

LE DOSSIER

Rétine du myope

Editorial

Depuis une dizaine d'années, la prise en charge des patients atteints de myopie forte a radicalement changé. Il y a encore peu, nous ne pouvions que regarder nos patients myopes forts devenir malvoyants, sans toujours d'ailleurs comprendre pourquoi. Aujourd'hui, il est rare de ne plus avoir d'explication pour une baisse de vision chez un patient myope fort.

Deux avancées majeures ont permis ce changement :

- d'une part, l'invention de l'OCT qui a permis de "redécouvrir" le pôle postérieur des yeux myopes forts et de mieux décrire et comprendre de nombreuses anomalies directement liées à la myopie pathologique. C'est le cas du rétinosischisis maculaire, décrit en 1999, ou de la macula bombée en 2008,
- d'autre part, l'apparition des injections intravitréennes d'anti-VEGF a permis de modifier, comme dans la DMLA, le pronostic, au moins à moyen terme, des néovaisseaux choroïdiens face auxquels nous étions auparavant démunis.

Enfin, les trous maculaires et surtout les rétinosischisis maculaires ont bénéficié du perfectionnement des techniques chirurgicales. L'apparition de la vitrectomie "sans suture", l'amélioration des instruments, des lumières froides et l'utilisation des colorants vitaux permettent aujourd'hui d'opérer ces patients avec de très bons résultats.

Il n'en reste pas moins que la maladie myopique est encore responsable de beaucoup de cas de cécité. L'atrophie majeure de l'épithélium pigmentaire et de la choroïde sont malheureusement une évolution fréquente et gravissime de la maladie contre laquelle aucun traitement n'existe.

Pouvoir aujourd'hui traiter certaines complications est un réel progrès, mais l'avenir reste à la prévention de ces complications. Or, les mécanismes physiopathologiques de l'élongation du globe et de l'atrophie tissulaire dans la myopie pathologique restent assez mal connus. Les progrès de la génétique ouvrent probablement la voie pour comprendre en partie la maladie. En effet, les études n'ont pas découvert jusqu'ici un gène de la myopie mais des dizaines de gènes de susceptibilité.

Comme dans la DMLA, la myopie est une maladie multifactorielle, le risque d'un individu de devenir myope et de souffrir de myopie pathologique est en partie lié à son patrimoine génétique, mais également à son environnement et à son comportement. Si la découverte de ces gènes de susceptibilité ne permet pas directement un traitement, elle permettra de comprendre les mécanismes de régulation métaboliques liés à ces gènes et au développement de la maladie. Beaucoup de ces gènes sont impliqués dans des voies communes de régulation de la matrice extracellulaire et de remodelage des tissus conjonctifs. La compréhension de ces mécanismes de régulation est, sans doute, une des clés pour stopper l'évolution de la myopie et un véritable challenge pour les années à venir.



→ **D. GAUCHER**
Service d'Ophtalmologie,
Nouvel Hôpital Civil,
STRASBOURG.

LE DOSSIER

Rétine du myope

Génétique et modifications tissulaires : les causes de la myopie dégénérative ?

RÉSUMÉ : La myopie est le trouble réfractif le plus fréquent dans le monde. Sa prévalence dans certaines populations est supérieure à 80 %. Les études épidémiologiques, expérimentales et cliniques ont montré l'implication de facteurs environnementaux et génétiques dans le déterminisme de la myopie. D'une part, les modèles animaux et les études observationnelles humaines ont montré l'importance de l'expérience visuelle. D'autre part, toutes les études génétiques sont unanimes pour souligner le rôle prépondérant des facteurs génétiques.

A ce jour, analyses de liaison familiale et analyses d'association ont décrit plus de dix localisations chromosomiques et une trentaine de gènes candidats susceptibles d'intervenir dans le déterminisme du phénotype myopie forte. La plupart de ces gènes candidats sont impliqués dans le remodelage de la matrice extracellulaire sclérale. L'association de facteurs environnementaux à cette hétérogénéité génétique témoigne de la complexité des voies métaboliques mises en jeu.



→ **V. SOLER, F. MALECAZE**
Service d'Ophtalmologie,
CHU, TOULOUSE.

Définitions et épidémiologie

1. Le trouble réfractif le plus fréquent dans le monde

Il s'agit d'un problème majeur de Santé publique. La prévalence est variable selon la région et l'ethnie considérée. Elle est d'environ 25-30 % aux Etats-Unis et en Europe de l'Ouest, mais ces chiffres augmentent dramatiquement dans les pays asiatiques. La prévalence de la myopie à Singapour et à Taiwan atteint ainsi 80 % dans certaines populations de jeunes enfants scolarisés.

L'impact socio-économique est considérable : le coût annuel de la prise en charge des adultes était estimé à 5,5 milliards de dollars aux Etats-Unis en 2004.

2. La myopie forte

Elle est définie par une réfraction en deçà de -5 dioptries (D) et une longueur axiale supérieure à 26 mm. Ses complications

cécitantes chorio-rétiniennes classent cette forme parmi les cinq premières causes de cécité légale. La prévalence est d'environ 4,5 % aux Etats-Unis et en Europe de l'Ouest, alors qu'elle atteindrait 10 % dans certaines populations asiatiques.

3. Un déterminisme entre génétique et environnement

Le déterminisme de la myopie est multifactoriel. Deux théories se sont longtemps opposées : étiologie environnementale *versus* étiologie génétique. Un mécanisme mixte semble actuellement le plus probable.

La part environnementale

1. Boucle de rétroaction "information visuelle-croissance axiale du globe"

L'existence d'une boucle de rétroaction "information visuelle-croissance axiale du globe" est à l'origine de la modulation

LE DOSSIER

Rétine du myope

de la croissance de l'œil par la qualité de l'image reçue.

Cette auto-régulation de la croissance axiale permet d'obtenir une meilleure focalisation de l'image sur la rétine. La taille finale du globe oculaire est ainsi adaptée aux différents paramètres biométriques et au type de vision prépondérant.

Ainsi, chez un emmétrope, en cas de sollicitation préférentielle de la vision de près, l'image de l'objet qui est située en arrière de la rétine en situation de désaccommodation induit l'augmentation de la longueur axiale du globe. Cette adaptation de la taille du globe oculaire à la situation optique "vision de près" permet la moindre mise en jeu de l'accommodation. Ce phénomène est appelé emmétropisation; il constitue une adaptation de l'œil à son environnement.

2. Les modèles animaux de myopie expérimentale

Ils ont largement contribué à la mise en évidence du phénomène d'emmétropisation [1]. Chez l'animal (poulet, *tupaia belnageri*, lapin), en période de croissance, l'addition devant un œil d'une lentille divergente induit une élongation axiale plus importante qu'en l'absence d'apposition de toute lentille, créant une myopie de défocalisation. L'occlusion complète d'un œil induit aussi une myopie expérimentale dite de déprivation. L'œil concerné peut, quand on retire le dispositif, selon la durée de l'expérimentation, retrouver une réfraction normale témoignant du caractère dynamique et partiellement réversible du phénomène.

La modification de la taille de l'œil s'accompagne de modifications de la structure sclérale qui font suite à un "message" rétinien secondaire, comme en témoignent les modifications de sécrétion des neuromédiateurs des neurones rétiniens ou encore l'induction de myopie par la modulation de la sécrétion de ces neuromédiateurs [2].

3. Le phénomène d'emmétropisation

Il a effectivement été constaté chez certaines populations humaines mettant en jeu préférentiellement leur vision de près. Ces populations développent un taux de myopie bien supérieur à un groupe génétiquement apparenté mais utilisant surtout la vision de loin. La comparaison de populations chinoises, rurales *versus* urbaines à fort niveau d'éducation, et l'étude du rôle du travail de près chez des enfants australiens en sont des exemples [3, 4].

Les études sclérales : modifications biomécaniques et aspects biochimiques

La sclère est un tissu dynamique. Ses propriétés biomécaniques associent la résistance à l'étirement et, à un bien moindre degré, à l'élasticité. Normalement, la croissance du globe oculaire et le *turn-over* des composants de la matrice extracellulaire sclérale n'affectent pas ces propriétés, permettant ainsi de préserver la qualité de la vision grâce au maintien de la forme du globe au cours des mouvements oculaires, de l'accommodation et des fluctuations de pression intraoculaire.

Dans le cas de la myopie forte, la sclère s'amincit, devient plus faible et plus extensible, en particulier au niveau du pôle postérieur [5]. Il a été montré chez l'animal que cet accroissement de l'extensibilité sclérale dépend de l'altération des propriétés de la matrice extracellulaire de la sclère et ne dépend que peu du seul amincissement scléral.

La sclère est un tissu composé d'un réseau dense de fibrilles de collagène organisées en lamelles entrelacées, au sein d'une structure complexe de glycoprotéines et de protéoglycanes. Dans les modèles animaux de myopie, la sclère amincie est caractérisée par une perte générale en collagène et en protéo-

glycanes, par des fibrilles de collagène amincies et par un entrelacement des lamelles de collagène moindre que dans une sclère normale [6].

Ces modifications sont liées à une réduction précoce, après le début de l'induction de la myopie expérimentale, de la production en collagène de type I (qui représente 99 % du collagène scléral) ainsi qu'à une augmentation de l'activité des enzymes dégradant le collagène (matrix metalloproteinases, gélatinase A) [7]. Le profil scléral en protéoglycanes suit la même tendance.

La part génétique

1. Les études de jumeaux

Elles ont été, il y a plus d'un siècle, les premières à mettre en évidence la contribution de mécanismes génétiques dans le déterminisme de la myopie à travers des études comparant les phénotypes entre jumeaux monozygotes et jumeaux dizygotes. La série la plus importante, réalisée à partir d'une population de 2301 paires de jumeaux (1152 paires monozygotes *versus* 1149 paires dizygotes), a rapporté une estimation de l'héritabilité de l'erreur réfractive à 77 % et du rôle de l'environnement à 7 % [8].

2. Les analyses de liaison

La plupart des connaissances sur la génétique moléculaire de la myopie humaine nous viennent des analyses de liaison (**tableau I**) réalisées chez des familles de myopes et des analyses d'association dans le cadre d'études cas-contrôle (**tableau II**).

Les analyses de liaison étudient la liaison génétique existant entre une région chromosomique et une maladie en comparant au sein de familles la transmission de marqueurs génétiques (de localisation connue) et la transmission d'une maladie.

Les analyses de liaison ont permis d'identifier différents loci, ou régions chromosomiques, qui sont susceptibles de contenir le ou les gènes imputé(s) dans le développement de la myopie. Dans ce type d'étude, le trait génétique (myopie ou myopie forte) est étudié comme une variable qualitative (affecté/non affecté) définie par la réfraction (en général, l'équivalent sphérique) et la longueur axiale. Dans le cas des études portant sur la myopie forte, les patients sont considérés comme affectés lorsque la longueur axiale est supérieure à 26 mm (quand la mesure est réalisée) et lorsque la réfraction moyenne des deux yeux est en deçà de -5 ou -6 D (selon les études génétiques).

Cette variabilité "interétudes" dans la définition de la myopie forte témoigne de la difficulté à définir d'un point de vue génétique le seuil réfractif de la myopie forte. Ce seuil réfractif génétique est pourtant crucial dans les études pour attribuer un phénotype à certains individus (réfractions limites, anisomyopie importante). De même, la fréquence élevée de myopes faibles au sein des familles de myopes forts sème le trouble et amène souvent dans les études de familles de myopes forts à classer les myopes faibles en phénotype inconnu, ce qui aboutit à une perte d'information. Pour pallier cela, certaines études considèrent la réfraction comme une variable non plus qualitative mais quantitative en étudiant l'équivalent sphérique (D) ou par exemple la longueur axiale (mm). Cela correspond au principe des analyses QTL (*Quantitative Trait Locus*).

3. Les analyses d'association

Elles étudient l'association statistique entre une variation d'une base du génome et une maladie dans le cadre d'études de type cas-contrôle. Elles sont réalisées à partir de larges cohortes et leur puissance est liée au fait qu'elles étudient des variations d'une seule base nucléotidique de l'ADN (Adénine,

Guanine, Thymine ou Cytosine); ces variations appelées SNP (pour *Single Nucleotide Polymorphism*) sont donc présentes en grand nombre (plus de 38 000 000 recensées en avril 2011). Ces analyses d'association ont permis la découverte de la plupart des gènes candidats de la susceptibilité à la myopie et à la myopie forte.

Résultats des études de génétique moléculaire

Le nombre de publications traitant de la génétique moléculaire de la myopie augmente régulièrement, témoignant du nombre important d'acteurs métaboliques impliqués dans la physiopathologie de l'affection.

1. Les différents loci de susceptibilité à la myopie forte

Le premier locus identifié, décrit en 1990 sur le chromosome Xq28, a été retrouvé chez une famille danoise atteinte d'une forme syndromique de myopie forte appelée la maladie de Bornholm (*Bornholm Eye Disease*) et

associant dysfonction des cônes, myopie forte et hypoplasie optique. Ce locus fut longtemps considéré à juste titre comme un locus de myopie forte syndromique. Récemment, ce locus a été répliqué par X. Guo *et al.* chez une famille chinoise atteinte de myopie forte non syndromique [9].

Depuis l'identification de ce premier locus, quatorze autres *loci* de susceptibilité à la myopie forte non syndromique ont été décrits (*tableau 1*). Ces loci sont le résultat de différentes études portant sur des populations différentes, d'un point de vue ethnique et/ou géographique, et étudiant comme trait génétique la myopie forte. Il est intéressant de noter que ces *loci* sont situés sur 11 chromosomes différents.

2. Les gènes candidats de la susceptibilité à la myopie

Ils sont nombreux. Les gènes candidats proposés à partir des résultats (*loci* chromosomiques) des analyses de liaison familiale n'ont pas permis à ce jour d'identifier de variant transmis clairement avec la maladie et donc de prou-

Locus	Chromosome	Références	Population étudiée
MYP1	Xq28	Guo (2010)	Chinoise
MYP2	18p11.31	Young (1998)	Etats-Unis (EU)
MYP3	12q21-23	Young (1998)	Italie/Allemagne
MYP4	7q36	Naiglin (2002)	France
MYP5	17q21-q22	Paluru (2003)	Angleterre/Canada
MYP11	4q22-q27	Zhang (2007)	Chine
MYP12	2q37.1	Paluru (2005)	Europe du Nord
MYP13	Xq23-q27.2	Zhang (2006, 2007)	Chine - ethnique Han
MYP15	10q21.1	Nallasamy (2007)	Communauté huttérite (EU)
-	15q12-13	Yu (2007)	Chine
MYP16	5p15.33-p15.2	Lam (2008)	Chine
MYP17	7p15	Paget (2008)	France
MYP18	14q22.1-q24.2	Yang (2009)	Chine
-	9q34	Li (2009)	Mixte
-	5p13.3-p15.3	Ma (2010)	Chine

TABLEAU 1 : Analyses de liaison familiale et loci de susceptibilité à la myopie forte familiale.

LE DOSSIER

Rétine du myope

Fonctions protéiques	Gènes	Loci	Pop	Auteurs
Adhésion ou motilité cellulaire	UMODL1 CTNND2 ACTC1	21q22.3 MYP16, 5p15 15q14	J ChSg, J C, J	Nishizaki (2009) Li (2011) Solouki (2010), Hayashi (2011)
Développement cérébral ou oculaire	TGIF1 SOX2OT PAX6	MYP2, 18p11.31 3q26.3-q27 MYP7, 11p13	Ch C ChH	Lam (2003) Andre (2008) Ng (2009), Han (2009)
Diff. cellulaire	BMP2K	MYP9, 4q12	NR	Liu (2009)
Facteur de croissance	HGF IGF1 TGFB1 TGFB2 CMET	7q21.1 MYP3, 12q21-23 19q13.1 1q41 7q31	C, A, ChH C Ch ChH Ch	Yanovitch (2009), Veerappan (2010), Han (2006) Metlapally (2010) Lin (2006), Zha (2009), Khor (2010) Lin (2009) Khor (2009)
Protéine de structure	COL1A1 COL2A1 LUM MYOC	17q21.33 STL1, 12q13.11 MYP3, 12q21-23 1q23-q24	J EU, C Ch, ChH Ch, C	Inamori (2007) Mutti (2007), Metlapally (2009) Wang (2006), Chen (2009), Lin (2010) Tang (2007), Vatavuk (2009), Zayats (2009)
Remodelage de la MEC sclérale	MMP1 MMP2 MMP3 MMP9	11q22.3 16q13-q21 11q22.3, 20q11.2-q13.1	Am Am C C	Wojciechowski (2010) Wojciechowski (2010) Hall (2009) Hall (2009)
RNA non codant	LOC399959	11q24.1	J	Nakanishi (2009)
Fusion mitoch.	MFN1	MYP8, 3q26	C	Andrew (2008)
Récep. muscarinique	CHRM1	11q13	ChH	Lin (2009)
Rôle anti-apoptotique	PSARL	3q27.1	C	Andrew (2008)
Rôle pro-apoptotique	BLID	11q24.1	J	Nakanishi (2009)
Sign. intracellulaire	RASGRF1	15q25.1	C	Hysi (2010)
Gap-junctions	GJD2	15q14	C, J	Solouki (2010), Hayashi (2011)

TABLEAU II : Gènes candidats retrouvés dans les différentes analyses d'association réalisées à partir de différentes populations.

MEC : matrice extracellulaire ; Récep. Muscarinique : récepteur muscarinique ; Diff. Cellulaire : différenciation cellulaire ; Sign. Intracellulaire : signalisation intracellulaire ; Fusion mitoch. : fusion mitochondriale ; Pop : populations ; A : Australienne ; Am : Amiches ; C : Caucasiennne ; Ch : Chinoise ; ChH : Chinoise Han ; ChSg : Chinoise de Singapour ; EU : Etats-Unis ; J : Japonaise ; NR : non renseigné

ver l'imputabilité d'un gène candidat dans la physiopathologie de la maladie. En revanche, les analyses d'association, capables de révéler des variations intragéniques du génome, ont rapporté une trentaine de gènes candidats pour lesquels une association positive à la myopie ou à la réfraction a été mise en évidence (**tableau II**).

Ces gènes codent pour des protéines de croissance, d'architecture rétinienne et de remodelage de la matrice extracellulaire sclérale : les collagènes ; un proteoglycan, le lumigan ; des facteurs de croissance tels le *Transforming Growth Factor*, l'*Hepatocyte Growth Factor*, l'*In-*

sulin-like Growth Factor ; des enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire ; des molécules d'adhésion et de motilité cellulaire... Nous citerons les derniers principaux résultats.

>>> PG Hysi *et al.* ont rapporté une association significative entre la myopie et le gène RASGRF1 qui code pour une protéine exprimée dans la rétine, qui active le facteur Ras et dont l'expression est régulée par les récepteurs muscariniques et l'acide rétinoïque. Or les agents anti-muscariniques sont connus pour freiner partiellement l'évolution de la myopie [10]. Le même groupe a décrit une association signifi-

cative de la myopie avec la région chromosomique 15q14 où se trouve le gène GJD2 codant pour la Connexine 36. L'association porterait en fait sur des éléments de régulation de l'expression de ce gène [11].

>>> Tout récemment, YJ Li *et al.* ont mis en évidence une association significative entre la myopie forte et le gène CTNND2 codant pour une delta-caténine [12]. Dans les modèles murins, cette protéine jouerait, grâce à un site de liaison à Pax6, un rôle crucial dans la morphogenèse rétinienne et l'intégrité de l'architecture rétinienne *via* la régulation de molécules d'adhésion [13].

>>> Dans une revue de la littérature, R. Wojciechowski a proposé une première ébauche du réseau d'interactions moléculaires à l'origine du déterminisme de la réfraction [14].

3. Myopie forte syndromique et myopie forte non syndromique

La myopie forte est une des caractéristiques cliniques de certains syndromes : maladie de Marfan, syndrome de Stickler, maladie de Wagner, maladie de Weill-Marchesani, maladie de Knobloch-Layer, homocystinurie... De façon intéressante, deux études ont rapporté de façon indépendante une association statistique du phénotype myopie à un polymorphisme du gène COL2A1, suggérant que ce gène à l'origine de manifestations oculaires et extraoculaires du syndrome de Stickler pourrait être à l'origine d'une myopie non syndromique [15, 16].

Pour le futur...

Les voies de recherche prometteuses pour confirmer les gènes candidats et décrire les voies métaboliques en jeu incluent études du transcriptome, incontournables modèles animaux et nouvelles techniques de séquençage à haut débit du génome. A l'heure où nous finalisons cet article, Y. Shi *et al.* publient la découverte du preier gène de

la myopie forte identifié par séquençage à haut débit [17].

La conception, *in fine*, d'un traitement préventif vis-à-vis de l'aggravation de la myopie forte et de ses complications cécitantes reste le but ultime de cette recherche.

Bibliographie

1. WALLMAN J, WINAWER J. Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron*, 2004 ; 43 : 447-468.
2. NICKLA DL, TOTONELLY K, DHILLON B. Dopaminergic agonists that result in ocular growth inhibition also elicit transient increases in choroidal thickness in chicks. *Exp Eye Res*, 2010 ; 91 : 715-720.
3. SAW SM, HONG RZ, ZHANG MZ *et al.* Near-work activity and myopia in rural and urban schoolchildren in China. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2001 ; 38 : 149-55.
4. IP JM, SAW SM, ROSE KA *et al.* Role of near work in myopia: findings in a sample of Australian school children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008 ; 49 : 2903-2910.
5. PHILLIPS JR, KHALAJ M, MCBRIEN NA. Induced myopia associated with increased scleral creep in chick and tree shrew eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000 ; 41 : 2028-2034.
6. GENTLE A, LIU Y, MARTIN JE *et al.* Collagen gene expression and the altered accumulation of scleral collagen during the development of high myopia. *J Biol Chem*, 2003 ; 278 : 16587-16594.
7. GUGGENHEIM JA, MCBRIEN NA. Form-deprivation myopia induces activation of scleral matrix metalloproteinase-2 in tree shrew. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996 ; 37 : 1380-1395.
8. LOPES MC, ANDREW T, CARBONADO F *et al.* Estimating heritability and shared environmental effects for retractive error in twin family studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009 ; 50 : 126-131.
9. GUO X, XIAO X, LI S *et al.* Nonsyndromic high myopia in a Chinese family mapped to MYP1: linkage confirmation and phenotypic characterization. *Arch Ophthalmol*, 2010 ; 128 : 1473-1479.
10. HYSI PG, YOUNG TL, MACKAY DA *et al.* A genome-wide association study for myopia and refractive error identifies a susceptibility locus at 15q25. *Nat Genet*, 2010 ; 42 : 902-905.
11. SOLOUKI AM, VERHOEVEN VJ, VAN DUJN CM *et al.* A genome-wide association study identifies a susceptibility locus for refractive errors and myopia at 15q14. *Nat Genet*, 2010 ; 42 : 897-901.
12. LI YJ, GOH L, KHOR CC *et al.* Genome-Wide Association Studies Reveal Genetic Variants in CTNND2 for High Myopia in Singapore Chinese. *Ophthalmology*, 2011 ; 118 : 368-375.
13. DUPARC RH, BOUTEMMINE D, CHAMPAGNE MP *et al.* Pax6 is required for delta-catenin/neurojugin expression during retinal, cerebellar and cortical development in mice. *Dev Biol*, 2006 ; 300 : 647-655.
14. WOJCIECHOWSKI R. Nature and nurture: the complex genetics of myopia and refractive error. *Clin Genet*, 2010, 79 : 301-320.
15. METLAPALLY R, LI YJ, TRAN-VIET KN *et al.* COL1A1 and COL2A1 genes and myopia susceptibility: evidence of association and suggestive linkage to the COL2A1 locus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009 ; 50 : 4080-4086.
16. MUTTI DO, COOPER ME, O'BRIEN S *et al.* Candidate gene and locus analysis of myopia. *Mol Vis*, 2007 ; 13 : 1012-1019.
17. SHI Y, LI Y, ZHANG D *et al.* Exome sequencing identifies ZNF644 Mutations in high myopia. *PLoS Genet*, 2011 ; 7e 1002084.

