critères de biocompatibilité et de bio-adhésion en limitant l'opacification capsulaire antérieure, postérieure, et la formation d'un anneau de Soemmering. Sa parfaite stabilité dans le sac permet un excellent résultat réfractif. Aucune récurrence d'OCP n'a été rapportée après capsulotomie au laser Nd:YAG.

Bibliographie

1. RATNER BD, HOFFMAN AS, SCHOEN FJ. Biomaterials Science: An introduction to Materials in Medicine. Lemos ed. Academic Press, San Diego 1996, p. 2.
2. LINNOLA RJ, WERNER L, PANDEY SK *et al.* Adhesion of fibronectin, vitronectin, lami-

nin and collagen type IV to intraocular lens materials in pseudophakic human autopsy eyes. Part I: histological sections. *J Cataract Refract Surg*, 2000; 26: 1 792-1 806.

3. LINNOLA RJ. Sandwich theory: bioactivity-based explanation for posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg*, 1997; 23: 1 539-1 542.
4. GEORGOPOULOS M, FINDL O, MENAPACE R. Influence of intraocular lens material of regenerative posterior capsule opacification after neodymium: YAG laser capsulotomy. *J Cataract Refract Surg*, 2003; 29: 1 560-1 565.
5. DAVISON JA. Neodymium: YAG laser posterior capsulotomy after implantation of AcrySof intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*, 2004; 30: 1 492-1 500.
6. SACU S, FINDL O, MENAPACE R *et al.* Comparison of posterior capsule opacification between the 1-piece and 3 piece AcrySof intraocular lenses. Two-year to year results of a randomized trial. *Ophthalmology*, 2004; 111: 1 840-1 846.
7. IZAK AM, WERNER L, PANDEY SK. Pathological evaluation of postmortem human eyes implanted with a new single-piece hydrophobic acrylic lens. *J Cataract Refract Surg*, 2004; 30: 1 537-1 544.

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