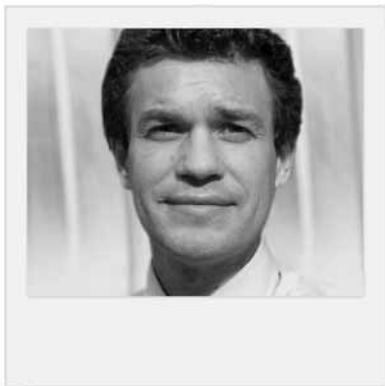
L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

LE DOSSIER

Rétine du myope

Rétinoschisis du myope fort : du diagnostic au traitement

RÉSUMÉ : Le rétinoshisis maculaire est une des causes de baisse d'acuité visuelle chez le myope fort. La surveillance clinique se fait surtout sur l'acuité visuelle de près. L'OCT nous permet maintenant de bien diagnostiquer cette complication en montrant une distension des différentes couches de la rétine, principalement au niveau de la couche des fibres de Henle et de la nucléaire externe. Un tiers des fovéoschisis reste stable pendant plusieurs années. En cas d'évolutivité, et une fois les autres causes de baisse d'acuité visuelle éliminées, le traitement est chirurgical. En première intention, une vitrectomie avec pelage de la hyaloïde postérieure et de la limitante interne, plus ou moins un tamponnement par gaz est réalisée. Plusieurs mois sont nécessaires pour évaluer le résultat définitif. Un gain de 2 lignes d'acuité visuelle est retrouvé dans environ 60% des yeux traités.



→ V. GUALINO
Hôpital Lariboisière, PARIS.
Clinique Honoré Cave, MONTAUBAN.

Physiopathologie

L'allongement progressif du globe oculaire chez le myope fort entraîne une augmentation des contraintes mécaniques sur la rétine. Ces contraintes sont la résultante de deux tractions opposées : la hyaloïde postérieure et la limitante interne d'un côté, et l'épithélium pigmentaire de l'autre. Le rétinoshisis se développe préférentiellement au fond d'un staphylome, là où l'allongement de l'œil est maximal. La structure de la rétine, pour faire face à ces deux tractions opposées, se dissocie avec un clivage des différentes couches rétinienne. Cette "dilacération" de la rétine entraîne une diminution progressive de l'acuité visuelle. La présence d'une membrane épimaculaire contractile ou des résidus de hyaloïde postérieure à la surface de la rétine sont des facteurs favorisants [4].

L'apparition d'un staphylome chez le myope fort se fait, en général, vers 40 ans et augmente sensiblement les contraintes mécaniques sur la rétine

donc le développement d'un schisis. Le passage d'un staphylome de type II à IX augmente encore plus ces contraintes mécaniques sur la macula [5].

Chez les myopes présentant un staphylome postérieur [6], la fréquence des schisis maculaires atteint 10 à 20 %.

Diagnostic et indications chirurgicales

Le rétinoshisis du myope fort peut être responsable d'une baisse d'acuité visuelle progressive de près et de loin. Il n'y a en général pas de métamorphopsie.

Le diagnostic anatomique se fait de façon rapide et fiable avec l'OCT qui montre une distension des différentes couches de la rétine, principalement au niveau de la couche des fibres de Henle et de la nucléaire externe (*fig. 1*).

Avant l'arrivée de l'OCT, il était difficile de différencier chez un myope fort un rétinoshisis d'un décollement de

LE DOSSIER

Rétine du myope

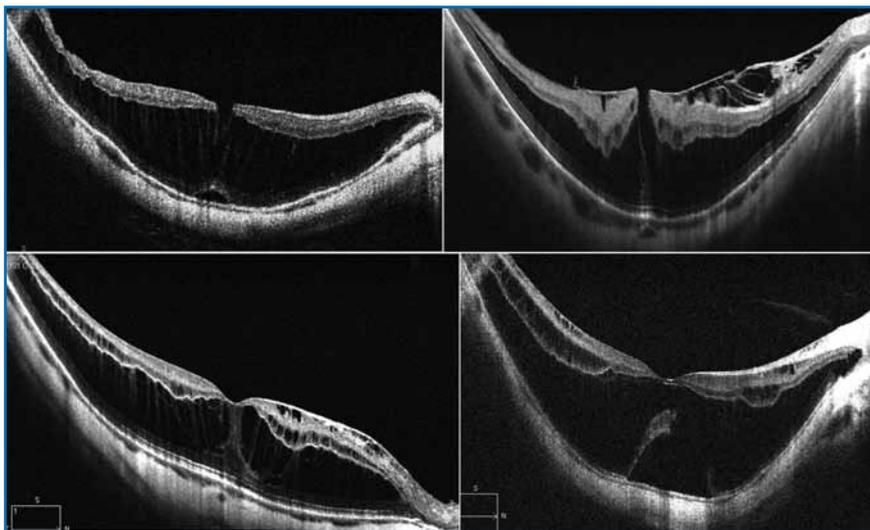


FIG. 1 : Différentes formes de rétinosischisis à l'OCT : on visualise une distension des différentes couches de la rétine, principalement au niveau de la couche des fibres de Henle et de la nucléaire externe.

rétine plan, d'un trou maculaire ou d'un œdème maculaire.

Plusieurs problèmes sont à prendre en compte. Tous les rétinosischisis ne sont pas symptomatiques et évolutifs. Ils peuvent être découverts lors d'un OCT systématique chez un myope fort. Une fois mis en évidence et s'il y a une baisse d'acuité visuelle, il faut s'assurer de la part qu'ils prennent dans cette baisse. On réalise la meilleure réfraction corrigée possible et on évalue l'opalescence du cristallin. On élimine les autres causes rétiniennes de baisse d'acuité visuelle : principalement un trou maculaire ou un néovaisseau choroïdien (angiographie à la fluorescéine au moindre doute).

Les plages d'atrophie de la choriocapillaire peuvent être recherchées avec un cliché en autofluorescence. Elles expliquent, dans certains cas, des résultats chirurgicaux fonctionnels décevants malgré de bons résultats anatomiques.

Une fois les autres principales causes de baisse d'acuité visuelle chez le myope fort éliminées, c'est surtout la baisse d'acuité visuelle de près qui va orienter l'indication opératoire. Il est assez surprenant de

voir que les patients gardent longtemps P2 malgré des images OCT impressionnantes. L'épaississement rétinien retrouvé à l'OCT n'est pas corrélé à la baisse de vision. Un tiers des fovéoschisis resterait stable pendant plusieurs années [7].

On surveille les patients tous les 3 mois. Si l'acuité visuelle de près diminue, on est amené à proposer une chirurgie. Si celle-ci est d'emblée basse (P4 ou P5), l'indication peut être directement proposée. La tendance est de ne pas trop attendre que la vision de près diminue pour éviter l'installation de lésions irréversibles au niveau maculaire.

Le but de cette chirurgie est, si possible, d'obtenir une amélioration fonctionnelle ou au moins d'arrêter la baisse de l'acuité.

L'évolution spontanée en l'absence de chirurgie se fait progressivement vers une perte de la vision de près avec un risque de trou maculaire et de décollement de rétine. Elle est variable de quelques mois à quelques années et est difficile à prédire. Une bonne information du patient sur les risques et bénéfices d'une chirurgie est essentielle.

Principes et risques de la chirurgie

La chirurgie de première intention reste la vitrectomie. L'indentation postérieure ou le renforcement scléral postérieur se discutent en deuxième intention au cas par cas.

On réalise une vitrectomie la plus complète possible. On pèle les résidus de hyaloïde postérieure et la limitante interne à l'aide de colorants. Le but de ce pelage est de diminuer au maximum les tractions sur la rétine interne. Un tamponnement par gaz est souvent effectué. Une chirurgie sans suture peut être réalisée, mais l'étanchéité des orifices doit être parfaite pour éviter une hypotonie postopératoire.

Les principaux risques sont :

- le décollement de rétine qui est plus fréquent après une vitrectomie chez le myope fort,
- le trou maculaire postopératoire. Il est parfois inévitable par le manque quantitatif de rétine pour couvrir l'ensemble du staphylome. Le tamponnement par gaz tente de le prévenir (**fig. 2**).

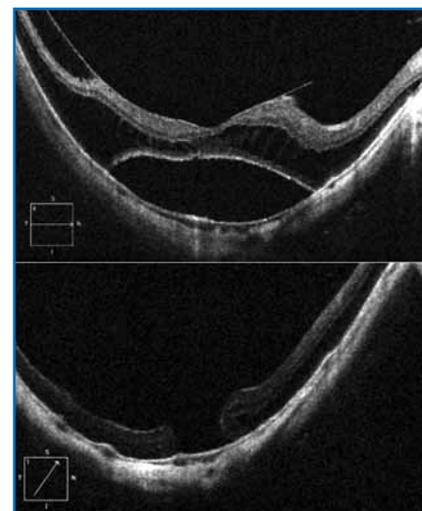


FIG. 2 : Images OCT pré- et postopératoires d'un rétinosischisis. Un pelage de la membrane épimaculaire et de la limitante interne a été réalisé. En préopératoire, il existe un décollement fovéolaire associé au schisis. L'OCT postopératoire objective un trou maculaire.

– l'infection (endophtalmie), le décollement choroidien et l'hématome choroidien sont plus rares,
 – la cataracte post-vitrectomie pose le problème d'opérer l'œil controlatéral rapidement pour équilibrer l'anisométrie induite.

Résultats

Plusieurs mois sont nécessaires pour évaluer le résultat définitif.

L'amélioration anatomique est rarement complète et il peut persister un schisis de moindre importance (fig. 3).

Les études montrent un gain de 2 lignes d'acuité visuelle dans environ 60 % des yeux traités. L'épaisseur rétinienne est réduite dans la majorité des cas même si

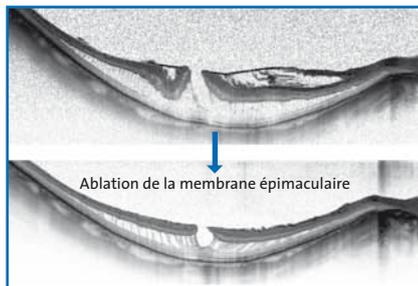


FIG. 3 : Images OCT pré- et postopératoires d'un rétinosischisis. Un pelage de la membrane épimaculaire a été réalisé. L'OCT postopératoire retrouve une diminution de la distension des fibres sans avoir un profil fovéolaire normal.

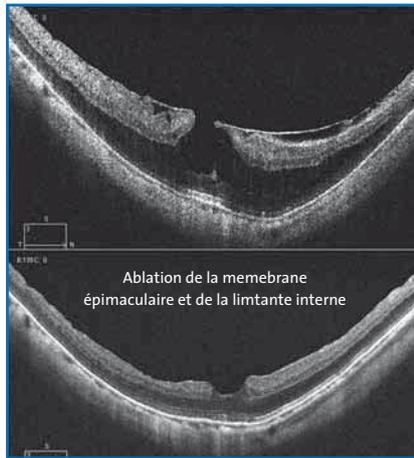


FIG. 4 : Images OCT pré- et postopératoires d'un rétinosischisis. Un pelage de la membrane épimaculaire et de la limitante interne a été réalisé. L'OCT postopératoire retrouve un assez bon profil fovéolaire.

elle ne revient pas toujours à la normale (fig. 4).

Conclusion

Le rétinosischisis maculaire est une cause de baisse d'acuité visuelle chez le myope fort à rechercher. Un OCT permettra facilement de le mettre en évidence avec une distension des différentes couches de la rétine.

La baisse d'acuité visuelle de près et l'évolutivité sont deux facteurs essentiels pour poser l'indication chirurgi-

cale qui repose, en première intention, sur une vitrectomie/pelage/gaz.

Les résultats sont favorables dans deux tiers des cas avec une amélioration anatomique et fonctionnelle.

Bibliographie

1. IP M, GARZA-KARREN C, DUKER JS *et al.* Differentiation of degenerative retinoschisis from retinal detachment using optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 1999; 106: 600-605.
2. BENHAMOU N, MASSIN P, HAOUCHINE B *et al.* Macular retinoschisis in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*, 2002; 133: 794-800.
3. TAKANO M, KISHI S. Foveal retinoschisis and retinal detachment in severely myopic eyes with posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol*, 1999; 128: 472-476.
4. TANG J, RIVERS MB, MOSHFEGHI AA *et al.* Pathology of macular foveoschisis associated with degenerative myopia. *J Ophthalmol*, 2010; pii: 175613.
5. HAYASHI K, OHNO-MATSUI K, SHIMADA N *et al.* Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology*, 2010; 117: 1595-1 611e1-4.
6. PANOZZO G, MERCANTI A. Optical coherence tomography findings in myopic traction maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 2004; 122: 1455-1460.
7. GAUCHER D, HAOUCHINE B, TADAYONI R *et al.* Long-term follow-up of high myopic foveoschisis: natural course and surgical outcome. *Am J Ophthalmol*, 2007; 143: 455-462.

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

LE DOSSIER

Rétine du myope

Pièges à éviter chez les myopes forts : les autres causes d'exsudation de la myopie forte

RÉSUMÉ : La myopie forte est associée à de nombreuses causes de baisse d'acuité visuelle : l'atrophie chorioretinienne et les néovaisseaux choroïdiens sont les plus fréquentes. L'OCT permet maintenant de faire facilement le diagnostic de l'atrophie et des néovaisseaux, et l'angiographie perd peu à peu ses indications au profit de l'OCT.

Dans la surveillance de la DMLA, l'OCT est même devenu l'instrument de référence pour guider les décisions de retraitement. Toutefois, les néovaisseaux choroïdiens du myope fort semblent différents des néovaisseaux de la DMLA, les bons résultats des traitements anti-VEGF après une seule injection en sont une preuve. Les critères de surveillance des néovaisseaux du myope fort ne sont donc probablement pas superposables à ceux de la DMLA exsudative.

L'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine garde un intérêt dans le diagnostic et la surveillance des néovaisseaux du myope, et elles permettent avec l'OCT de reconnaître certains diagnostics différentiels dont la prise en charge diffère de celle des néovaisseaux.



→ D. GAUCHER

Service d'Ophtalmologie du Nouvel
Hôpital Civil, STRASBOURG.

Particularités des néovaisseaux du myope fort

Les néovaisseaux choroïdiens chez le myope fort créent moins d'exsudation que les néovaisseaux de la DMLA. Cela a été démontré par une étude récente [1] où il a été montré une exsudation significativement moindre en OCT (œdème rétinien et liquide sous rétinien) et en angiographie chez les myopes forts (fig. 1).

Les raisons de la moindre exsudation des néovaisseaux chez le myope fort sont multiples et hypothétiques : le débit sanguin choroïdien faible dans la choroïde amincie des fort myopes, la limitante externe des patients jeunes est peut-être plus résistante au passage de fluide dans le tissu rétinien ou enfin la petite taille des néovaisseaux permettrait à l'EP de

réabsorber rapidement l'exsudation. L'épaississement fusiforme du complexe membrane de Bruch et RPE est toujours visualisé en OCT, mais l'œdème intra-ou sous-rétinien adjacent est souvent très faible. Les signes OCT et angiographiques sont parfois très discordants, avec des signes d'exsudation présents à l'OCT et pas en angiographie et inversement (fig. 2).

Les deux examens sont complémentaires et la présence d'exsudation sur un seul des deux doit conduire à un traitement ou un retraitement. Il est possible que les OCT *Spectral Domain* facilitent la visualisation de micrologettes par rapport à l'OCT 3, mais aucune étude n'a à ce jour comparé les deux types d'instruments dans la prise en charge des néovaisseaux du myope fort.

LE DOSSIER

Rétine du myope

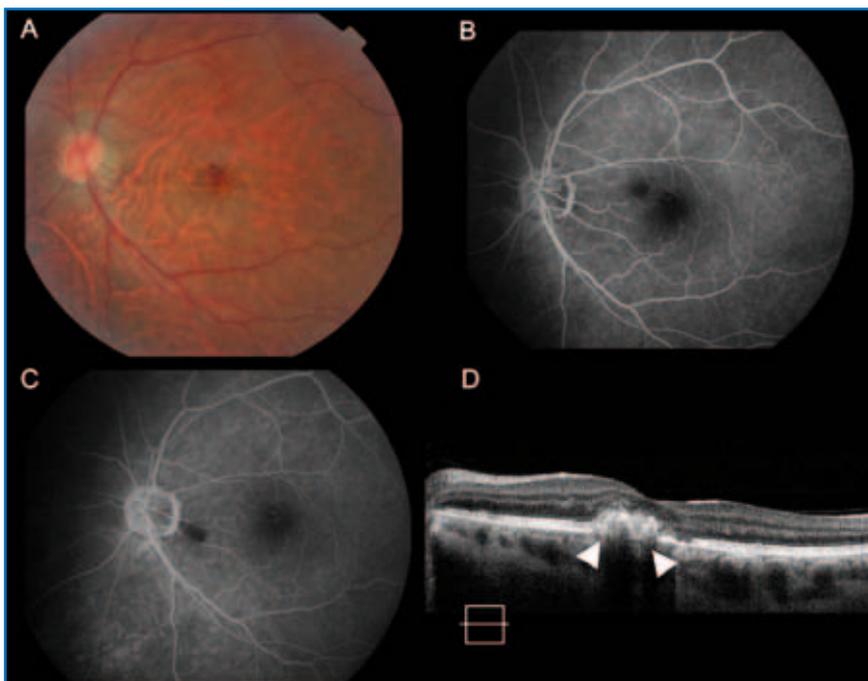


FIG. 1 : Les néovaisseaux du myope exsudent peu. Le néovaisseau choroïdien (NVC) est visible au FO grâce à une hémorragie rétinienne associée (A). On n'observe aucun signe de diffusion de fluorescéine au temps précoce de l'angiographie (B), ni au temps tardif (C). En OCT, on visualise l'épaississement fusiforme et hyperréflectif du complexe EP-membrane de Bruch typique des NVC (D, flèches), mais pas d'épaississement exsudatif de la rétine ni de DSR (D).

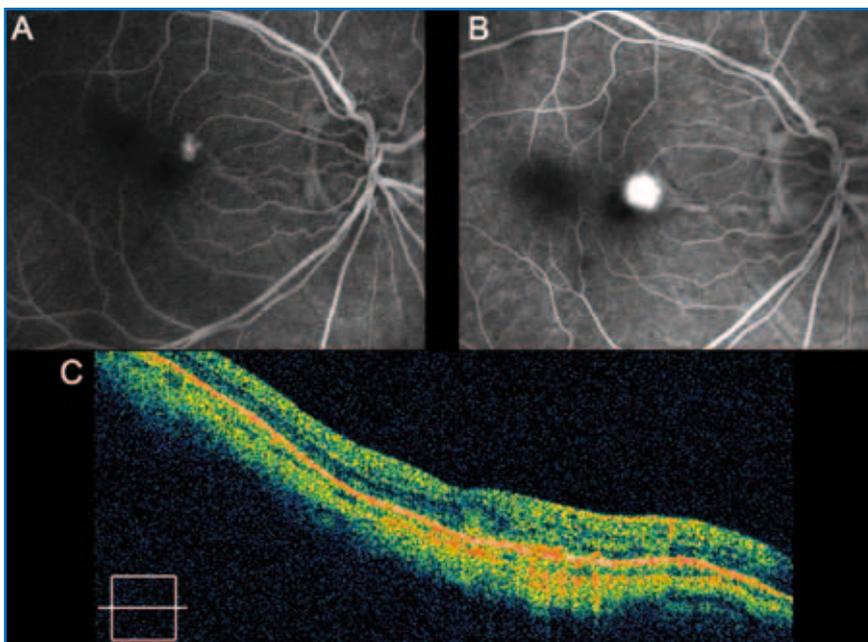


FIG. 2 : Discordance entre l'angiographie à la fluorescéine et l'OCT. En angiographie à la fluorescéine, on observe sur ce cas une diffusion franche du colorant entre le temps précoce (A) et le temps tardif (B) correspondant à l'exsudation du néovaisseau. L'OCT, contrairement à l'angiographie, ne montre pas de signe d'exsudation : il n'y a pas d'accumulation liquidienne intra- ou sous-rétinienne (C).

Autres diagnostics associés à une exsudation maculaire

Pour des raisons pratiques et d'innocuité, l'exploration d'une baisse de vision avec syndrome maculaire chez tout patient débute de plus en plus souvent par la réalisation de l'OCT. Les résultats de ce dernier vont conditionner la réalisation des autres examens complémentaires.

Si l'on suspecte des néovaisseaux chez un patient myope fort souffrant de BAV et de métamorphopsies, il faut s'attacher à rechercher les néovaisseaux (**fig. 1**) en balayant manuellement la zone maculaire ou au besoin en réalisant une *mapping* avec des lignes rapprochées permettant de ne pas passer à côté d'un néovaisseau juxta-maculaire (**fig. 3**).

Si aucun épaississement de l'EP n'est détecté et qu'il existe un décollement séreux rétinien, le diagnostic de néovaisseau doit être remis en cause et d'autres diagnostics doivent être évoqués : un décollement séreux sur le bord d'un staphylome inférieur dans le cadre d'un syndrome de dysversion papillaire, une rupture de la membrane de Bruch ou une macula bombée.

1. Rupture de la membrane de Bruch

Les ruptures de la membrane de Bruch sont fréquentes chez le myope fort et sont souvent présentes en cas de néovaisseaux puisqu'elles en sont un facteur prédisposant [2]. Elles peuvent être asymptomatiques ou s'accompagner d'un saignement sous-rétinien. Lorsque l'hémorragie est rétrofovéolaire, la baisse de vision est conséquente et le diagnostic n'est pas aisé. L'hémorragie en impose pour un néovaisseau et elle masque une éventuelle diffusion en angiographie. L'OCT permet souvent de vérifier l'intégrité de l'EP sous l'hémorragie pour rectifier le diagnostic (**fig. 4**).

Dans ces cas, l'ICG est utile : les images infrarouges passent à travers l'hémorra-

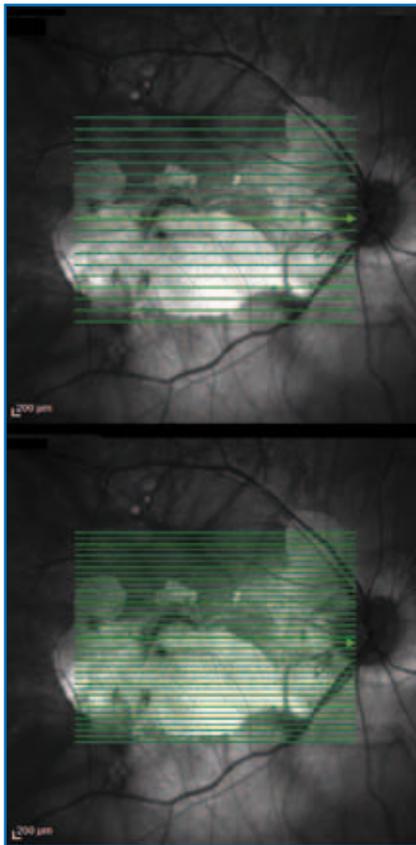


FIG. 3 : Les néovaisseaux du myope sont de petite taille et exsudent peu. Il faut les rechercher en OCT manuellement en déplaçant la coupe sur la région maculaire ou resserrer le pas entre les scans horizontaux du mapping pour ne pas passer de part et d'autre d'un néovaisseau. Exemple du mapping automatique proposé par défaut (A) que l'on peut modifier pour obtenir des lignes plus nombreuses et rapprochées (B).

gie et l'absence d'hyperfluorescence élimine un néovaisseau, les ruptures de la membrane de Bruch sont très bien visualisées car hypofluorescentes au temps tardif de l'ICG (**fig. 4**). Par précaution, il est bon de renouveler l'examen OCT à 15 jours pour s'assurer de la disparition de l'hémorragie et de l'absence de néovaisseau (**fig. 4**).

2. Décollement séreux rétinien (DSR) dans les syndromes de dysversion papillaire

Le syndrome de dysversion papillaire est souvent associé à une forte myopie.

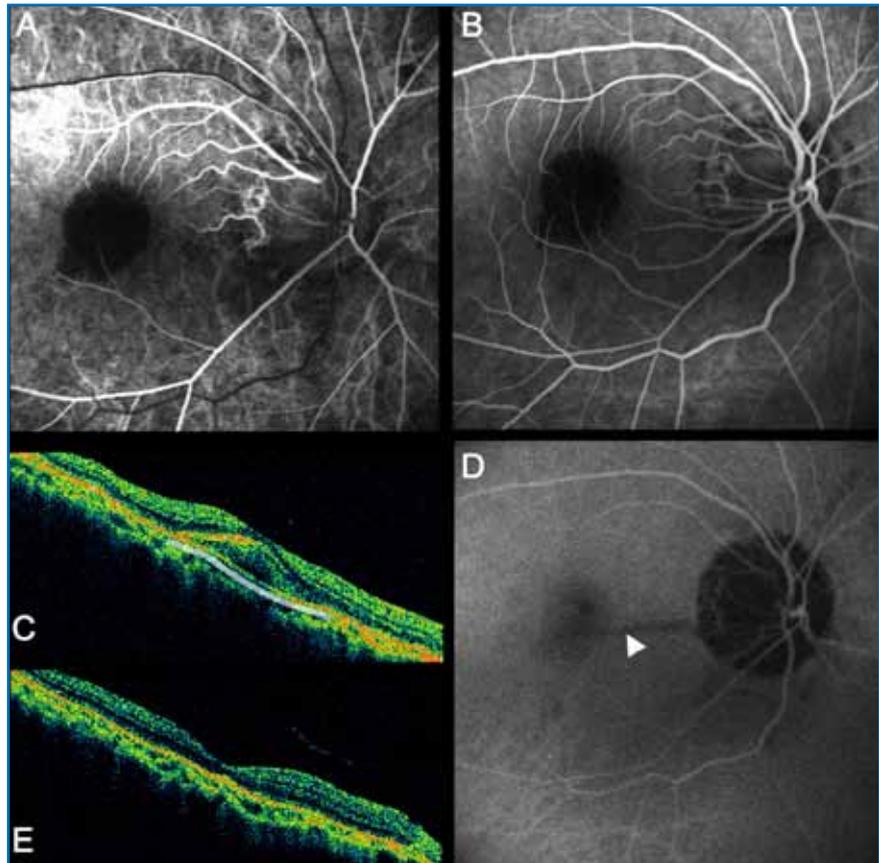


FIG. 4 : Rupture de la membrane de Bruch. Cette rupture est associée à une hémorragie sous-rétinienne qui réalise un effet masque en angiographie à la fluorescéine au temps précoce (A) comme au temps tardif (B). Ce masquage empêche la visualisation d'un néovaisseau éventuel, en revanche l'OCT montre que l'EP est intègre sous l'hémorragie (C, ligne blanche). L'ICG au temps tardif permet de visualiser la rupture de la ligne de Bruch (D, flèche). Le contrôle OCT à 15 jours montre un profil fovéolaire normal et une disparition de l'hémorragie rétrofovéolaire (E).

La survenue de DSR sur les bords des staphylomes des syndromes de dysversion papillaire a été décrite en 1998 pour la première fois par Salomon-Yves Cohen. Ces DSR sont associés à des points de fuite localisés parafovéolaires en angiographie à la fluorescéine. Il existe souvent dans ces cas des remaniements de l'EP dans la région de la diffusion (**fig. 5**).

Le mécanisme de la survenue de ces DSR n'est pas exactement connu. Il serait peut-être proche de celui des CRSC dont les caractéristiques angiographiques et OCT sont similaires. La zone de transition entre la sclère normale et le staphylome pourrait être le siège de lésions mécaniques de l'EP et de la cho-

roïde favorisant ces pseudo-CRSC [3]. Le traitement de cette affection est la PDT à mi-fluence puisque le laser est contre-indiqué chez les myopes forts du fait du risque d'extension de cicatrices [4]. Elle est cependant inconstamment efficace dans cette indication (**fig. 5**).

3. Macula bombée compliquée d'un DSR

La macula bombée est une forme particulière de staphylome du myope fort. Elle a été décrite en 2008 [5]. Il s'agit d'une protrusion convexe de la macula au sein d'un staphylome myopique postérieur. Elle est plus connue sous son terme anglais de *dome-shaped macula*. Cette

LE DOSSIER

Rétine du myope

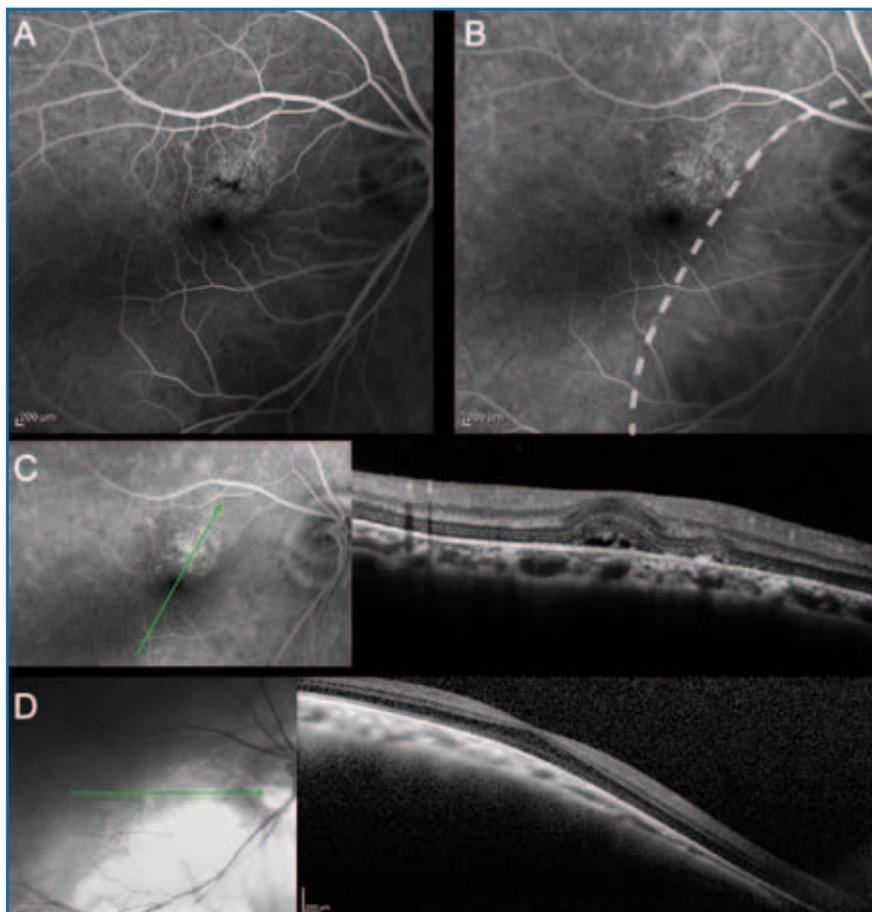


FIG. 5 : Décollement séreux associé à un syndrome de dysversion papillaire. Le DSR est probablement dû, comme dans une CRSC, à des lésions de l'EP à l'origine de diffusion vers l'espace sous-rétinien. L'altération de l'EP est visible en angiographie sous la forme d'un effet fenêtre dès le temps précoce (A) et la diffusion par des points de fuite localisés à un temps plus tardif (B). En OCT, on note un petit soulèvement de la ligne des photorécepteurs sans anomalie de l'EP (C). 6 mois après une PDT mi-fluence, le profil maculaire est revenu à la normale (D).

anomalie est rare et s'accompagne d'une baisse de vision modérée. Cette baisse de vision pourrait être due aux altérations de l'EP dans la région maculaire qui accompagnent quasi systématiquement la maladie, où à la présence d'un DSR. Ce DSR complique la macula bombée dans 2 à 66 % des cas selon les deux études publiées sur le sujet [5, 6].

Les anomalies pigmentaires, le DSR et le bombement vers l'avant de la choroïde peuvent faire penser à des néovaisseaux choroïdiens myopiques. L'OCT permet encore, en "screenant" soigneusement la zone du DSR, de rechercher un épaississement localisé et hyperréfléctif de l'EP et de la membrane de Bruch. Sans ce signe et en présence de la voussure antérieure caractéristique de la sclère, de la choroïde, de l'EP et de la neurorétine, le diagnostic de macula bombée doit être évoqué. Il est à noter qu'il n'y a pas d'exsudation intrarétinienne, même en présence d'un DSR, et que l'aspect de la choroïde en OCT est normal.

L'angiographie montre un effet fenêtre au niveau des altérations de l'EP avec des possibles points de fuite localisés au sein de l'atrophie comme dans une CRSC. L'ICG est normale (fig. 6). Aucun des traitements courants (PDT-corticoides-antiVEGF) n'a d'action sur le DSR de la macula bombée. Le DSR serait dû à l'épaississement relatif et

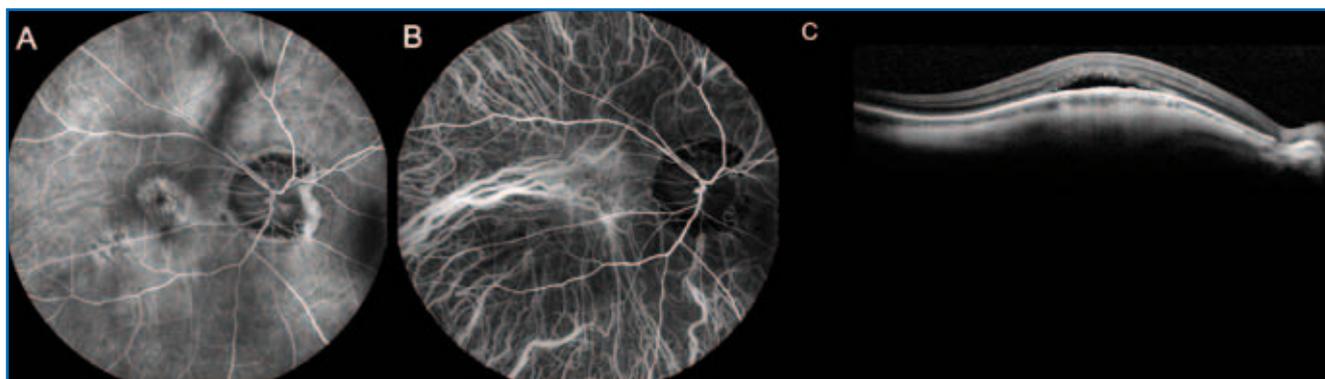


FIG. 6 : Macula bombée chez le myope fort. Les altérations de l'EP sont visibles en angiographie par un effet fenêtre dans la région maculaire comme dans le syndrome de dysversion papillaire (A). L'ICG est normale et élimine un néovaisseau choroïdien (B). L'OCT est typique, associant cette voussure antérieure de la sclère, de la choroïde, de l'EP et de la neurorétine à un DSR sans que l'EP soit anormalement épaissi (C).

localisé de la sclère rétrofovéolaire noté dans la macula bombée. Cet épaissement pourrait empêcher l'évacuation liquidienne à travers la choroïde et la sclère comme cela est décrit dans les syndromes d'effusion uvéale [6].

Conclusion

Les néovaisseaux du myope fort ont des caractéristiques différentes de ceux de la DMLA. Comme dans la DMLA, l'OCT permet de les visualiser et d'en faire le diagnostic. En revanche, l'OCT n'est souvent pas suffisant pour guider le retraitement de ces néovaisseaux, ni pour réaliser les diagnostics différentiels.

L'OCT doit être couplé à l'angiographie à la fluorescéine et/ou au vert d'indo-

cyanine pour faire le diagnostic d'une rupture hémorragique de la membrane de Bruch, d'un DSR dans le cadre d'un syndrome de dysversion papillaire ou d'une macula bombée. Ces diagnostics différentiels sont importants à connaître et à reconnaître chez nos patients, car le traitement anti-VEGF de mise pour les néovaisseaux reste inefficace dans ces autres situations.

Bibliographie

1. KEANE PA, LIAKOPOULOS S, CHANG KT *et al.* Comparison of the optical coherence tomographic features of choroidal neovascular membranes in pathological myopia versus age-related macular degeneration, using quantitative subanalysis. *Br J Ophthalmol*, 2008; 92: 1081-1085.
2. OHNO-MATSUI K, YOSHIDA T, FUTAGAMI S *et al.* Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. *Br J Ophthalmol*, 2003; 87: 570-573.
3. COHEN SY, QUENTEL G, GUIBERTEAU B *et al.* Macular serous retinal detachment caused by subretinal leakage in tilted disc syndrome. *Ophthalmology*, 1998; 105: 1831-1834.
4. VIRGILI G, MENCHINI F. Laser photocoagulation for choroidal neovascularisation in pathologic myopia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005: CD004765.
5. GAUCHER D, ERGINAY A, LECLEIRE-COLLET A *et al.* Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol*, 2008; 145: 909-914.
6. IMAMURA Y, IIDA T, MARUKO I *et al.* Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the sclera in dome-shaped macula. *Am J Ophthalmol*, 2011; 151: 297-302.

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

LE DOSSIER

Rétine du myope

Les néovaisseaux choroidiens du myope fort : comment les traiter en 2011 ?

RÉSUMÉ : Les néovaisseaux de la myopie forte sont la première cause de baisse visuelle potentiellement irréversible chez le myope fort. Ces dernières années, les anti-VEGF, malgré le fait qu'ils ne disposent pas d'une AMM dans cette indication particulière, ont démontré leur efficacité et leur bonne tolérance dans cette indication.

Le traitement par photothérapie dynamique, qui est le seul à disposer de l'AMM actuellement, semble être associé à de moins bons résultats en termes d'acuité visuelle que le traitement par anti-VEGF. Nous présentons ici les résultats des principales études ou des premières études à ce sujet, en cherchant à répondre à certaines questions légitimes dans ce contexte.



→ **N. LEVEZIEL, E. SOUIED**
CHI, CHU Henri Mondor,
CRETEIL.

La prévalence de la myopie forte ou myopie pathologique varie de 1 % en Europe à 15 % dans certains pays d'Asie. La néovascularisation choroidienne myopique constitue la principale cause de perte de la vision centrale dans la myopie forte, touchant 10 % des myopes forts, avec bilatéralisation dans 30 % des cas à 10 ans [1].

L'apparition de ces néovaisseaux se traduit le plus souvent par des métamorphopsies et par une baisse visuelle touchant en premier la vision de près. Une hémorragie rétinienne peut être visible au fond d'œil, parfois associée à la lésion néovasculaire elle-même, d'aspect jaunâtre, entourée d'un halo de pigment. Un décollement séreux rétinien n'est pas toujours facile à mettre en évidence dans ce contexte de choroïdose myopique avec l'aspect dépigmenté du fond d'œil et la présence d'un staphylome souvent associé. L'angiographie à la fluorescéine, l'angiographie au vert d'indocyanine utile en cas d'hémorragie rétinienne et l'OCT permettent souvent de différencier une rupture récente de la membrane de Bruch des néovaisseaux myopiques.

L'évolution spontanée de ces néovaisseaux est caractérisée par un mauvais pronostic visuel, fibrose progressive et constitution d'une tache de Fuchs, avec une acuité visuelle moyenne inférieure à 20/200 à 10 ans [2]. Les traitements de ces néovaisseaux incluent la thérapie photodynamique à la visudyne (PDT) [3], l'exérèse chirurgicale [4], la translocation maculaire [5] et le laser. Les traitements chirurgicaux sont potentiellement associés à des complications sévères, et la supériorité de la PDT par rapport au placebo n'est pas démontrée à 2 ans [6]. Dans ce contexte, de nombreuses séries, le plus souvent monocentriques, parfois comparatives, semblent souligner l'intérêt des anti-VEGF dans cette indication.

Les acteurs

Le bevacizumab (Avastin) est un anticorps monoclonal humanisé se fixant à toutes les isoformes du VEGF A.

Comme le bevacizumab, le ranibizumab dérive du même anticorps d'origine murine. Il s'agit d'un fragment d'im-

LE DOSSIER

Rétine du myope

munoglobuline G1 Kappa monoclonal humanisé se fixant et inhibant toutes les isoformes du VEGF A.

Les anti-VEGF sont-ils efficaces sur les néovaisseaux myopiques ?

1. Bevacizumab

Les premières études publiées sur la néovascularisation myopique portent sur de petites séries de patients (de 8 à 63 patients) ayant des acuités visuelles comparables à l'inclusion (20/80), avec un recul allant de 4 à 15 mois au terme de l'étude [7-10]. Néanmoins, les résultats de ces études semblent converger vers une efficacité du bevacizumab, avec un gain de 3 lignes ETDRS ou plus dans 100 % des cas dans l'étude de Wu *et al.* et à un gain de 3 lignes ou plus dans 39 % des cas et une stabilisation de l'AV dans 61 % des cas dans l'étude de Dithmar *et al.* Depuis ces premières études, plus de 20 autres publications semblent également confirmer l'efficacité des injections intravitréennes de bevacizumab dans cette indication [11].

2. Ranibizumab

Les premières séries incluant 14 à 32 patients, avec un recul de 8 à 17 mois, portant sur les injections intravitréennes de ranibizumab dans la myopie forte montrent également un bon profil de réponse en termes d'acuité visuelle [12-14]. En effet, une amélioration de 3 lignes ou plus de l'AV est rapportée dans 64 % des cas dans la série de Konstantidinis *et al.* (n = 14 patients suivis 8 mois), sans aucune baisse visuelle significative, à une amélioration de 3 lignes ou plus dans près de 47 % des cas avec une stabilisation dans environ 50 % des cas dans la série de Lalloum *et al.* (n = 32 patients suivis 17 mois).

Les autres études publiées par la suite vont également dans le sens d'un béné-

fique visuel pour les patients traités par injection intravitréennes de ranibizumab dans cette indication [15].

Les anti-VEGF sont-ils supérieurs à la PDT ?

Plusieurs publications portant sur des études comparatives viennent alimenter la réponse à cette question.

>>> Dans une étude rétrospective multicentrique comparative avec un suivi de 24 mois, 31 patientes japonaises avec néovaisseaux myopiques rétrofovéolaires ou juxtafovéolaires ont été traitées soit par injection intravitréennes de bevacizumab à la dose de 1 mg (n = 11), soit par PDT selon le protocole habituel (n = 20) [16]. De nouvelles injections intravitréennes n'étaient réalisées qu'en cas de récurrence.

Alors que les acuités visuelles initiales étaient comparables (p = 0,32), une amélioration visuelle significative était rapportée dès le 6^e mois pour les patients traités par injections intravitréennes de bevacizumab, comparativement aux patients traités par PDT (AV de 0,50 logMAR *versus* 0,79 logMAR respectivement ; p = 0,02). A 24 mois, la différence était encore plus importante, avec un gain d'AV plus important pour les patients traités par injections intravitréennes de bevacizumab (AV de 0,56 logMAR *versus* 0,92 logMAR respectivement ; p < 0,01). Il est par ailleurs intéressant de constater que les patients qui ont été traités par PDT dans cette étude ont eu une baisse visuelle moyenne de 0,74 logMAR à l'inclusion à 0,92 logMAR à 24 mois.

>>> Une autre étude prospective unicentrique a comparé le traitement par anti-VEGF (bevacizumab ou ranibizumab ; n = 63 yeux) à la PDT (n = 51 yeux) et au traitement combinant PDT et anti-VEGF (n = 28 yeux) [17]. Avec un recul de 12 mois, 39,7 % des yeux traités par anti-VEGF ont eu une amélioration visuelle de 3 lignes ou plus (p = 0,02), contre 21,4 %

des yeux traités par PDT (p = 0,07), et seulement 17,7 % des yeux traités par PDT et anti-VEGF. En outre, une perte de 3 lignes ETDRS ou plus a été rapportée pour 1,6 % des yeux traités par anti-VEGF (p = 0,001), contre 7,2 % des yeux traités par PDT (p = 0,02), et 27,4 % des yeux traités par PDT et anti-VEGF. Cette étude semble également montrer la supériorité des anti-VEGF par rapport à la PDT. Les mauvais résultats en termes d'acuité visuelle du groupe traitement combiné ne semblent pas très clairs. Peut-être s'agit-il d'une accentuation des phénomènes ischémiques consécutifs à la PDT et accentués par un blocage du VEGF ?

>>> Une troisième étude prospective randomisée, menée chez des patients ayant des néovaisseaux myopiques juxtafovéolaires a comparé le traitement par injections intravitréennes de bevacizumab (n = 19 yeux) à la PDT (n = 18 yeux) et au traitement par photocoagulation laser (n = 17 yeux). Avec un recul de 24 mois, les auteurs montrent que l'AV moyenne des yeux inclus dans le groupe bevacizumab s'améliore par rapport à l'AV initiale (de 0,6 logMAR à 0,42 logMAR ; p = 0,006), tandis que l'AV moyenne du groupe PDT se détériore de façon significative dès le 9^e mois et jusqu'au 24^e mois (de 0,6 logMAR à 0,67 logMAR à 9 mois, et à 0,72 logMAR à 24 mois ; p < 0,05). Dans le groupe des yeux traités par photocoagulation laser, la différence entre AV initiale et finale n'apparaît pas comme étant significative [18].

Ces premières études portant sur des séries de patients relativement petites semblent souligner le fait que les anti-VEGF paraissent plus efficaces que la PDT dans l'indication du traitement des néovaisseaux myopiques.

Les anti-VEGF sont-ils équivalents ?

Au cours d'une étude prospective randomisée, 16 yeux avec néovaisseaux

myopiques ont été traités par injections intravitréennes de ranibizumab et 16 yeux avec néovaisseaux myopiques ont été traités par injections intravitréennes de bevacizumab [19]. Les données démographiques, le degré de myopie et l'AV initiale étant comparables, il n'apparaît pas de différence significative entre les deux traitements. Un gain de 3 lignes ou plus est constaté dans 56,2 % des cas dans le bras ranibizumab, et dans 62,5 % des cas dans le bras bevacizumab ($p = 0,68$).

D'autres études prospectives, randomisées, double insu et multicentriques seront sans doute nécessaires pour savoir si un des deux anti-VEGF est plus efficace que l'autre dans cette indication.

Conclusion

Les néovaisseaux myopiques ont vu leur pronostic s'améliorer nettement avec l'ère des anti-VEGF, puisque la plupart des études mettent en évidence une amélioration visuelle significative, se maintenant dans le temps, ce qui n'est pas le cas de la PDT (fig. 1 et 2).

D'autres études seront cependant sans doute utiles pour redéfinir plus précisément la place de chacune des molécules disponibles, le volume d'anti-VEGF à utiliser et la fréquence des injections.

En 2011, il semble licite de traiter les néovaisseaux choroïdiens du myope fort par des injections intravitréennes d'anti-VEGF, en prenant soin de rechercher des contre-indications (grossesse en cours, accident cardiovasculaire récent). Contrairement à ce qui est en général réalisé dans le cas de la DMLA exsudative, il n'est généralement pas utile de procéder à une période d'induction avec trois injections intravitréennes systématiques mensuelles en début de traitement. Les nouvelles injections sont le plus souvent réalisées en cas de récurrences ou de persis-

tance de la lésion néovasculaire. Dans l'état actuel des connaissances, le traitement par PDT, s'il reste le traitement

de référence, n'apparaît plus comme étant le traitement de choix dans cette indication.

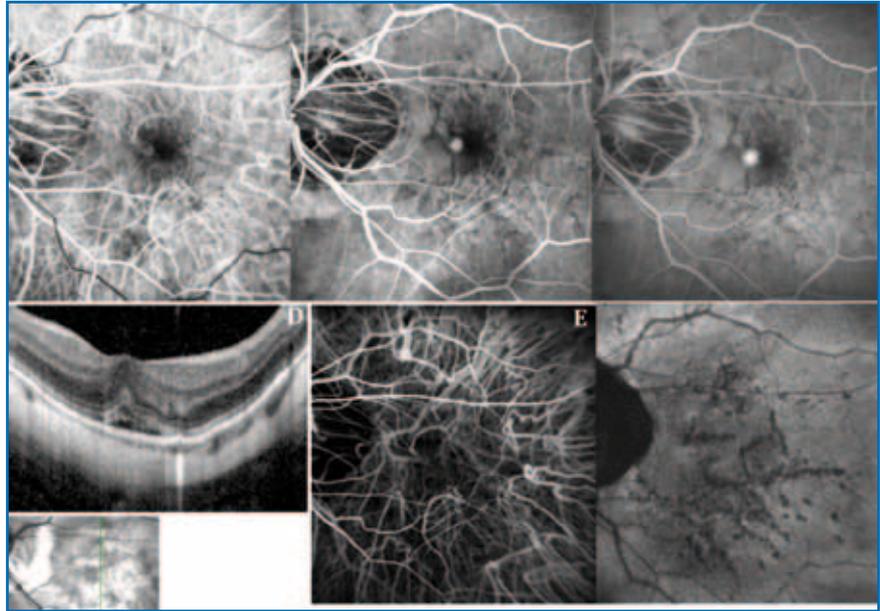


FIG. 1: Patient myope fort de 55 ans présentant une baisse visuelle récente avec métamorphopsies de l'œil gauche. AV œil gauche 20/40 P4. **A:** angiographie à la fluorescéine temps précoce. Hyperfluorescence arrondie juxtafovéolaire. Présence d'un conus myopique. **B et C:** temps moyen et tardif de l'angiographie à la fluorescéine. Imprégnation de la lésion puis diffusion progressive. Présence d'un réseau de lignes hypofluorescentes, en rapport avec des ruptures de la membrane de Bruch. **E et F:** angiographie au vert d'indocyanine. Pas de lacis visible au temps précoce (**E**). Nombreuses ruptures de la membrane de Bruch bien visibles au temps tardif, apparaissant hypofluorescentes (**F**).

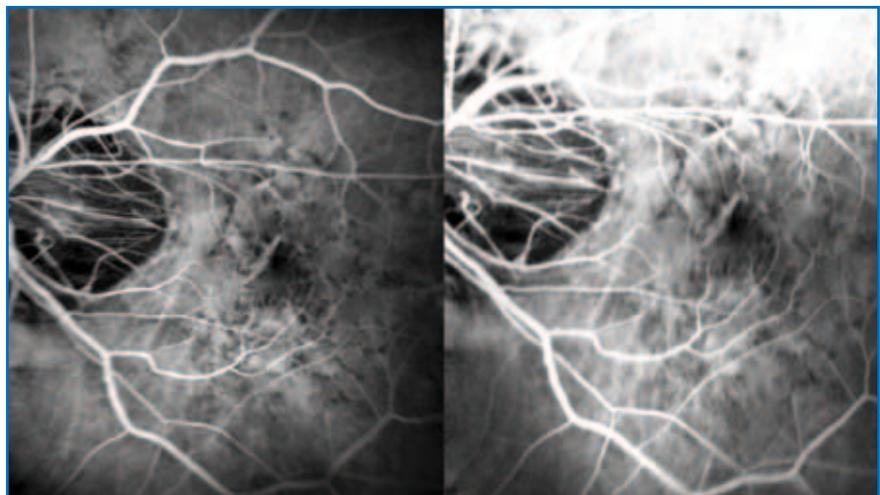


FIG. 2: Examen du même patient avec un an de recul après 2 injections intravitréennes d'anti-VEGF. AV 20/20 P2. **A:** angiographie à la fluorescéine temps précoce. Lésion hyperfluorescente rectiligne, juxtafovéolaire et bien limitée, en rapport avec une rupture de la membrane de Bruch. Présence de remaniements pigmentaires au pôle postérieur. **B:** temps tardifs de l'angiographie à la fluorescéine. Pas de phénomènes de diffusion. La lésion néovasculaire visible au premier examen, sans doute issue de la rupture de la membrane de Bruch, n'est donc plus apparente.

LE DOSSIER

Rétine du myope

Bibliographie

1. COHEN SY, LAROCHE A, LEGUEN Y *et al.* Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology*, 1996; 103 : 1241-1244.
2. YOSHIDA T, OHNO-MATSUI K, YASUZUMI K *et al.* Myopic choroidal neovascularization. A 10-year follow-up. *Ophthalmology*, 2003; 110 : 1297-1305.
3. BLINDER KJ, BLUMENKRANZ MS, BRESSLER NM *et al.* Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial – VIP report no. 1. *Ophthalmology*, 2001; 108 : 841-852.
4. THOMAS MA, DICKINSON JD, MELBERG NS *et al.* Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology*, 1994; 101 : 1384-1396.
5. HAMELIN N, GLACET-BERNARD A, BRINDEAU C *et al.* Surgical treatment of subfoveal neovascularization in myopia: macular translocation vs surgical removal. *Am J Ophthalmol*, 2002; 133 : 530-536.
6. BLINDER KJ, BLUMENKRANZ MS, BRESSLER NM *et al.* Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 3. *Ophthalmology*, 2003; 110 : 667-673.
7. WU PC, CHEN YJ. Intravitreal injection of bevacizumab for myopic choroidal neovascularization: 1-year follow-up. *Eye*, 2009; 23 : 2042-2045.
8. IKUNO Y, SAYANAGI K, SOGA K *et al.* Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization attributable to pathological myopia: one-year results. *Am J Ophthalmol*, 2009; 147 : 94-100.
9. GHARBIYA M, ALLIEVI F, MAZZEO L *et al.* Intravitreal bevacizumab treatment for choroidal neovascularization in pathologic myopia: 12-month results. *Am J Ophthalmol*, 2009; 147 : 84-93.
10. DITHMAR S, SCHAAL KB, HÖH AE *et al.* Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization due to pathological myopia. *Ophthalmology*, 2009; 106 : 527-530.
11. COHEN SY. Anti-VEGF drugs as the 2009 first-line therapy for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina*, 2009; 29 : 1062-1066.
12. KONSTANTINIDIS L, MANTEL I, POURNARAS JA *et al.* Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for the treatment of myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009; 247 : 311-318.
13. SILVA RM, RUIZ-MORENO JM, NASCIMENTO J *et al.* Short-term efficacy and safety of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Retina*, 2008; 28 : 1117-1123.
14. LALLOUM F, SOUÏED EH, BASTUJ-GARIN S *et al.* Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization complicating pathologic myopia. *Retina*, 2010; 30 : 399-406.
15. HEIER JS, BROWN D, CIULLA T *et al.* Ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to causes other than age-related macular degeneration: a phase I clinical trial. *Ophthalmology*, 2011; 118 : 111-118.
16. IKUNO Y, NAGAI Y, MATSUDA S *et al.* Two-year visual results for older Asian women treated with photodynamic therapy or bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 2010; 149 : 140-146.
17. YOON JU, BYUN YJ, KOH HJ. Intravitreal anti-VEGF versus photodynamic therapy with verteporfin for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Retina*, 2010; 30 : 418-424.
18. PARODI MB, IACONO P, PAPAYANNIS A *et al.* Laser photocoagulation, photodynamic therapy, and intravitreal bevacizumab for the treatment of juxtafoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Arch Ophthalmol*, 2010; 128 : 437-442.
19. GHARBIYA M, GIUSTOLISI R, ALLIEVI F *et al.* Choroidal neovascularization in pathologic myopia: intravitreal ranibizumab versus bevacizumab--a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol*, 2010; 149 : 458-464.

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

Gestion de l'astigmatisme dans la chirurgie de cataracte

RÉSUMÉ : La prise en charge chirurgicale d'un astigmatisme, au moment de la chirurgie de la cataracte, est essentielle pour diminuer la dépendance au port d'une correction optique en vision de loin en cas d'implantation monofocale et afin d'optimiser les résultats d'une implantation multifocale.

Nous décrivons les techniques à notre disposition qu'il s'agisse de techniques relaxantes cornéennes ou des implants toriques en précisant leurs principales indications dans le cadre des astigmatismes réguliers et irréguliers.



→ P. LEVY
Cabinet d'Ophtalmologie,
MONTPELLIER.

L'approche réfractive de la chirurgie de la cataracte s'impose aujourd'hui comme un concept incontournable du fait de plusieurs facteurs :

- les patients de mieux en mieux informés sont demandeurs de solutions leur permettant de diminuer leur dépendance aux corrections optiques post-opératoires,
- la technologie des implants a fait des progrès spectaculaires permettant d'entrer de plain-pied dans ce tournant réfractif de la chirurgie de la cataracte,
- la plupart des techniques chirurgicales de correction de l'astigmatisme au moment de la chirurgie du cristallin (en dehors de l'incision élargie sur le méridien cambré) ont bénéficié du développement des techniques de phaco-émulsification en micro-incision.

Les données épidémiologiques concernant l'astigmatisme au moment de la chirurgie de la cataracte ont montré que 65 % des patients présentent un astigmatisme cornéen compris entre 0.25 et 1.25 D et que 35 % des patients ont un astigmatisme ≥ 1 D et 22 % ≥ 1.5 D.

Les différentes techniques chirurgicales pour corriger l'astigmatisme

Plusieurs moyens sont à notre disposition pour corriger un astigmatisme pré-opératoire.

1. Incisions cornéennes sur le méridien cambré

Cette technique est limitée aux astigmatismes ≤ 1 D (*fig. 1*). L'incision cornéenne de 3 mm sur le méridien cambré associée à une incision opposée sur le même axe permet de minimiser l'astigmatisme tout en symétrisant l'effet obtenu.

La taille de l'incision, son siège et sa construction en 1 ou 2 plans sont des facteurs qui détermineront l'importance de l'effet obtenu :

- plus l'incision sera grande, plus l'effet sera important,
- une incision sur le méridien vertical aura plus d'effet qu'une incision cornéenne temporale,
- une incision en 2 plans (préincision verticale aux 2/3 de l'épaisseur cornéenne suivie d'une incision horizontale) aura plus d'effet qu'une incision directe,
- l'âge du patient influence aussi le

REVUES GÉNÉRALES

Cataracte

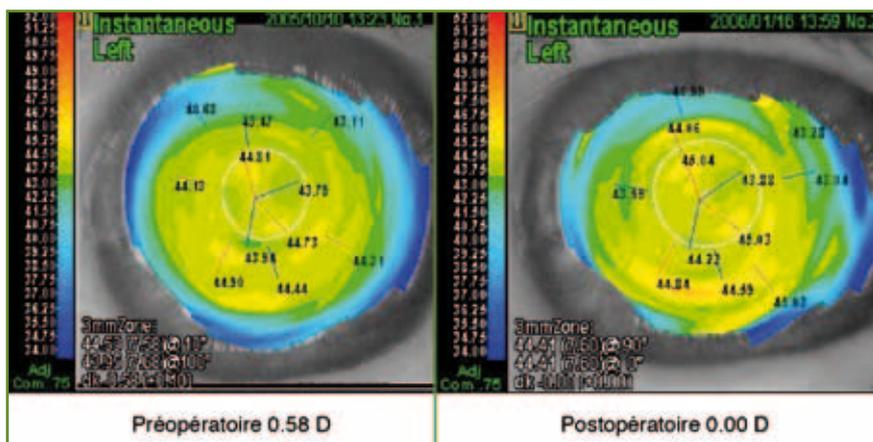


FIG. 1 : Diminution de l'astigmatisme cornéen préopératoire par une incision cornéenne adaptée sur le méridien cambré.

degré de correction obtenu. Plus le patient sera âgé et plus l'effet induit sera important.

2. Les incisions limbiqes relaxantes

La chirurgie cornéenne relaxante a fait aussi des progrès importants. Nous utilisons cette technique pour les astigmatismes $\geq 0,75$ D (fig. 2) Les progrès sont liés :

– au **siège des incisions** : auparavant, elles étaient intracornéennes sur une zone optique de 7 mm, voire parfois de 5 mm. Elles étaient alors moins précises et plus dangereuses, et de plus génératrices d'astigmatisme irrégulier.

- au développement de la phaco par **micro-incision**,
- au développement de **couteaux pré-calibrés à usage unique** bien plus abordables que les couteaux diamants,
- au développement d'**abaques** (Nichamin, Gills) qui permettent l'ajustement de la longueur des incisions en fonction de l'âge et de la situation de l'astigmatisme (fig. 3).

3. Les implants toriques

Ils ont été développés par la société STAAR en 1998, sur la base de l'implant navette silicone. Les résultats ont été mitigés du fait de la rota-

Intralimbal Relaxing Incision Nomogram for Modern Phaco Surgery Empiric blade-depth setting of 600 microns Louis D. "Skip" Nichamin, M.D. - Law of Eye Clinic, Bensenville, PA							
SPHERICAL (up to +0.75 X 50 or +0.50 X 180)							
AGAINST-THE-RULE (Steep Axis 0-44°/136-180°)							
Paired Incisions in Degrees of Arc*							
PRE-OP CYLINDER	20-40 295 old	41-60 295 old	61-80 295 old	81-70 295 old	71-00 295 old	01-90 295 old	91- 295 old
-0.75 to -1.25	*Not used on eyes						
-1.25 to -2.00	55°	50°	45°	40°	35°		
-2.00 to -2.75	70°	65°	60°	55°	45°	40°	35°
-2.75 to -3.50	90°	80°	70°	60°	50°	45°	40°
-3.50 to -4.75	90°	90°	85°	70°	60°	50°	45°
*Incision Depth: The required incision, if greater than 40° of arc, is made by first creating a two-point, paired plane incision (900 a depth), which is then extended to the appropriate arc length at the conclusion of surgery.							
WITH-THE-RULE (Steep Axis 45°-135°)							
PRE-OP CYLINDER	20-40 295 old	41-60 295 old	61-80 295 old	81-70 295 old	71-00 295 old	01-90 295 old	91- 295 old
-1.00 to -1.50	50°	45°	40°	35°	30°		
-1.50 to -2.25	60°	55°	50°	45°	40°	35°	30°
-2.25 to -3.00	70°	65°	60°	55°	50°	45°	40°
-3.00 to -3.75	80°	75°	70°	65°	60°	55°	45°
*Incision Depth: "Steep" incision cuts curved along with the following principal occurs incision							

FIG. 3 : Nomogramme de Nichamin.

tion postopératoire importante de l'implant liée à sa forme et plus encore à sa taille. Rappelons que 10° de rotation diminuent l'effet de 1/3 et que 30° de rotation annulent tout effet de l'implant torique.

Le renouveau de ces implants toriques date du début de l'année 2006 grâce à l'adoption de matériaux et de géométries permettant une meilleure stabilité postopératoire.

Depuis maintenant près de 2 ans, des implants multifocaux toriques sont aussi disponibles et permettent de proposer une implantation multifocale en sécurité en cas d'astigmatisme cornéen associé (fig. 4).

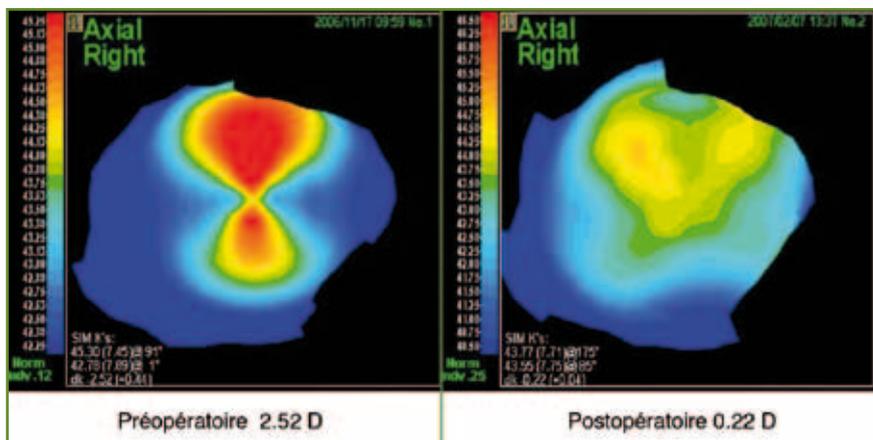


FIG. 2 : Diminution d'un astigmatisme conforme par incisions limbiqes relaxantes.

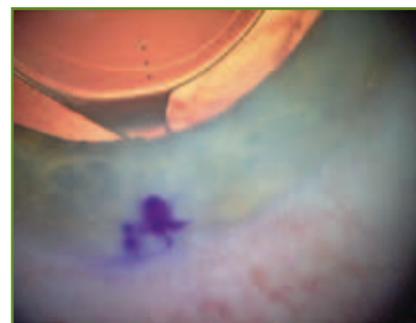


FIG. 4 : Alignement des repères matérialisant le tore positif de l'implant sur le méridien cambré.

Les indications

1. En cas d'astigmatisme régulier symétrique

Il s'agit du cas le plus fréquent. L'incision élargie sur le méridien cambré est limitée aux astigmatismes inférieurs à 0,75 D (fig. 1). Cette technique permet d'optimiser le résultat postopératoire surtout en cas d'implant multifocal dans la mesure où la prise en charge de l'astigmatisme est essentielle et que les implants ne corrigent qu'à partir de 0,75 D d'astigmatisme cornéen.

Les incisions limbiques relaxantes présentent une plus grande variabilité et une moindre reproductibilité des résultats obtenus en comparaison aux implants toriques. Par ailleurs, elles sont génératrices d'aberrations optiques cornéennes d'ordre élevé qui peuvent pénaliser la qualité du résultat obtenu. Nous les limitons dans tous les cas aux astigmatismes < 1,50 D et nous leur préférons les implants toriques chaque fois que cela est possible.

Les implants toriques permettent de corriger jusqu'à 12 dioptries d'astigmatisme. Ils représentent pour nous la solution idéale de correction de l'astigmatisme régulier et symétrique au cours de la chirurgie du cristallin.

Les incisions limbiques relaxantes leur seront préférées uniquement en cas de problème chirurgical peropératoire, notamment en cas de refend d'un rhexis situé à proximité du méridien cambré avec un risque non négligeable de rotation ou de tilt de l'implant qui risquerait de compromettre le résultat.

2. En cas d'astigmatisme régulier asymétrique

Les astigmatismes réguliers asymétriques faibles prédominants sur ½ méridien sont de bonnes indications pour les techniques cornéennes relaxantes (fig. 5).

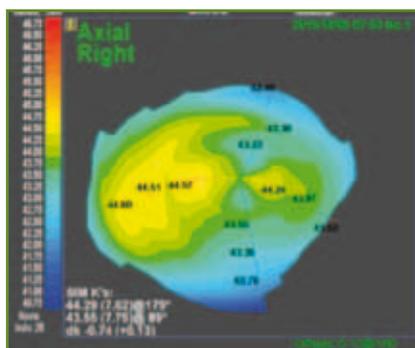


FIG. 5: Astigmatisme régulier asymétrique pouvant être traité par phaco-émulsification cornéenne temporale avec incision cornéenne élargie temporale sur le méridien de 179° ou par phaco-émulsification cornéenne supérieure avec une ILR de 30° de long en temporal sur méridien de 179°.

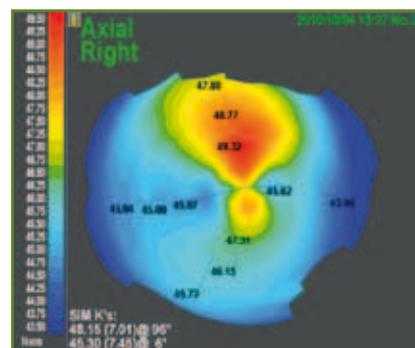


FIG. 6: Astigmatisme régulier asymétrique > 2.5 D pouvant bénéficier d'un implant torique associé à une incision relaxante sur l'hémiméridien sur l'axe de 96°.

En cas d'astigmatisme asymétrique de plus grande amplitude, il est possible d'associer un implant torique à une ILR (fig. 6).

3. En cas d'astigmatisme irrégulier

Le problème est beaucoup plus complexe et mérite d'être discuté au cas par cas.

De nombreuses communications récentes font état de bons résultats obtenus dans les astigmatismes irréguliers non évolutifs traités par implants toriques phaqes ou aphaques dans le cadre de kératocône ou de dégénérescence marginale pellucide ou après greffe de cornée.

En règle générale, il faut essayer d'apprécier en préopératoire le degré d'irrégularité et l'importance des HOAs cornéennes (comparaison de l'AV lunettes et lentilles dures, aberrométrie cornéenne, topographie). Seules les cornées dont l'irrégularité n'est pas majeure peuvent être éventuellement traitées par implants toriques (fig. 7, 8 et 9).

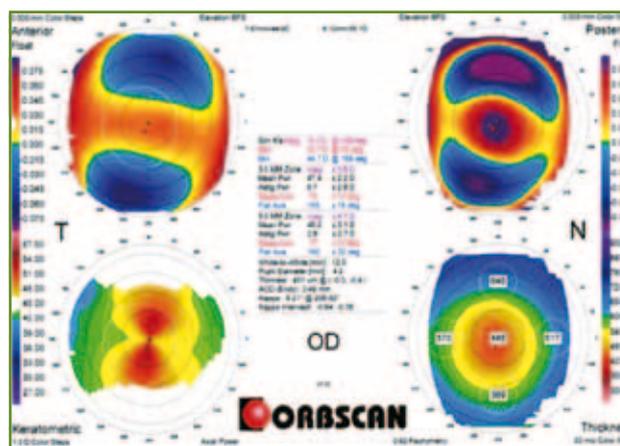


FIG. 7: Kératocône central avec distribution symétrique de l'astigmatisme pouvant bénéficier d'un implant torique.

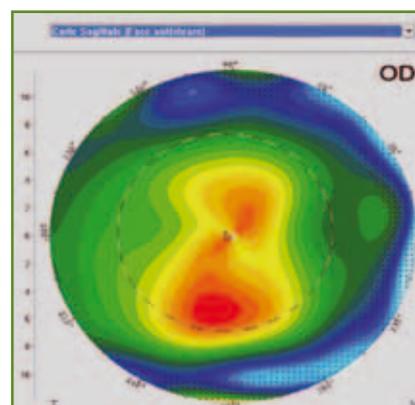


FIG. 8: Kératocône avec distribution "relativement symétrique" de l'astigmatisme pouvant éventuellement bénéficier d'un implant torique.

REVUES GÉNÉRALES

Cataracte

POINTS FORTS

- ➔ 35 % des patients au moment de la chirurgie de la cataracte ont un astigmatisme cornéen ≥ 1 D.
- ➔ Quelle que soit la technique choisie pour la correction chirurgicale de l'astigmatisme, l'évaluation clinique et topographique pré- et peropératoire est essentielle pour obtenir un bon résultat.
- ➔ Les implants toriques présentent par rapport aux techniques relaxantes cornéennes les avantages d'une plus grande reproductibilité, d'une plus grande stabilité dans les résultats obtenus et d'une meilleure qualité de vision.
- ➔ L'astigmatisme irrégulier mérite une évaluation au cas par cas et peut dans certains cas bénéficier d'une prise en charge chirurgicale adaptée.

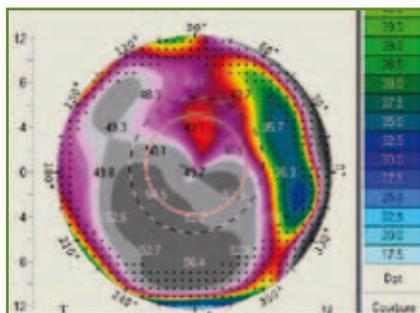


FIG. 9 : Kératocône avec distribution très asymétrique de l'astigmatisme et grande irrégularité cornéenne ne représentant pas une bonne indication d'implant torique.

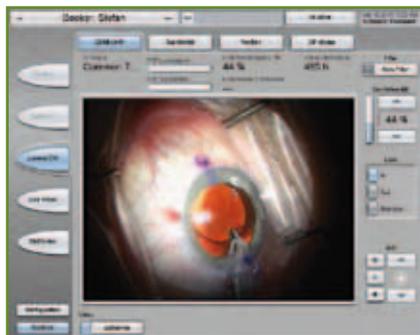


FIG. 10 : Callisto Eye de Zeiss.

Une option chirurgicale intéressante dans ces astigmatismes irréguliers qui posent le double problème de la précision biométrique et de la correction de l'astigmatisme est la réalisation d'une chirurgie classique avec implant



FIG. 11 : SG 3000 de SMI.

monofocal de première intention et secondairement la réalisation d'une implantation torique en *piggyback* pour corriger l'amétropie résiduelle sphéro-cylindrique.

Conclusion

Nous disposons aujourd'hui de différentes techniques pour corriger nos patients astigmatés dans le cadre d'une implantation monofocale ou multifocale.

Dans un avenir très proche, ces techniques bénéficieront des nouvelles stratégies de repérage peropératoire du méridien cambré sans marquage des méridiens de référence (Calisto de Zeiss **fig. 10**, SG 3000 de SMI **fig. 11**) permettant de faciliter la procédure et encore plus de lui donner une précision absolue.

L'apport probable de l'aberrométrie peropératoire (ORange Wavetec Vision) permettra probablement aussi d'optimiser les résultats dans le cadre d'une implantation torique, notamment en cas d'astigmatisme irrégulier.

Bibliographie

1. BLASCO MD. Prevalence of corneal astigmatism before cataract surgery. *JCRS*, 2009; 35: 70-75.
2. NANAVATY M, VASAVADA AR. Analysis of patients with good uncorrected distance and near vision after monofocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*, 2006; 32: 1091-1097.
3. VERZELLA F, CALOSSI A. A multifocal effect of against the rule astigmatism in pseudophakic eyes. *Refract Corneal Surg*, 1993; 9: 58-61.
4. FUKUYAMA M, OSHIKA T, AMANO S *et al*. Relationship between apparent accommodation and corneal multifocality in pseudophakic eyes. *Ophthalmology*, 1999; 106: 1178-1181.
5. HAYASHI K. Effect of astigmatism on visual acuity in eyes with a diffractive multifocal intraocular lens. *JCRS*, 2010; 36: 1323-1329.
6. TRATTLER MD. Toric IOLs in patients with keratoconus. *OSN*, 2010.
7. LUCK MD. Customized toric intraocular lens implantation for pellucid marginal degeneration and cataract. *JCRS*, 2010; 36: 1235-1238.
8. NAVAS MD. One year follow up of toric intraocular lens implantation in forme fruste keratoconus. *JCRS*, 2009; 35: 2024-2027.
9. Phakic toric Implantable Collamer Lens implantation for the correction of high myopic astigmatism in eyes with keratoconus. *J Refract Surg*, 2008; 24: 840-842.

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

Contactologie et allergies

RÉSUMÉ : L'allergie oculaire est une pathologie fréquente qui nécessite notre attention lors d'un équipement en lentilles de contact. Elle peut nécessiter une prise en charge spécifique du patient, voire conduire à une contre-indication absolue au port de lentilles.

Les deux situations auxquelles doit faire face le praticien sont représentées par les pathologies allergiques préexistantes à l'adaptation et celles qui surviennent à la suite de l'équipement en lentilles.

La stratégie diagnostique et thérapeutique repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique. De plus, le respect de certaines précautions et l'éducation des patients permet d'envisager une adaptation sécuritaire et confortable.



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

La fréquence des patients allergiques ne cessent d'augmenter depuis quelques années, devenant même un problème de Santé publique. Les raisons de cette évolution sont multiples, mais les facteurs issus de notre environnement sont largement mis en cause. La prévalence de l'atopie est d'environ 20 % dans la population générale. Environ 40 % de la population générale souffre de rhinite allergique et, parmi ce pourcentage, 80 à 90 % des sujets seraient atteints d'une forme d'allergie oculaire [1]. Ainsi, un nombre non négligeable de porteurs de lentilles de contact ou de patients souhaitant porter des lentilles est atteint par une allergie limitée ou non à la sphère oculaire. Cependant, il est important de garder à l'esprit que certaines pathologies oculaires d'origine allergique représentent une contre-indication absolue au port de lentilles de contact et que, dans d'autres cas parfois, le port est autorisé sous réserve d'un suivi régulier et de précautions.

L'allergie préexistante à une adaptation peut revêtir plusieurs formes cliniques : conjonctivite allergique non spécifique, conjonctivite saisonnière, conjonctivite perannuelle, conjonctivite atopique, etc. De plus, chez un porteur de lentilles de contact, l'allergie peut être induite par le

port de lentilles lui-même plutôt par un mécanisme d'hypersensibilité que par une forme d'allergie vraie et isolée qui est généralement rare [2].

Une plainte d'inconfort avec leurs lentilles de contact est présente chez 75 % des patients souffrant d'allergies [2]. De plus, Kari *et al.* ont rapporté que les porteurs de lentilles de contact présentant une conjonctivite saisonnière avaient cinq fois plus de risque de développer des signes fonctionnels et cliniques d'intolérance aux lentilles [3].

Ainsi, chez un patient présentant un terrain allergique, lui permettre un port de lentilles dans de bonnes conditions de confort se révèle être un véritable challenge pour le praticien. La stratégie diagnostique et thérapeutique repose sur la distinction entre, d'une part, la symptomatologie qui est en relation avec la pathologie causale et, d'autre part, celle qui revient au port de lentilles de contact.

Paradoxalement, si le port de lentilles de contact peut être à l'origine de réactions allergiques, il peut aussi représenter une modalité thérapeutique intéressante dans certaines formes d'allergies sévères comme la kératoconjonctivite vernale [4].

REVUES GÉNÉRALES

Contactologie

Nous allons présenter ci-dessous des observations cliniques afin d'illustrer les principaux cas rencontrés en contactologie et allergie.

Les réactions allergiques induites par le port de lentilles

La lentille de contact interagit avec la surface oculaire par différentes voies et peut être à l'origine d'une réponse immunologique par divers mécanismes. En effet, un phénomène d'hypersensibilité est créé grâce à une stimulation accrue de lymphocytes T recrutés par des nouveaux antigènes présents au niveau de la surface oculaire.

1. Le CLARE syndrome (Contact Lens Acute Red Eye) ou œil rouge aigu sous lentilles de contact

>>> Observation

Madame C., 28 ans, est infirmière de nuit. Elle est porteuse de lentilles souples en silico-hydrogel depuis 10 ans avec une bonne tolérance. Pour des commodités pratiques, elle porte ses lentilles en continu et les remplace seulement lorsqu'elle ressent un inconfort. Un matin, elle est réveillée par une douleur. Elle présente un œil rouge et larmoyant associé à une légère photophobie. L'examen biomicroscopique (*fig. 1*) révèle la présence de multiples petits



FIG. 1: CLARE syndrome. Courtoisie du Dr L. Bloise et du Dr K. Vis.

infiltrats au niveau du stroma antérieur, périphériques, fluo-négatifs associés à une hyperhémie limbique. La chambre antérieure est calme.

>>> Diagnostic

CLARE Syndrome

>>> Physiopathologie

Il s'agit d'une réaction immunologique de la cornée et de la conjonctive consécutive au port continu des lentilles de contact. Cette réaction est liée à une hypersensibilité aux toxines libérées par les bactéries de type gram négatif présentes dans les débris cellulaires accumulés sous la lentille lors de la fermeture palpébrale [5].

>>> Prise en charge

La suspension du port de lentilles associé à un traitement antibio-corticoïde et mouillant pendant 10 jours permet de résoudre la symptomatologie et les signes cliniques. Le port continu sera dorénavant contre-indiqué et un port journalier strict avec des lentilles à renouvellement fréquent sera envisagé.

2. Les produits d'entretien

>>> Observation

Madame P. est porteuse de lentilles souples. Elle utilise une solution multifonction comme mode d'entretien. Elle présente une sensation d'inconfort



FIG. 2: KPS.

dès les premières heures de port qui s'améliore au fil de la journée. L'examen ophtalmologique retrouve la présence d'une hyperhémie conjonctivale diffuse associée à un chémosis et une kératite ponctuée superficielle discrète (*fig. 2*).

>>> Diagnostic

Hypersensibilité aux produits d'entretien.

>>> Physiopathologie

Les solutions multifonctions contiennent des agents désinfectants et des agents hydratants qui peuvent contenir des conservateurs et induire des réactions allergiques. Les lentilles souples absorbent les solutions (selon leur hydrophilie, leur épaisseur, etc.) et agissent comme une réserve involontaire de conservateurs qui sont alors libérés au niveau de la surface oculaire dans les premières heures de port [6, 7].

>>> Prise en charge

Un système oxydant sera privilégié car dépourvu de conservateur, ou un équipement en lentilles jetables journalières représentera une alternative intéressante car l'absence de produit d'entretien potentiellement allergisant est un atout supplémentaire [7].

3. La conjonctivite gigantomégaclaire

>>> Observation

Monsieur G., atopique, est porteur de lentilles de contact depuis 5 ans. Depuis quelques mois, il présente des sécrétions muqueuses au réveil qui deviennent de plus en plus importantes avec le temps. De plus, il se plaint d'une vision floue intermittente et d'un inconfort avec ses lentilles l'obligeant à les changer plus régulièrement sans que cela ne procure une grande amélioration. Il est maintenant obligé de les retirer de plus en plus tôt dans la journée. Lors de son contrôle



FIG. 3 : Conjonctivite gigantopapillaire.

chez l'ophtalmologiste, celui-ci constate des dépôts au niveau des lentilles de contact et note à l'éversion de la paupière supérieure des papilles géantes de taille supérieure à 1 mm (**fig. 3**).

>>> Diagnostic

Conjonctivite gigantopapillaire (CGP).

>>> Physiopathologie

CGP signifie donc présence de papilles géantes liées à une accumulation de lymphocytes le plus souvent au niveau de la face tarsale de la paupière. C'est la combinaison de plusieurs facteurs qui est responsable de la genèse d'une CGP : un terrain atopique, le traumatisme mécanique causé par la lentille sur la conjonctive et un mécanisme d'hypersensibilité dirigé contre les antigènes contenus dans les dépôts qui sont collés à la surface des lentilles. Elle peut se présenter sous forme de 4 stades de sévérité clinique [5, 8]. A noter qu'une CGP peut aussi être induite par une prothèse oculaire ou une bulle de filtration exubérante.

>>> Prise en charge

Le traitement d'une CGP repose en premier lieu sur la prévention avec des consignes strictes au porteur en termes de nettoyage et de déprotéinisation de ses lentilles. Lorsque la CGP est déclarée, il est indispensable de rompre le cycle inflammatoire en diminuant les sécrétions et l'encrassement de la lentille. Selon le stade de la CGP, un arrêt temporaire du port associé à un traitement anti-

allergique local sans conservateur sera instauré. Les collyres corticoïdes seront évités du fait d'un risque important de cortico-dépendance. Dans les suites, chez un porteur de lentilles souples, les lentilles jetables journalières seront privilégiées [9]. Si l'amétropie ne le permet pas, des lentilles à renouvellement fréquent associé un système d'entretien de type oxydant sera envisagé.

Le port de lentilles de contact chez un patient allergique

>>> Observation

Monsieur C. atopique, présente tous les ans depuis 3 ans, dès l'arrivée du printemps, des yeux rouges associés à un larmoiement clair et un prurit important. Il constate un écoulement nasal clair associé. L'examen ophtalmologique retrouve une hyperhémie conjonctivale diffuse avec léger chémosis, des papilles à l'éversion de la paupière supérieure (**fig. 4**). Il est par ailleurs porteur de lentilles de contact souples à renouvellement mensuel.

>>> Diagnostic

Conjonctivite allergique de type saisonnier.

>>> Physiopathologie

L'allergie entraîne une réaction inflammatoire des conjonctives avec augmentation du risque de sécrétions. L'instabilité

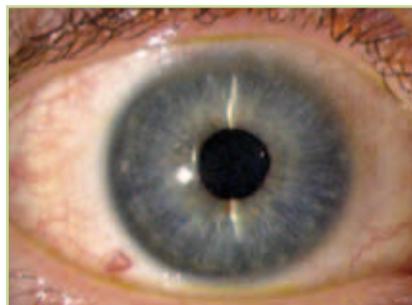


FIG. 4 : Conjonctivite allergique.

du film lacrymal concomitante est à l'origine de symptômes d'inconfort lors du port des lentilles à type de sécheresse oculaire. Cet inconfort est dû au développement d'un biofilm à la surface de la lentille de contact. Ce biofilm est à l'origine d'une accumulation de dépôts (protéines dénaturées, lipides, mucines). Puis des bactéries se développeront et seront elles-mêmes source de relargage d'antigènes à la surface des lentilles qui à leur tour induiront des phénomènes immunologiques créant un cercle vicieux [2].

>>> Prise en charge

La prise en charge de l'allergie chez un porteur de lentilles de contact repose sur la gestion de la pathologie allergique dans un premier temps et l'ajustement de la lentille et de son mode de port dans un second temps.

● **La pathologie allergique :** un bilan allergologique précis pourra permettre dans certains cas de mettre en évidence les allergènes en cause et de réaliser une éviction si possible, voire d'envisager une désensibilisation. Le recours aux antihistaminiques locaux ou aux antidégranulants mastocytaires associé à des lavages au sérum physiologique pour chasser les allergènes est indiqué avant la pose des lentilles (15 à 20 minutes) et après la dépose. Les collyres sans conservateurs seront aussi privilégiés.

● **L'ajustement de la lentille :** le port de lentilles sera déconseillé lors des poussées de conjonctivite saisonnière. Dans le cas contraire, un équipement en lentilles jetables journalières sera privilégié [9]. Ce changement quotidien permet au patient de débiter la journée avec une lentille sur laquelle aucun n'allergène ne s'est encore déposé. Cela favorisera l'absence de dépôts et de produit d'entretien potentiellement allergisants. Si l'amétropie ne le permet pas, des lentilles à renouvellement fréquent en matériau silico-hydrogel (à cause de leur faible potentiel de

REVUES GÉNÉRALES

Contactologie

déshydratation) en port journalier strict associées à un système d'entretien type oxydant seront envisagées [2]. En cas de LRPG (lentille rigide perméable au gaz), un nettoyage et une déprotéinisation fréquents seront recommandés.

Allergies sévères : place des lentilles thérapeutiques

Les cas particuliers d'allergies sévères représentées par la kératoconjonctivite vernale et la kératoconjonctivite atopique sont des contre-indications absolues à un port de lentilles de contact souples à visée réfractive. En effet, les atteintes palpébrales et cornéennes sévères sont source de complications mécaniques et infectieuses sous lentilles d'autant plus qu'elles sont favorisées par les traitements instaurés chez ces patients (fig. 5).

Paradoxalement, en cas d'atteinte cornéenne à type d'ulcère vernal aggravé par la présence de pavés, la pose d'une



FIG. 5 : Ulcère vernal.

POINTS FORTS

- ➔ Il n'existe pas d'allergie vraie au matériau d'une lentille de contact.
- ➔ Respecter les compatibilités de port de lentilles de contact chez les patients présentant une allergie oculaire (contre-indiqué dans la kératoconjonctivite vernale, à éviter lors d'une poussée de conjonctivite saisonnière).
- ➔ Privilégier le port de lentilles jetables journalières et contre-indiquer le port continu chez l'allergique.
- ➔ En cas de port de lentilles souples à renouvellement fréquent, favoriser un entretien par un système oxydant plutôt qu'une solution multifonction.
- ➔ Ne pas oublier d'éverser la paupière supérieure lors des consultations de suivi.

lentille de contact souple de grand diamètre à visée thérapeutique permet de réduire les phénomènes d'irritation mécanique et de favoriser la cicatrisation cornéenne. Ce port est envisageable sur une courte période avec une surveillance rapprochée afin de dépister une éventuelle complication infectieuse [4].

Bibliographie

1. SKONER DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 108: S2-8.
2. LEMP MA. Contact lenses and associated anterior segment disorders: dry eye, blepharitis, and allergy. *Ophthalmol Clin North Am*, 2003; 16: 463-9.
3. KARI O, HAAHTELA T. Is atopy a risk factor for the use of contact lenses? *Allergy*, 1992; 47: 295-8.
4. DOAN S MB, PISELLA PJ. L'allergie oculaire : de la clinique au traitement. Ed. MED'COM, 2010. 256 p.

5. STAPLETON F, STRETTON S, SANKARIDURG PR, CHANDOHA H, SHOVLIN J. Hypersensitivity responses and contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye*, 2003; 26: 57-69.
6. SIDDIQUE M, MANZOURI B, FLYNN TH, ONO SJ. Allergy and contact lenses. *Chem Immunol Allergy*, 2007; 92: 166-75.
7. JONES LW, JONES DA. Non-inflammatory corneal complications of contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye*, 2001; 24: 73-9.
8. CHIGBU DI. The management of allergic eye diseases in primary eye care. *Cont Lens Anterior Eye*, 2009; 32: 260-72.
9. HAYES VY, SCHNIDER CM, VEYS J. An evaluation of 1-day disposable contact lens wear in a population of allergy sufferers. *Cont Lens Anterior Eye*, 2003; 26: 85-93.

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

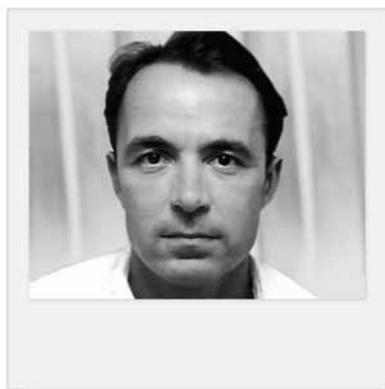
Cataracte et glaucome

RÉSUMÉ: La survenue d'une cataracte chez un patient glaucomateux est une éventualité fréquente en pratique quotidienne. Son retentissement est à la fois fonctionnel et anatomique.

Les patients glaucomateux sont souvent demandeurs d'une chirurgie. Il faut cependant garder à l'esprit que, sauf cas particulier, la phaco-exérèse n'entraîne pas de baisse importante de la pression intraoculaire et ne doit pas être considérée comme un traitement du glaucome.

L'indication chirurgicale doit être réfléchiée et tenir compte de la sévérité et de la rapidité de progression du glaucome. La chirurgie peut être techniquement difficile chez ces patients, notamment en cas de mauvaise dilatation pupillaire.

Cataracte et glaucome : deux pathologies fréquemment associées



→ A. BASTELICA
Clinique Pasteur,
TOULOUSE.

La survenue d'une cataracte chez un patient glaucomateux est une éventualité fréquente pour plusieurs raisons :

- l'incidence de ces deux pathologies est élevée à la soixantaine et augmente très sensiblement à un âge plus avancé de la vie.

- la cataracte est une affection fréquente chez les seniors. Elle touche 20 % de la population française à partir de l'âge de 65 ans, plus de 35 % à partir de l'âge de 75 ans et plus de 60 % à partir de l'âge de 85 ans [1]. En France, selon une étude publiée en 2006 dans le *Journal Français d'Ophtalmologie*, le glaucome serait diagnostiqué chez plus de 5 % des sujets âgés de plus de 60 ans [2],

- le traitement du glaucome est fréquemment cataractogène. Le patient glaucomateux verra son risque de développer une cataracte augmenter qu'il soit traité médicalement [3] ou qu'il bénéficie d'une chirurgie filtrante. Dans l'étude CIGTS, une cataracte est survenue chez 17 % des patients traités chirurgicalement et chez 6 % des patients traités médicalement [4],
- certaines formes de glaucome s'associent plus fréquemment à une cataracte.

C'est le cas du syndrome de pseudo-exfoliation capsulaire.

Dans les années à venir, cette situation se rencontrera d'autant plus fréquemment que l'espérance de vie s'allongera et que le dépistage du glaucome sera plus performant. Les autorités sanitaires estiment qu'actuellement, en France, 400 000 glaucomes sont méconnus.

Conséquences de la survenue d'une cataracte chez un patient glaucomateux

L'apparition d'une cataracte chez un patient glaucomateux a des conséquences fonctionnelles mais aussi anatomiques.

>>> **Les conséquences fonctionnelles** sont multiples. Chez les sujets glaucomateux, la perte fonctionnelle existe dès les stades précoces de la maladie [5-7], mais elle est souvent méconnue. Il en résulte une gêne fonctionnelle dont les patients n'ont souvent pas conscience mais aboutissant à une réduction de la capacité à réaliser des activités quotidiennes et une baisse de la qualité de vie.

REVUES GÉNÉRALES

Glaucome

Citons pour exemple :

- l'altération des capacités de déambulation lors de l'atteinte du champ visuel dans les hémisphères inférieurs : le risque de chute est multiplié par 3 chez le glaucomateux (non visibilité des obstacles, difficultés dans les escaliers),
- les difficultés rencontrés lors de la conduite automobile : les patients glaucomateux sont 6,62 fois plus souvent impliqués dans les accidents de la route et 12 fois plus souvent en faute!!!

L'acuité visuelle centrale, longtemps conservée dans le glaucome, peut baisser du fait du développement d'une cataracte. En l'absence de traitement, la cataracte progresse et la vision se détériore chez 60 % à 70 % des patients au bout de 2 ans de suivi. Cette gêne sera d'autant plus mal vécue par le patient qu'elle vient s'ajouter à l'atteinte fonctionnelle glaucomateuse préexistante.

Par ailleurs, les opacités cristalliniennes sont responsables d'une baisse de sensibilité diffuse à l'examen du champ visuel. Les indices globaux à la base du diagnostic de progression dans les analyses de tendance (*trend analysis*) sont modifiés. L'indice global MD est particulièrement sensible aux opacités cristalliniennes, mais il semble que l'indice VFI (*Visual Field Index*, Humphrey), décrit plus récemment, le soit également. Il s'agit là d'une source de variabilité à long terme de la périmétrie automatique standard rendant le diagnostic de progression plus difficile.

>>> **Les conséquences anatomiques** justifient la réalisation systématique d'un examen gonioscopique ; en effet, l'augmentation de l'épaisseur cristallinienne (le volume du cristallin passe de 90 mm³ à la naissance à 210 mm³ à 70 ans) provoque une fermeture progressive de l'angle iridocornéen et une réduction de la voie de filtration trabéculaire avec pour corollaire une augmentation de la PIO.

Particularités de la chirurgie du cristallin chez le patient porteur d'un glaucome

La chirurgie de la cataracte est fréquemment pratiquée (600 000 interventions par an en France), réputée sûre et efficace dans 90 % des cas. Elle améliore non seulement l'acuité visuelle mesurée, mais aussi la qualité de vie des patients et leurs capacités à la conduite automobile. La présence d'une autre pathologie oculaire associée telle le glaucome, mais aussi la rétinopathie diabétique et la dégénérescence maculaire liée à l'âge, est un facteur de risque d'échec.

Les patients glaucomateux "subissent" la chirurgie filtrante, mais sont souvent demandeurs d'une chirurgie de la cataracte, car l'attente en termes de capacités visuelles est forte (exigence sociale en faveur d'une vision performante).

Avant de poser l'indication chirurgicale, il est important de répondre à plusieurs questions :

- la chirurgie a-t-elle un intérêt ? Il s'agit là d'un problème d'indication chirurgicale : un déficit périmétrique très sévère avec atteinte du point de fixation et baisse d'acuité visuelle peut remettre en cause l'intérêt de l'intervention, voire même la contre-indiquer,
- quelle stratégie adopter ? Doit-on opérer le glaucome en même temps que la cataracte ou vaut-il mieux dissocier les deux chirurgies ?
- le glaucome peut-il être responsable de complications spécifiques et donc influencer le résultat de l'intervention ? Doit-on prendre des précautions particulières chez ces patients ?

La chirurgie cristallinienne est souvent plus difficile chez les patients glaucomateux et ce pour plusieurs raisons :

- la dilatation pupillaire peut être médiocre en raison de l'existence d'une pseudo-exfoliation capsulaire, de l'utilisation prolongée de myotiques, d'une réaction inflammatoire secondaire à une

iridotomie laser un peu agressive, d'une chirurgie filtrante antérieure, voire d'une crise de glaucome aigu par fermeture de l'angle. On se méfiera également des patients diabétiques et de ceux traités par tamsulosine pour des problèmes prostatiques (prise à rechercher à l'interrogatoire +++),

– l'endothélium cornéen peut être défaillant, notamment en cas de dystrophie endothéliale associée ou de perte cellulaire consécutive à de fortes poussées d'hypertonie. Un comptage cellulaire endothélial par microscopie spéculaire devra être réalisé en préopératoire au moindre doute,

– dans certains cas, la zonule peut être fragilisée (pseudo-exfoliation capsulaire, myope fort, antécédent de glaucome aigu par fermeture de l'angle). Le risque d'issu de vitré est plus important.

Les complications per- et postopératoires sont plus fréquentes.

Considérations techniques

De nos jours, la chirurgie du cristallin doit se faire par phacoémulsification avec implantation intrasacculaire d'une lentille pliable. Exceptionnellement, on aura recours à une technique manuelle en cas de cataracte ambrée dangereuse pour l'endothélium cornéen ou exposant au risque de désinsertion zonulaire ou de rupture capsulaire.

La pathologie glaucomateuse expose à des problèmes spécifiques au cours de la chirurgie du cristallin qu'il faut connaître pour au mieux les prévenir, sinon les gérer. Plusieurs règles doivent être respectées si l'on veut réussir son intervention.

1. Assurer une bonne préparation

Les myotiques seront arrêtés au moins 3 jours avant l'intervention. L'arrêt ou le maintien d'un traitement anticoagulant sera discuté au cas par cas avec le méde-

cin anesthésiste. Il dépendra du type d'anesthésie envisagé et des comorbidités associées.

En cas d'hypertonie importante non contrôlée, une hypotonisation du globe est nécessaire. On peut proposer d'utiliser les agents hyperosmotiques : par exemple, 250 mL de mannitol 25 % à passer en 20 minutes avant l'intervention.

La dilatation pupillaire s'effectuera par administration de tropicamide et de néosynéphrine à plusieurs reprises dans l'heure qui précède l'intervention. Dans les glaucomes chroniques par fermeture de l'angle, l'utilisation d'atropine à 1 % peut être judicieuse pour prévenir le glaucome malin.

Les prostaglandines sembleraient favoriser la survenue d'un œdème maculaire cystoïde (OMC). Cependant, des cas d'OMC n'ont été décrits en postopératoire qu'en cas de rupture capsulaire. Dans tous les cas, cet OMC a été réversible à l'arrêt du traitement. Les prostaglandines peuvent donc être poursuivies sans risque, si la chirurgie se déroule sans problème.

2. Choisir le type d'anesthésie

Le choix sera fait en fonction de ses habitudes, des conditions opératoires et de l'état général du patient. L'anesthésie topique peut être pratiquée sans problème dans de nombreux cas. Cependant, il ne faut pas être dogmatique ; mieux vaut effectuer une anesthésie plus importante (sous-téno-nienne, péribulbaire, voire générale) si la chirurgie s'annonce difficile avec un risque de complication ou si le patient est peu coopérant.

3. Effectuer une phacoémulsification par micro-incision cornéenne

L'incision cornéenne permet de préserver la conjonctive au cas où une chirurgie filtrante serait nécessaire ulté-

rieurement. La micro-incision étroite et étanche permet de travailler en pression positive, limitant ainsi les risques de survenue d'hématome choroïdien et d'hémorragie expulsive favorisés par des variations brutales de pression intraoculaire. A cette sécurité peropératoire s'ajoute la limitation de l'astigmatisme postopératoire garant d'une récupération visuelle rapide.

4. Savoir gérer le myosis

L'obtention d'une dilatation suffisante peut nécessiter diverses manœuvres : synéchiolyse, *stretching* de la pupille à l'aide de deux crochets placés à 180°, microsphinctérotomies, voire utilisation d'écarteurs à iris flexibles introduits par des micro-incisions à l'aiguille 30G ou à l'aide de couteaux calibrés. Quelle que soit la technique, le sphincter est rompu avec un risque d'éblouissement postopératoire, la réaction inflammatoire est majorée et peut compromettre le pronostic de la filtration en stimulant la cicatrisation. Le *stretching* serait moins agressif [8].

5. Protéger l'endothélium cornéen

Il faut préférer un produit viscoélastique dispersif particulièrement si le comptage cellulaire endothélial est faible ou si la chambre antérieure est étroite. En fin d'intervention, un lavage soigneux est impératif afin d'éviter une forte hypertension postopératoire.

6. Tenir compte de la fragilité du sac capsulaire

La capsule et la zonule des yeux glaucomateux sont souvent plus fragiles. La chirurgie du cristallin doit être menée en douceur pour limiter les risques de rupture zonulaire ou capsulaire avec issu de vitré.

Le capsulorhexis doit être classiquement de taille inférieure à l'optique de l'implant. En cas de mauvaise dilatation

pupillaire, attention de ne pas réaliser un rhexis trop petit pouvant rendre l'intervention plus difficile et exposant au risque de phimosis postopératoire. Une hydrodissection douce et complète permettra une rotation aisée du noyau lors de la phase de sculpture, puis une mobilisation atraumatique de l'épinoïde et du cortex. En cas de zonule fragile, les crochets à iris peuvent être utilisés pour maintenir le sac capsulaire [9].

7. Bien choisir son implant

La correction optique permise par la lentille intraoculaire doit être optimale, dénuée d'aberrations optiques, limitant ainsi les effets de l'atteinte périmétrique du glaucomateux sur sa fonction visuelle.

Quel que soit le type d'implant, il doit être de préférence positionné dans le sac capsulaire. Tous les types d'implants peuvent être utilisés. Notre préférence va aux implants acryliques hydrophobes du fait de leur rigidité, contribuant au maintien d'une bonne chambre antérieure. La survenue plus tardive de l'opacification capsulaire est aussi un atout de ce type d'implant.

>>> Quid des implants "premium" ?

Les implants toriques, qui permettent de corriger un astigmatisme cornéen préexistant, peuvent être proposés en cas d'extraction simple du cristallin. Les implants multifocaux sont classiquement contre-indiqués en cas de pathologie oculaire associée à la cataracte. Mieux vaut donc être prudent. Ils peuvent éventuellement être discutés en cas d'hypertonie oculaire isolée ou de glaucome débutant préopératoire ou avec déficit périmétrique très limité, avec un très bon contrôle tensionnel chez une personne âgée chez qui le faible taux de progression permet de penser que le glaucome n'aura que très peu d'impact sur la fonction visuelle.

REVUES GÉNÉRALES

Glaucome

Ces implants nous semblent déconseillés si une chirurgie filtrante est associée ou risque d'être proposée ultérieurement (risque de rotation, astigmatisme induit peu prédictible, précision réfractive moindre avec *shift* myopique fréquent [10, 11]).

Savoir poser la bonne indication chirurgicale

Quelle stratégie adopter? Doit-on opérer le glaucome en même temps que la cataracte, ou bien opter pour une chirurgie séquentielle? En cas de chirurgie séquentielle, faut-il commencer par la chirurgie filtrante ou par la chirurgie du cristallin?

Différents éléments devront être pris en compte. Ils concernent à la fois le patient, le stade de la cataracte et celui du glaucome.

- le patient: il faudra tenir compte de son âge, son état général et son espérance de vie,
- la cataracte: on estimera son retentissement fonctionnel (acuité visuelle, périmétrie) et anatomique (degré d'ouverture de l'angle),
- le glaucome: une évaluation à la fois de sa sévérité et son risque de progression sera indispensable. L'hypertonie oculaire étant le principal facteur de risque de progression, il faudra apprécier le contrôle tensionnel et savoir dire s'il est bon ou mauvais. Pour finir, il sera nécessaire de faire le point sur le traitement du glaucome: est-il simple, bien toléré et bien observé ou au contraire complexe, avec nécessité de plusieurs instillations quotidiennes de collyres, mal toléré (effets secondaires locaux, généraux) et donc souvent accompagné d'une observance mauvaise.

Au terme de cette évaluation plusieurs options pourront être proposées:

>>> Une **chirurgie de la cataracte seule** sera privilégiée lorsque le glaucome est peu sévère (**fig. 1**) et bien contrôlé par

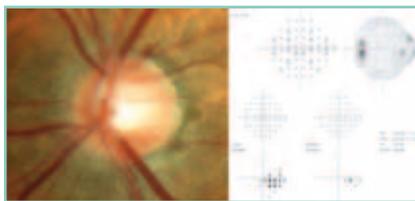


FIG. 1 : Glaucome peu sévère: excavation papillaire modérée, atteinte débutante en périmétrie automatique (MD = -4 dB).

un traitement simple (monothérapie ou une association fixe), bien toléré avec une bonne observance et d'autant plus que l'angle iridocornéen est étroit ou qu'il existe une pseudo-exfoliation capsulaire associée.

Cette stratégie présente plusieurs avantages:

- la technique est rapide, bien codifiée et maîtrisée par les chirurgiens,
- les suites sont habituellement calmes et sereines,
- la réhabilitation visuelle est précoce avec bonne précision réfractive,
- la PIO peut baisser de 2 à 3 mmHg, mais cette baisse est aléatoire et parfois transitoire [12]. Elle peut être plus forte dans les yeux dont l'angle iridocornéen est étroit [13] ou porteur d'une pseudo-exfoliation capsulaire [14]. Les hypothèses évoquées pour expliquer cette baisse de PIO sont l'inflammation postopératoire, la réponse trabéculaire au stress induit par les ultrasons [15] et l'augmentation de profondeur de la chambre antérieure.

Le risque principal est la survenue de pics tensionnels postopératoires. Ils sont plus fréquents et plus sévères chez le glaucomateux [16]. Transitoires, ils sont habituellement sans conséquence sur un glaucome peu sévère, mais peuvent être dramatiques si le champ visuel est déjà altéré, pouvant conduire une perte visuelle irréversible. La prévention de cette hypertonie passe par un rinçage soigneux du produit viscoélastique, l'installation d'apraclonidine 1 % en fin d'intervention et l'ajout éventuelle d'un comprimé d'acétazolamide (en l'absence

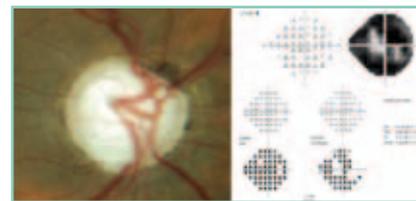


FIG. 2 : Glaucome très sévère: excavation papillaire majeure, atteinte périmétrique sévère avec scotomes menaçant le point de fixation.

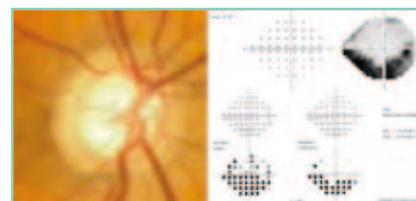


FIG. 3 : Excavation papillaire et atteinte modérée du champ visuel (MD = -12 dB).

d'allergie) si le risque est important.

La nécessité de poursuivre le traitement médical est bien sûr un inconvénient. A distance de l'intervention, le contrôle tensionnel est perdu dans 30 à 40 % [17], nécessitant d'augmenter le traitement médical, voire d'avoir recours à d'autres moyens thérapeutiques (laser, chirurgie). La capsulotomie au laser YAG peut entraîner également une remontée tensionnelle [18].

>>> Ce risque pressionnel immédiat ou retardé contre-indique la chirurgie de cataracte seule et justifie la réalisation d'une **chirurgie filtrante antiglaucomateuse première** dans les cas où l'exigence tonométrique est forte: glaucome angle à ouvert évolué avec amputations périmétriques étendues, entourant ou jouxtant le point de fixation, difficile à contrôler par le traitement médical et/ou la trabéculoplastie.

>>> Entre ces deux extrêmes, une **chirurgie combinée cataracte et glaucome** en un temps peut être proposée. Lorsqu'elle peut être envisagée, la chirurgie filtrante non perforante associée à la phaco-

émulsification du cristallin permet une récupération visuelle rapide, avec un risque moindre de pics pressionnels, des complications moins fréquentes (inflammation, hyphéma, hypotonie, chambre antérieure étroite...) et un bon contrôle pressionnel à long terme. Enfin, une seule intervention est suffisante et donc les coûts tant pour le patient que pour la société sont nettement diminués.

Un cas particulier : le glaucome par fermeture de l'angle

Chez ces patients, une chirurgie de cataracte seule peut être envisagée plus fréquemment. La baisse pressionnelle obtenue après phaco-exérèse y est souvent plus importante et peut suffire à atteindre la pression intra-oculaire souhaitée. De plus, la chirurgie filtrante est plus risquée sur ce terrain.

Enfin, quel que soit le type d'intervention pratiquée, le résultat fonctionnel est souvent immédiat. En revanche, le résultat pressionnel est largement conditionné par le suivi postopératoire. Ce suivi est d'une importance capitale pour le succès de la chirurgie filtrante, *a fortiori* si elle est associée à la chirurgie cristallinienne. La surveillance doit être rapprochée, effectuée par le chirurgien ou par un ophtalmologiste habitué à gérer les suites de la chirurgie filtrante. Certaines études ont montré qu'un suivi intensif permettait de multiplier par 2 les chances de succès de la chirurgie anti-glaucomeuse [19].

Conclusion

La coexistence d'une cataracte et d'un glaucome est une situation à laquelle les ophtalmologistes sont fréquemment confrontés. Les indications de chirurgie du cristallin doivent être posées avec discernement en choisissant pour chaque patient la technique la plus appropriée.

POINTS FORTS

- ➔ Cataracte et glaucome sont souvent associés.
- ➔ La chirurgie de la cataracte est souvent techniquement plus difficile chez les patients glaucomeux.
- ➔ La phaco-exérèse pratiquée isolément ne doit pas être considérée comme un traitement du glaucome.
- ➔ Le suivi postopératoire est capital.

La chirurgie de la cataracte peut entraîner une légère baisse de la PIO. Cependant, cet effet disparaît avec le temps et la chirurgie de la cataracte seule ne doit pas être considérée comme un moyen de traiter un glaucome non contrôlé. Elle doit être réservée aux cas où le glaucome est peu sévère et l'objectif pressionnel facilement atteint par le traitement médical. Quand le glaucome est très sévère, il faut privilégier avant tout le contrôle tensionnel, et donc opter pour une stratégie séquentielle en commençant par la chirurgie filtrante.

Depuis l'avènement de la chirurgie filtrante non perforante et son association à la phacoémulsification par micro-incision, la chirurgie combinée (phacosclérectomie) permet d'espérer un résultat visuel proche de celui de la cataracte avec un bon contrôle pressionnel et un faible taux de complications postopératoires.

Il faut garder à l'esprit qu'il s'agit là d'une étape importante dans la vie d'un patient glaucomeux et que du résultat de cette intervention peut dépendre son avenir visuel. Dans tous les cas, une technique chirurgicale parfaite et un suivi irréprochable seront nécessaires à l'obtention du résultat souhaité.

Bibliographie

1. Rapport ANAES Février 2000. Evaluation du traitement chirurgical de la cataracte de l'adulte. ANAES/Evaluation des Technologies/Février 2000.

2. BRON A *et al.* Prévalence de l'hypertonie oculaire et du glaucome dans une population française non sélectionnée. *J Fr Ophthalmol*, 2006; 29: 635-641.
3. KYMES SM *et al.* Topical ocular hypotensive medication and lens opacification: evidence from the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol*, 2006; 142: 800-810.
4. LICHTER PR *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.
5. Mc GWIN G *et al.* Identifying crash involvement among older drivers: agreement between self-report and state records. *Accid Anal Prev*, 1998; 30: 781-791.
6. GUSE CE *et al.* Risk factors associated with hospitalization for unintentional falls: Wisconsin hospital discharge data for patients aged 65 and over. *WMJ*, 2003; 102: 37-42.
7. HAYMES SA *et al.* Risk of falls and motor vehicle collisions in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007; 48: 1149-1155.
8. SHINGLETON BJ *et al.* Effects of pupil stretch technique during phacoemulsification on postoperative vision, intraocular pressure, and inflammation. *J Cataract Refract Surg*, 2006; 32: 1142-1145.
9. LEE V *et al.* Microhook capsule stabilization for phacoemulsification in eyes with pseudoexfoliation-syndrome-induced lens instability. *J Cataract Refract Surg*, 1999; 25: 1567-1570.
10. CHAN JC *et al.* Comparison of postoperative refractive outcome in phacotrabeculectomy and phacoemulsification with posterior chamber intraocular lens implantation. *J Glaucoma*, 2006; 15: 26-29.
11. MUALLEM MS *et al.* Predicted refraction versus refraction outcome in cataract surgery after trabeculectomy. *Journal of Glaucoma*, 2009; 18: 284-287.
12. SHINGLETON BJ *et al.* Three and five year changes in intraocular pressures after

REVUES GÉNÉRALES

Glaucome

- clear corneal phacoemulsification in open angle glaucoma patients, glaucoma suspects, and normal patients. *J Glaucoma*, 2006; 15: 494-498.
13. HAYASHI K *et al.* Effect of cataract surgery on intraocular pressure control in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg*, 2001; 27: 1779-1786.
14. DAMJI KF *et al.* Intraocular pressure following phacoemulsification in patients with and without exfoliation syndrome: a 2 year prospective study. *Br J Ophthalmol*, 2006; 90: 1014-1018.
15. WANG N *et al.* Ultrasound activates the TM ELAM-1/IL-1/NF-kappaB response: a potential mechanism for intraocular pressure reduction after phacoemulsification. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003; 44: 1977-1981.
16. LEVKOVITCH-VERBIN H *et al.* Intraocular pressure elevation within the first 24 hours after cataract surgery in patients with glaucoma or exfoliation syndrome. *Ophthalmology*, 2008; 115: 104-108.
17. SHARMA TK *et al.* Vitreous loss during phacoemulsification in glaucoma patients: long-term intraocular pressure control. *J Cataract Refract Surg*, 2008; 34: 831-834.
18. LIN JC *et al.* Intraocular pressure control after Nd:YAG laser posterior capsulotomy in eyes with glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 2008; 92: 337-339.
19. GREHN F *et al.* Intensified postoperative care versus conventional follow-up: a retrospective long-term analysis of 177 trabeculectomies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004; 242: 106-113.

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

REVUES GÉNÉRALES

Amétropies sphéro-cylindriques

Distribution et évolution des amétropies sphéro-cylindriques dans une population adulte

RÉSUMÉ : Les différentes amétropies se retrouvent de façon variable chez nos patients. La réfraction évolue avec le temps. Ces évolutions concernent non seulement la sphère, mais également le cylindre.

Plusieurs études ont montré une prévalence plus importante de la myopie chez les patients jeunes et de l'hypermétropie chez les patients d'âge moyen ou plus âgés. Une évolution myopique a été retrouvée chez les patients atteints de cataracte nucléaire.

L'astigmatisme est en moyenne supérieur ou égal à 1 D dans 35 % des cas et à 2 D dans 8 % des cas. Une évolution significative vers l'astigmatisme inverse a été retrouvée dans plusieurs études.

Sur le plan clinique, une meilleure connaissance de l'incidence, de la distribution et de l'évolution des amétropies sphéro-cylindriques nous semble être une information précieuse pour parfaire l'arsenal chirurgical spécifiquement développé pour corriger ces amétropies.



→ J.L. FEBBRARO

Service d'Ophtalmologie,
Fondation A. de Rothschild,
PARIS.

Les problèmes de réfraction statiques tels que la myopie, l'hypermétropie et l'astigmatisme pénalisent la vision sans correction. De ce fait, ils suscitent un intérêt constant car ils représentent une bonne partie des consultations et peuvent faire l'objet d'une éventuelle prise en charge chirurgicale.

L'étude de la distribution et de l'évolution de ces amétropies permet de mieux comprendre les causes de ces évolutions dans le temps et de mieux cibler les besoins précis en termes de correction optique médicale ou chirurgicale.

Prévalence des amétropies sphéro-cylindriques

Les différentes amétropies se retrouvent de façon variable chez nos patients. Ferrer-Blasco a étudié, de façon rétros-

pective chez 2654 patients, la prévalence des amétropies sphéro-cylindriques. Il a retrouvé une tendance vers la myopisation jusqu'à l'âge de 30 ans, puis vers l'hypermétropisation jusqu'à 50 ans. La réfraction était stabilisée jusqu'à 70 ans, alors qu'une tendance vers l'hypermétropisation réapparaissait à partir de 80 ans. La distribution des amétropies était variable en fonction de l'âge. Chez les patients de 30 ans, la myopie représentait 60 %, l'emmétropie 22 % et l'hypermétropie 18 %. La distribution était plus équilibrée chez les patients de 40 ans, avec 33 % de myopie, 39 % d'emmétropie et 28 % d'hypermétropie. Elle était à nouveau moins homogène chez les patients de plus de 60 ans, avec 31 % de myopie, 8 % d'emmétropie, et 61 % d'hypermétropie [1].

D'autres études espagnoles ont confirmé une prévalence plus importante de la

REVUES GÉNÉRALES

Amétropies sphéro-cylindriques

POINTS FORTS

- ➔ Prévalence myopique chez patients jeunes.
- ➔ Prévalence hypermétropique chez patients âgés, mais myopique si cataracte nucléaire.
- ➔ Evolution vers astigmatisme inverse avec l'âge.
- ➔ Correction chirurgicale, par laser Excimer, incisions relaxantes et implants toriques possible pour la majorité des patients.

Evolution des amétropies sphéro-cylindriques

La réfraction des patients évolue avec le temps. Ces évolutions concernent non seulement la sphère mais également le cylindre. Les causes de ces changements ne sont pas complètement élucidées. Cependant, des modifications biométriques, au niveau de la kératométrie ou de la longueur axiale, et des évolutions de l'état cristallin liées à l'âge pourraient expliquer en partie ces évolutions réfractives [6, 9].

myopie chez les patients jeunes et de l'hypermétropie chez les patients d'âge moyen ou plus élevé [2]. Wensor a également montré une diminution de la prévalence de la myopie dans la quatrième et la septième décennie d'une série de patients australiens [3].

L'astigmatisme est lui aussi présent de façon variable chez nos patients et évolue avec le temps [4-7]. Ferrer-Blasco a retrouvé, dans son étude portant sur 2 415 patients, un astigmatisme cornéen moyen égal à 1 D. 13 % des patients ne

présentaient pas d'astigmatisme cornéen, 45 % avaient un astigmatisme négligeable, compris entre 0.25 et 0.50 D, et 12 % entre 0.75 et 1D. Il était supérieur ou égal à 1 D dans 35 % des cas et à 2 D dans 8 % des cas [8].

Une étude personnelle rétrospective portant sur 500 yeux de 276 patients adultes, suivis pendant 8 ans en moyenne, a retrouvé un astigmatisme moyen de 0,88 D. Un astigmatisme > 0.75 D était présent dans 35 % des cas, compris entre 1.25 et 2 D dans 21 % des cas et > 2 D dans 7 % des cas. L'astigmatisme était variable dans les différents groupes d'âge. L'astigmatisme total moyen était supérieur à partir de 70 ans alors que le cylindre cornéen diminuait après 60 ans (**tableau I**). L'astigmatisme était majoritairement de type direct chez les patients de moins de 50 ans et plutôt inverse après 60 ans (**tableau II**).

En termes d'amétropies sphériques, une étude islandaise portant sur 846 patients suivis pendant 5 ans, a retrouvé une évolution vers une hypermétropisation moyenne de 0.29 D, ainsi qu'une myopisation à partir de 70 ans.

L'hypermétropisation était moins importante chez les patients atteints de cataracte de type nucléaire et plus marquée lorsque le cristallin était clair. Une évolution myopique moyenne de -0.65 D a été retrouvée chez les patients atteints de cataracte de grade II ou plus [10].

Sur le plan de l'astigmatisme, une évolution significative vers l'astigmatisme inverse a été retrouvée dans plusieurs études [4-7, 11]. Jonasson a retrouvé chez des patients de 20 ans un astigmatisme direct dans 80 % des cas, alors que chez les patients de plus de 43 ans,

Groupes Age	Cylindre Total	Cylindre cornéen
< 50 ans	0.99 ± 0.96	1.15 ± 0.92
50-59 ans	0.86 ± 0.86	1.14 ± 0.96
60-69 ans	0.93 ± 0.64	0.97 ± 0.73
≥ 70 ans	1.04 ± 0.64	0.77 ± 0.67

TABLEAU I : Distribution des astigmatismes.

Groupes Age	Directe	Oblique	Inverse
< 50	48 %	15 %	37 %
50-59	39 %	26 %	35 %
60-69	33 %	10 %	57 %
> 70	20 %	11 %	69 %

TABLEAU II : Distribution des axes d'astigmatisme.

Groupes Age	Cylindre total 1 ^{re} visite	Cylindre total 2 ^e visite	Cylindre cornéen 1 ^{re} visite	Cylindre cornéen 2 ^e visite
< 50 ans	0.99 ± 0.96	1.09 ± 1.00	1.15 ± 0.92	0.99 ± 0.88
50-59 ans	0.86 ± 0.86	0.96 ± 0.89	1.14 ± 0.96	0.99 ± 1.10
60-69 ans	0.93 ± 0.64	1.14 ± 0.70	0.97 ± 0.73	0.94 ± 0.61
≥ 70 ans	1.04 ± 0.64	1.35 ± 0.83	0.77 ± 0.67	0.94 ± 0.69

TABLEAU III : Evolution de l'astigmatisme.

66 % des astigmatismes étaient de type inverse [10]. Gudmundsdottir a également retrouvé une évolution vers l'astigmatisme inverse qui augmente surtout avec l'âge (0.09 à 50 ans, 0.13 D à 60 ans et 0.21 D à 70 ans). De plus, elle concerne non seulement l'astigmatisme total mais aussi le cylindre cornéen. En effet, l'inversion est retrouvée, bien qu'en moindre mesure, également au niveau des valeurs kératométriques (0.03 à 50 ans, 0.08 D à 60 ans et 0.17 D à 70 ans). Ces changements pourraient donc être liés à la fois à des modifications cristalliniennes et cornéennes [9].

Dans notre étude, nous avons retrouvé une augmentation de l'astigmatisme total et une diminution de l'astigma-

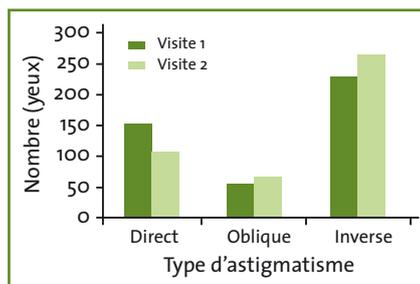


FIG. 1 : Evolution des axes d'astigmatisme.

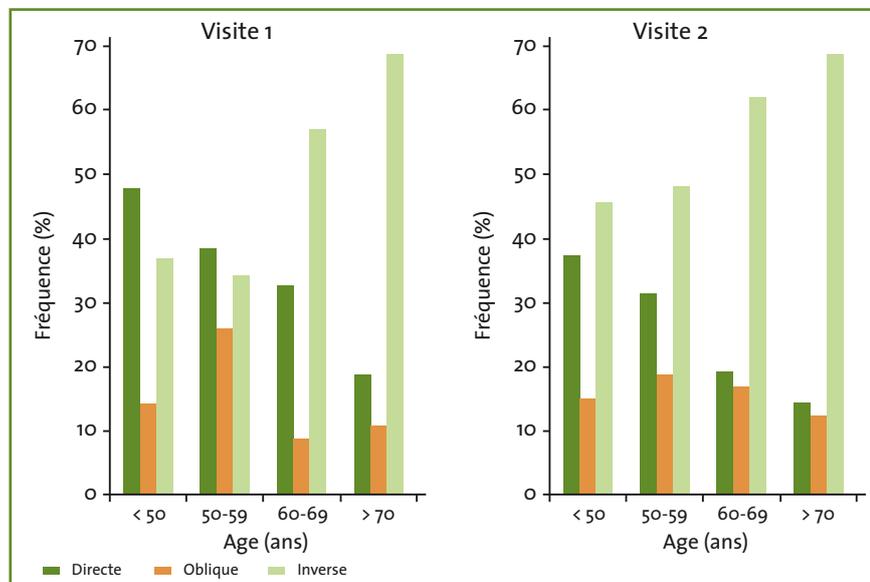


FIG. 2 : Evolution axe astigmatisme.

Age	Cylindre	Axe
< 50 ans	0.19 ± 0.64 D	96 ± 17°
50-59 ans	0.24 ± 0.71 D	102 ± 20°
60-69 ans	0.31 ± 0.75 D	96 ± 17°
≥ 70 ans	0.28 ± 0.89 D	95 ± 15°

TABLEAU IV : Evolution des axes d'astigmatisme.

tisme cornéen significatives entre les deux visites (tableau III). En termes d'axe, une évolution significative vers l'astigmatisme inverse de 0,26 D a été retrouvée entre les deux visites (fig. 1). Elle concerne tous les sous-groupes d'âge (fig. 2) et augmente avec l'âge (tableau IV).

Implications cliniques

La correction chirurgicale d'une amétropie sphéro-cylindrique suppose une stabilité de la réfraction. Les études précédemment citées ont montré que les variations sphéro-cylindriques sont pour la plupart liées à des modifications de l'état cristallinien et touchent surtout les patients d'âge moyen et mûr. Les évolutions réfractives inhérentes à

la cornée sont minimales avec un impact visuel faible. Ainsi, les patients jeunes opérés par laser Excimer sont pour la majorité assurés d'avoir une correction stable dans le temps.

Chez les patients opérés de cataracte, la technique de référence pour la correction chirurgicale de l'astigmatisme était plutôt basée sur des techniques d'incisions relaxantes. L'apparition des implants toriques vient compléter l'arsenal chirurgical chez ces patients et suscite un intérêt croissant. Ces techniques chirurgicales se basent sur l'astigmatisme cornéen. Elles s'adressent surtout aux astigmatismes supérieurs à 0.75 D, ce qui représente plus d'un tiers des patients. Les astigmatismes supérieurs à 2 D, qui concernent 8 % des patients, peuvent également être corrigés par des implants toriques spécifiquement conçus. Ainsi, les techniques chirurgicales spécifiquement développées, telles que les incisions relaxantes périphériques et les implants toriques, permettent de corriger la plupart des patients astigmatiques.

Bibliographie

- FERRER-BLASCO T, GONZALEZ-MEIJOME JM, MONTES-MICO R. Age-related changes in the human visual system and prevalence of refractive conditions in patients attending an eye clinic. *J Cataract Refract Surg*, 2008; 34: 424-432.
- MONTES-MICO R, FERRER-BLASCO T. Distribution of refractive errors in Spain. *Doc Ophthalmol*, 2000; 101: 25-33.
- WENSOR M, MCCARTY CA, TAYLOR HR. Prevalence and risk factors of myopia in Victoria, Australia. *Arch Ophthalmol*, 1999; 117: 658-663.
- HAYASHI K, HAYASHI H, HAYASHI F. Topographic analysis of the changes in corneal shape due to aging. *Cornea*, 1995; 14: 527-532.
- FERRER-BLASCO T, MONTES-MICO R, PEXOTO-DE MATOS S *et al*. Prevalence of corneal astigmatism before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2009; 35: 70-75.
- GUDMUNDSDOTTIR E, JONASSON F, JONSSON V *et al*. With the rule astigmatism is not the rule in the elderly. Reykjavic eye study: a population based study of refraction and visual acuity in citizens of Reykjavic

REVUES GÉNÉRALES

Amétropies sphéro-cylindriques

- 50 years and older; the Iceland-Japan co-working study groups. *Acta Ophthalmol Scand*, 2000; 78: 642-646
7. RILEY AF, GRUPCHEVA CN, MALIK TY *et al.* The Auckland cataract study. Demographic, corneal topographic and ocular biometric parameters. *Clin Exp Ophthalmol*, 2001; 29: 381-386.
8. FERRER-BLASCO T, MONTES-MICO R, PEXOTO-DE MATOS S *et al.* Prevalence of corneal astigmatism before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2009; 35: 70-75.
9. GUZOWSKI M, WANG JJ, ROCHTCHINA E *et al.* Five-year refractive changes in an older population: the Blue Mountains eye study. *Ophthalmology*, 2003; 110: 1364-1370.
10. GUDMUNSDOTTIR E, AMARSSON A, JONASSON F. Five year refractive changes in an adult population; Reykjavic eye study. *Ophthalmology*, 2005; 112: 672-677.
11. JONASSON F, THODARSON K. Ophthalmic services for 0-49 year-old icelanders. *Acta Ophthalmol*, 1990; 68: 99-103.

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

Les perspectives du laser femtoseconde pour la chirurgie de la cataracte

RÉSUMÉ : Le prochain tournant technologie important pour la chirurgie de la cataracte sera sans nul doute sous le pavillon des phacolasers. Les avantages en termes d'efficacité et de sécurité sont indéniables. Tous les aspects de l'automatisation sont toutefois importants à clarifier et certaines étapes opératoires sont certainement plus bénéfiques que d'autres pour le patient. Des contraintes techniques et organisationnelles sont à prévoir en plus du problème du financement qui s'affiche dès à présent comme la préoccupation majeure des premiers acquéreurs.



→ D. TOUBOUL
Service d'Ophtalmologie,
CHU, BORDEAUX.

Plus de 2000 lasers femtoseconde sont en place dans les centres chirurgicaux d'ophtalmologie au niveau mondial, dont environ 500 en Europe. Les performances d'imageries et de découpes de ces lasers sont de plus en plus sophistiquées. Elles dépassent à présent le seul champ d'application cornéenne du bistouri et permettront probablement l'écriture d'une nouvelle page de l'histoire de la chirurgie du cristallin. En effet, on assiste depuis peu à l'émergence de plusieurs machines proposées pour réaliser une chirurgie de la cataracte "assistée par le laser femtoseconde".

L'idée de fragmenter le cristallin à l'aide d'un laser n'est pas nouvelle, elle avait été introduite avec le lancement du laser Nd:YAG Dodick dans les années 90. L'idée de prédécouper la capsule antérieure avait été proposée par ailleurs dès le début des années 80, avec ce même type de laser. Cependant, le principe avait rapidement été abandonné en raison de l'apparition d'effets collatéraux et de l'absence de gain en efficacité. Le concept moderne émer-

gent du "phacolaser" consiste à réduire le niveau de difficulté de la chirurgie et à en améliorer l'efficacité en facilitant trois des étapes clés dans la réussite du geste : l'incision cornéenne, le capsulorhexis et la fragmentation du noyau cristallinien.

La plupart des engins reprennent le concept d'interface connu pour les découpes du LASIK. Ils ne sont pas encore en vente libre car attendent l'homologation FDA de toutes les fonctionnalités proposées. Les premiers essais cliniques, qui semblent assez concluants, ont été essentiellement réalisés en Turquie, au Mexique et aux USA. Il existe quatre compagnies engagées dans la course à la mise sur le marché : LensAR (Etats-Unis), LensX (Etats-Unis), Optimedica (Etats-Unis), et plus récemment Technolas Perfect Vision (Allemagne), dont la particularité est d'implémenter à son femtolaser cornéen (LASIK, IntraCor) une fonction cataracte, alors que les autres fabricants ont choisi de développer une machine uniquement consacrée à la chirurgie de la cataracte (*fig. 1*).

REVUES GÉNÉRALES

Cataracte



FIG. 1: Le marché des phacolasers en 2011.

Une avancée déterminante

D'un point de vue organisationnel, le phacolaser va bousculer les habitudes et proposera de délocaliser en salle d'"avant-bloc" une partie de l'intervention, éventuellement réalisable avec l'aide d'un technicien. Les trois étapes laser seront réalisées dans l'ordre suivant, du plan le plus profond jusqu'au plus superficiel : fragmentation, puis capsulorhexis, puis incisions. Les incisions ne seront pas totalement ouvertes pour éviter les fuites d'humeur aqueuse avant l'installation du patient sous le microscope opératoire (fig. 2). Cette organisation permettra de ne pas monopoliser le phacolaser pour une seule salle

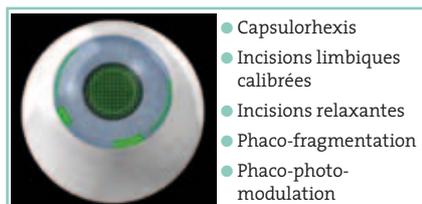


FIG. 2: Les objectifs chirurgicaux des phacolasers.

et d'éviter de déplacer ces machines potentiellement sensibles aux vibrations. La "préparation laser" du patient permettrait de faire gagner du "temps opératoire" à la structure. Des retombées positives en termes de sécurité, d'efficacité et de rendement sont attendues.

Les points de plus-value de la chirurgie de la cataracte assistée par laser par rapport à la procédure classique sont résumés dans le **tableau I**.

Parmi les différentes options proposées, il apparaît clairement que c'est la réalisation ultraprécise du capsulorhexis qui apporte au patient l'essentiel du bénéfice technique. Il est clair que le passage à la "phacoréfractive", à ce jour déjà bien amorcé, imposera un haut niveau d'exigence technologique. Il est très confortable de pouvoir compter sur une ouverture capsulaire parfaite pour poser les implants dits "premiums" visant l'optimisation parfois combinée de l'asphéricité, de la toricité et de la profondeur de champ (pseudo-accommodation des

implants réfractivo-diffractifs ou accommodation des implants accommodatifs).

La réalisation des incisions cornéennes est intéressante, mais pose tout de même le problème de l'ouverture du globe avant de passer au bloc. Si l'incision est totalement ouverte, le gain de sécurité infectieuse diminue, si elle l'est partiellement, il faudra ressortir tout de même un couteau pour entrer dans l'œil. En ce qui concerne les incisions limbiqes relaxantes, leur pratique est peu courante et sera à confronter avec l'efficacité grandissante de l'implantation torique. L'incertitude de l'amplitude de la réponse biomécanique en fera peut être un outil d'ajustement post-opératoire plus pertinent que son usage en peropératoire (geste éventuellement purement intrastromal dans l'avenir).

La photofragmentation du noyau cristallinien permet de gagner du temps et de diminuer le taux des ultrasons (US) délivrés. Il n'est cependant pas possible de pouvoir se dispenser d'une sonde à US pour finir le travail d'extraction. Avec les progrès considérables réalisés par les phacoémulsificateurs ces dernières années, le temps chirurgical et les pertes endothéliales ont été considérablement réduites et sont presque toujours négligeables. L'intérêt reste cependant entier pour les cornées à densité cellulaire limite, si toutefois le noyau est réellement fragmentable totalement par le laser et la cornée bien transparente. Les premiers essais comparatifs phacolaser-US versus phaco-US montreraient une diminution d'environ 40 % de l'énergie délivrée par US et de 50 % du temps d'utilisation des US (résultats non publiés).

L'augmentation du contenu technologique de l'intervention induit un réglage minutieux des appareils et impose une maintenance parfaite. C'est principalement la technologie OCT qui est couplée au laser pour faire l'imagerie de la cornée et du cristallin. Le repérage précis

	Les plus-values	Le gain de sécurité	Le gain d'efficacité
Incisions	<ul style="list-style-type: none"> – Positionnement sur mesure – Constructions géométriques calibrées, guidées par imagerie – Incisions relaxantes limbiques possibles dans le même temps 	<ul style="list-style-type: none"> – Ouverture partielle à finaliser au bloc – Etanchéité optimisée – Amélioration des performances rhéologiques pendant l'irrigation et l'aspiration du cristallin 	<ul style="list-style-type: none"> – Précision du positionnement – Meilleure gestion de la correction de l'astigmatisme cornéen résiduel
Capsulorhexis	<ul style="list-style-type: none"> – Positionnement, diamètre, forme et résistance du capsulorhexis considérablement optimisés par rapport au geste manuel 	<ul style="list-style-type: none"> – Evite les déchirures, les décentres et les irrégularités du capsulorhexis – Permet de réaliser des gestes difficiles (fragilités zonulaires) 	<ul style="list-style-type: none"> – Facilite extraction du cristallin – Facilite implantation, centrage et stabilisation de l'implant (Adéquation implant/rhexis) – Diminution théorique du taux d'opacification capsulaire secondaire
Fragmentation du noyau	<ul style="list-style-type: none"> – Découpe laser du noyau en fragments (cubes, disques) pour éviter les phases de sculpture, <i>cracking</i> et hydro-délinéation 	<ul style="list-style-type: none"> – Diminution du taux d'US – Diminution théorique de la perte endothéliale – Diminution du risque de brûlures cornéennes par US 	
Limitations	<ul style="list-style-type: none"> – Surcoût technologique non négligeable à mettre en balance avec les résultats cliniques – Réorganisation du bloc opératoire – Diminution potentielle de la qualité de formation des jeunes chirurgiens 	<ul style="list-style-type: none"> – Risques de lâchages de succion pendant les découpes – Risque capsulaire postérieur lors de la fragmentation – Risques d'instabilité du laser (importance de l'entretien et du SAV) – Risques rétinien liés au rayonnement (peu connu) 	<ul style="list-style-type: none"> – Patient ne dilatant pas suffisamment – Opacités cornéennes et cristallins trop denses (atténuation forte du laser) – Intolérance de l'interface œil/machine
Considérations générales	<ul style="list-style-type: none"> – Délocalisation d'une partie de la chirurgie en salle d'"avant-bloc" – Automatisation et standardisation des gestes – Perspectives d'avenir pour la presbytie, les implants innovants 	<ul style="list-style-type: none"> – Temps chirurgical à globe ouvert diminué – Diminution théorique du risque infectieux – Diminution du taux de complications 	<ul style="list-style-type: none"> – Diminution courbe d'apprentissage – Amélioration de la prédictibilité des implantations et de l'efficacité réfractive: implants "premium" (toriques, accommodatifs, diffractifs)

TABLEAU I : Plus-values, gains de sécurité et d'efficacité en fonction des différentes actions des phacolasers.

des limites de la capsule antérieure et postérieure est crucial, le respect d'une zone de sécurité de 500 microns entre la zone de photofragmentation et la capsule est primordial. Le taux de rafraîchissement de l'image OCT est à confronter à la durée de la procédure (entre 30 et 60 secondes) et aux risques de variations de la profondeur de la chambre antérieure (poussée, accommodation, perte de succion). La fragmentation laser du noyau n'est certainement pas une tâche triviale ou dénuée de risque.

Les perspectives

Le dernier volet, plus expérimental que clinique, concerne les perspec-

tives cachées derrière les phacolasers. Par exemple, plusieurs équipes travaillent à restituer un certain niveau de déformabilité au cristallin afin de retarder la survenue de la presbytie. Le laser femtoseconde réalise un affaiblissement biomécanique du noyau cristallinien sur des yeux non cataractés mais presbytes (photo-phacomodulation).

Les premiers résultats cliniques montrent un degré assez moyen d'efficacité et interrogent sur la dégradation de la qualité de l'image lors de la cicatrisation. Il est trop tôt pour conclure, mais l'idée de traiter la presbytie à sa source est très stimulante. Par ailleurs, la maîtrise de l'ouverture capsulaire devrait faciliter

l'émergence de nouvelles stratégies d'implants accommodatifs ou pseudo-accommodatifs, éventuellement ajustables.

Enfin, des essais de changement de la coloration du cristallin cataractés ont été publiés sous le terme de "*photo-bleaching*" et montrent encore ici la formidable richesse des opportunités d'interactions entre les lasers ultracourts et les tissus oculaires.

Conclusion

Le phacolaser deviendra une réalité incontournable pour passer à la chirurgie de la cataracte dite phacoréfractive et micro-invasive. La période des essais

REVUES GÉNÉRALES

Cataracte

POINTS FORTS

- ⇒ La robotisation du capsulorhexis est l'avancée majeure et déterminante pour la technologie des phacolasers.
- ⇒ La dimension de la phacoréfractive entre en résonance avec ce progrès technologique.
- ⇒ Les technologies d'imageries couplées aux phacolasers complexifient le degré de fiabilité exigé.
- ⇒ L'organisation pratique des procédures va impliquer un certain niveau de restructuration du processus de prise en charge de la cataracte et en particulier de son financement.

cliniques n'est pas terminée, mais les premiers résultats sont très concluants. Il est fort à parier que cette technologie, propulsée par les progrès de la chirurgie laser cornéenne et de l'imagerie oculaire, s'affichera comme un jalon supplémentaire sur le chemin de la médecine robotisée.

Bibliographie

1. HE L, SHEEHY K, CULBERTSON W. Femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*, 2010.
2. NARANJO-TACKMAN R. How a femtosecond laser increases safety and precision in cataract surgery? *Curr Opin Ophthalmol*, 2010.
3. KULLMAN G, PINEDA R 2ND. Alternative applications of the femtosecond laser in ophthalmology. *Semin Ophthalmol*, 2010; 25: 256-264.

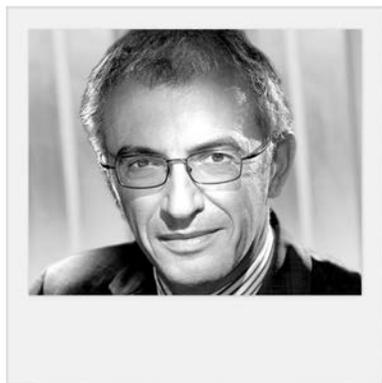
4. PALANKER DV, BLUMENKRANZ MS, ANDERSEN D *et al*. Femtosecond laser-assisted cataract surgery with integrated optical coherence tomography. *Sci Transl Med*, 2010; 2: 58ra85.
5. CHATOUX O, TOUBOUL D, BUESTEL C *et al*. Crystalline lens photodisruption using femtosecond laser: experimental study. *J Fr Ophthalmol*, 2010; 33: 472-480.
6. MASKET S, SARAYBA M, IGNACIO T *et al*. Femtosecond laser-assisted cataract incisions: architectural stability and reproducibility. *J Cataract Refract Surg*, 2010; 36: 1048-1049.
7. KESSEL L, ESKILDSEN L, VAN DER POEL M *et al*. Non-invasive bleaching of the human lens by femtosecond laser photolysis. *PLoS One*, 2010; 5: e9711.
8. NAGY Z, TAKACS A, FILKORN T *et al*. Initial clinical evaluation of an intraocular femtosecond laser in cataract surgery. *J Refract Surg*, 2009; 25: 1053-1060.
9. SCHUMACHER S, FROMM M, OBERHEIDE U *et al*. In vivo application and imaging of intralenticular femtosecond laser pulses for the restoration of accommodation. *J Refract Surg*, 2008; 24: 991-995.

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

Les acides gras polyinsaturés peuvent-ils jouer un rôle dans le glaucome ?

RÉSUMÉ : Peut-on modifier le cours d'une maladie ou bien son apparition en modifiant ses apports alimentaires? La réponse est facilement oui si l'on considère le diabète de type II et l'obésité où les comportements alimentaires qualitatifs et quantitatifs augmentent la morbidité et la mortalité.

Dans la sphère oculaire et la dégénérescence maculaire liée à l'âge, plusieurs études ont rapporté qu'une consommation accrue d'acides gras polyinsaturés (AGPI) est bénéfique pour l'évolution de la maladie. Pour les glaucomes, la situation est moins claire. Nous tenterons ici de faire le point sur les données expérimentales et épidémiologiques entre AGPI et glaucomes.



→ A. BRON^{1,2}, N. ACAR¹,
C. CREUZOT-GARCHER^{1,2},
L. BRETILLON¹

¹ Equipe Œil et Nutrition, UMR6265
CNRS 1324 INRA, Université de
Bourgogne, CSGA, DIJON.

² Service d'Ophtalmologie,
CHU, DIJON.

Pour faire jeune, évoquer les acides gras polyinsaturés (AGPI) et les lipides de façon plus générale, c'est se situer dans la "vibe", c'est surfer sur un des spots à la mode avec le côté positif et péjoratif que cela implique. En effet l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) dans son avis du 16 mars 2010 a revu à la hausse ses recommandations pour les ANC (apport nutritionnels conseillés) en lipides. La part des lipides totaux est passée de 33 % à 35 à 40 % et pour les AGPI, l'acide linoléique (oméga-6) constitue maintenant 4 % de l'apport énergétique total (10 % des lipides) et les oméga-3, 1 % de l'apport énergétique total (2,5 % des lipides), avec un doublement du DHA (acide docosaénoïque) et de l'EPA (acide eicosapentaénoïque) qui passent chacun de 125 mg à 250 mg par jour. Nous avons rapporté ici les liens entre micronutrition en général et glaucomes [1].

Nous focalisons aujourd'hui notre attention uniquement sur les AGPI et nous envisagerons dans cette brève revue un

rappel sur les AGPI, les données expérimentales chez l'animal et les rares études épidémiologiques.

Les acides gras polyinsaturés (AGPI)

1. Rappels

Parmi les AGPI, les AGPI dits essentiels sont des constituants indispensables de notre organisme. Ils sont appelés indispensables en français et essentiels en anglais car ils ne peuvent pas être synthétisés chez l'Homme qui nécessite donc un apport exogène de ces substances. Ils sont insaturés car ils possèdent plusieurs doubles liaisons qui sont autant de capteurs d'électrons, ce qui leur confère des propriétés antioxydantes. Sources d'énergie et constituants des membranes cellulaires, les AGPI sont également précurseurs des AG polyinsaturés à longue chaîne et participent à la régulation des gènes.

Il existe deux grands types d'acides gras essentiels, les AGPI de type oméga-3

REVUES GÉNÉRALES

Micronutrition

et oméga-6 (**fig. 1**). Les AGPI de type oméga-6 proviennent de la viande et des graisses saturées comme l'huile de tournesol, ils sont absorbés sous forme d'acide linoléïque (LA) et de l'acide alpha-linolénique (LNA), et participent, entre autres, au métabolisme des prostaglandines. Les AGPI de type oméga-3 proviennent de l'huile de colza, de noix ou noisette, et du poisson, ils sont absorbés sous forme d'acide alpha-linolénique (ALA) pour être transformés de manière prédominante en EPA (acide eicosapentaénoïque) puis DHA (acide docosaénoïque).

Bien que ces deux acides gras n'aient pas les mêmes effets, ils empruntent des voies enzymatiques communes, ce qui explique l'existence d'une compétition entre ces cascades (**fig. 1**). En pratique, favoriser la consommation de l'un de ces acides gras revient à pénaliser l'autre. Il convient, pour combiner leurs

effets bénéfiques, de restituer un régime adapté en donnant plus d'oméga-3 et moins d'oméga-6.

La richesse en lipides de la rétine est connue de longue date. Au même titre que le cerveau, la rétine neurale a développé une barrière physique et métabolique vis-à-vis de son environnement. Cette barrière a pour fonction de limiter l'entrée de molécules exogènes aux propriétés éventuellement délétères pour la rétine. Cela a cependant pour conséquence que la rétine neurale doit développer une certaine autosuffisance pour satisfaire ses besoins cellulaires et métaboliques. Le DHA (acide docosaénoïque, ou C22:6n-3) est un acide gras polyinsaturé (AGPI) majeur des structures nerveuses. Il est essentiellement localisé dans les membranes des segments externes des photorécepteurs, là où est initiée la transduction visuelle. Par sa nature hautement insaturée, il

augmenterait la fluidité des membranes le contenant et faciliterait l'activation de la rhodopsine, responsable de l'initiation de la transduction visuelle [2].

Notre organisme dispose de tout l'arsenal enzymatique nécessaire à la synthèse du DHA à partir de son précurseur alimentaire l'acide α -linoléïque. Cependant, les études de supplémentation alimentaire en acide α -linoléïque chez l'Homme ont montré notre faible capacité à réaliser effectivement et significativement cette bioconversion. Au contraire, un apport alimentaire en huile de poisson, riche en DHA, permet d'augmenter ses teneurs circulantes et son stockage dans le tissu adipeux.

2. Quelques implications cliniques des AGPI

Au départ, l'effet bénéfique des AGPI oméga-3 a été retrouvé en cardiologie. Dans une étude qui a analysé et suivi des patients victimes d'infarctus du myocarde, un régime enrichi en oméga-3, en DHA et en EPA, a permis de diminuer le risque relatif de mort subite, de mortalité cardiovasculaire et de mortalité globale [3].

Au niveau oculaire, Seddon *et al.* a étudié l'association entre la DMLA et la consommation de différentes graisses ; une consommation importante d'oméga-3, et faible en oméga-6, permettait de diminuer le risque relatif de développer une DMLA [4]. Dans la *Blue Mountain Eye Study*, Smith retrouve un effet protecteur des oméga-3 contre les formes tardives de DMLA [5]. Une méta analyse a fait les synthèses de ces travaux sur oméga-3 et DMLA ; en gros la consommation d'oméga-3 qui peut être illustrée par le fait de manger du poisson deux fois par semaine réduit le risque de DMLA de l'ordre d'un tiers [6]. Cependant, cette revue souligne qu'une évidence formelle fait encore défaut.

Enfin, les pathologies de la surface oculaire semblent également pouvoir béné-

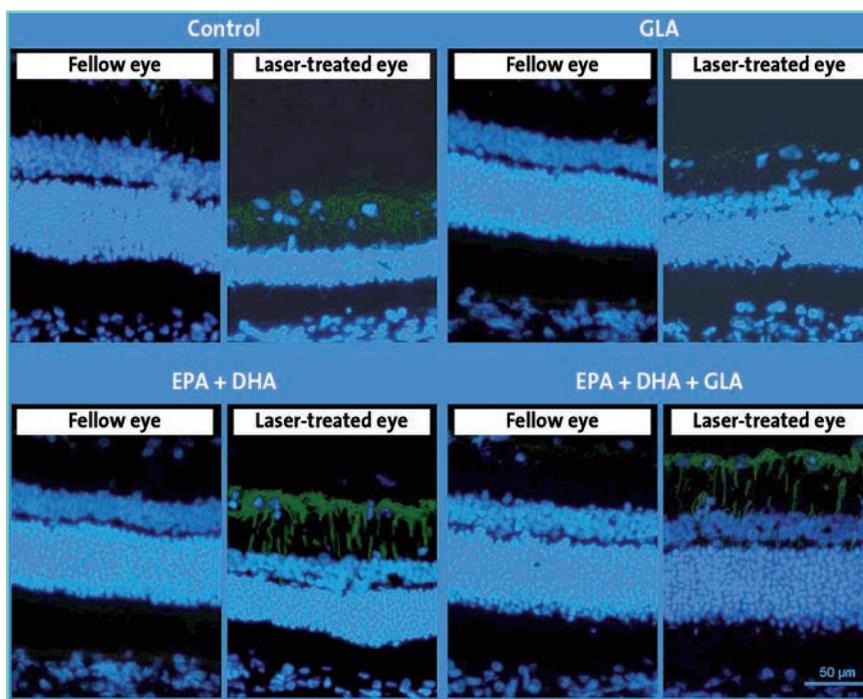


Fig. 1 : Coupes de rétine de rats traités par différents régimes d'acides gras polyinsaturés [8]. Seul le régime associant EPA DHA et GLA permet une sauvegarde de l'architecture rétinienne de l'œil soumis au glaucome expérimental (photo de droite sur chaque binôme) par rapport à l'œil témoin (photo de gauche de chaque binôme). De plus l'activation gliale (coloration verte) est nettement atténuée dans ce groupe par rapport au groupe contrôle.

ficier de la micronutrition car, compte tenu du rôle de ces acides gras dans la voie des prostaglandines, leur rôle anti-inflammatoire pourrait être à l'origine de ces effets [7].

Les données expérimentales

1. AGPI et PIO

Une équipe australienne a étudié la PIO chez des rats Sprague-Dawley dont les mères avaient un régime déficient en oméga-3 en les comparant à un lot de rat supplémenté en DHA [8]. A 40 semaines de vie, la PIO était abaissée dans le groupe supplémenté, alors qu'elle était augmentée chez les rats déficients de 6 % avec une différence de 23 % entre les deux groupes. De plus, les auteurs ont pu mettre en évidence une augmentation de la facilité de l'écoulement de l'humeur aqueuse et un taux de DHA au niveau du corps ciliaire plus de trois fois supérieur dans le groupe non déficient en oméga-3.

2. AGPI et inflammation

Comme un certain nombre de maladies neurodégénératives, les glaucomes ont probablement un fond inflammatoire qui permet l'apparition ou la progression de la maladie. Nous nous sommes intéressés à la modulation de cette inflammation gliale par les AGPI.

- Dans un premier temps, nous avons voulu savoir si l'augmentation de différents AGPI dans l'alimentation des rats entraînait une augmentation de la concentration de ces AGPI dans la rétine. Nous avons noté une augmentation significative du niveau d'incorporation de l'EPA et du DHA dans ce tissu chez les animaux qui ont reçu ces acides gras dans leur alimentation, quoique l'incorporation de l'EPA reste plus limitée [9]. Cette incorporation s'accompagne d'une diminution de la concentration principalement d'acide arachidonique. Le sta-

tut sanguin en DHA et EPA apparaît bien corrélé avec celui des tissus étudiés. La biodisponibilité rétinienne de ces AGPI est donc bonne chez le rat quand ils sont donnés oralement pendant 3 mois.

- Nous avons ensuite étudié la modification des prostaglandines dans la rétine des rats après les avoir nourris avec différents AGPI [10]. Seul le régime qui apporte du GLA (acide gamma linoléique) modifie le métabolisme des eicosanoïdes cibles en augmentant simultanément la teneur rétinienne en PGE1 et en PGE2.

- Ensuite, grâce à un modèle d'hypertonie oculaire aiguë (photocoagulation au laser des veines épisclérales) et en employant les mêmes régimes expérimentaux des études précédentes et un protocole expérimental assez similaire, nous avons étudié les concentrations en prostaglandines mais également l'expression génique des interleukines (IL-1bêta, IL-6, et TNF) [11]. De plus, nous avons apprécié l'activation gliale par un de ses marqueurs classique la GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*). Les principaux résultats mettent bien en évidence que l'apport alimentaire en AGPI oméga 6 et/ou oméga-3 diminue systématiquement l'élévation du taux de GFAP induit par l'hypertonie oculaire, ce qui permet de mettre en avant le rôle protecteur de ces AGPI dans le processus de stress rétinien lié à l'activation gliale. En revanche, il n'y a aucune incidence sur la morphologie rétinienne ni sur l'expression des cytokines et les teneurs rétiennes en prostaglandines.

- Dans une autre étude conduite à plus long terme pendant 3 mois après le début du glaucome expérimental, les animaux ont reçu les différents régimes alimentaires pendant une durée de 6 mois [12]. La PIO, la survie des cellules ganglionnaires et l'électrorétinogramme ont été suivis en plus des paramètres de stress et de morphologie. Si l'apport alimentaire en AGPI oméga-6 et oméga-3 permet de

limiter l'expression de la GFAP et les atteintes de la morphologie rétinienne liées aux effets à long terme de l'hypertonie oculaire (**fig. 1**), il ne protège pas la rétine dans la perte de sa fonction visuelle et des cellules ganglionnaires. Par ailleurs, aucun effet sur la PIO n'a été observé. Les propriétés potentiellement bénéfiques des AGPI sont uniquement constatées lors de la double supplémentation en AGPI oméga-3 et oméga-6.

Les données épidémiologiques

Deux études (*Nurses'Health Study* et *Health Professionals Follow-Up Study*) ont suivi de façon prospective sur une période de 10 ans l'incidence de plusieurs maladies oculaires dont le GPAO chez des infirmières et chez des professionnels de santé [13]. Le nombre de sujets inclus (76 199 et 40 306 respectivement) est impressionnant. L'apport nutritionnel et particulièrement lipidique a été évalué par des questionnaires renseignant sur les portions et la qualité des aliments consommés (*Frequency Food Questionnaires* ou FFQ). Les sujets devaient déclarer eux même l'apparition d'un glaucome et ce diagnostic a été confirmé par leur médecin traitant dans 61 % des cas pour les hommes et 70 % des cas pour les femmes. Après de multiples exclusions, pour dossiers incomplets notamment, il restait 173 hommes et 301 femmes pour lesquels le glaucome et l'enquête alimentaire étaient correctement documentés.

Dans une analyse multivariée, l'apport lipidique total, les graisses animales, les graisses végétales ou le cholestérol ne sont pas des facteurs de risque pour l'apparition d'un glaucome, non plus que pour les acides gras mono- ou polyinsaturés. En fait, c'est le rapport oméga-6/oméga-3 qui est associé au risque de GPAO et plus particulièrement pour le GPAO à pression élevée. Les résultats de cette étude supportent donc l'hypothèse selon laquelle un plus

REVUES GÉNÉRALES

Micronutrition

POINTS FORTS

- ➔ Les apports nutritionnels conseillés pour les acides gras polyinsaturés et les lipides en général ont été revus à la hausse dans les nouvelles recommandations nationales.
- ➔ Chez le rat carencé en AGPI de la famille oméga-3, la pression intraoculaire est plus élevée.
- ➔ Chez le rat nourri par un régime enrichi en oméga-3 et oméga-6, l'activation de la glie observée lors d'un modèle expérimental de glaucome est diminuée, ce qui présente un aspect bénéfique sur le versant inflammatoire des glaucomes.
- ➔ Les études épidémiologiques chez l'Homme sur glaucome et AGPI n'existent pas encore ; le monde du glaucome est en attente de son AREDS !

grand apport d'acides gras oméga-6 permet une synthèse accrue des prostaglandines endogènes de type 2, l'acide arachidonique, AGPI oméga-6 de référence constituant le substrat pour la synthèse des prostaglandines de type 2. Si nous utilisons en thérapeutique des analogues des prostaglandines pour faire baisser la PIO, le rôle régulateur des prostaglandines endogènes sur la PIO a été évoqué, mais demeure controversé. Dans la même étude, pour les glaucomes à pression normale (GPN), l'augmentation des oméga-3 par rapport aux oméga-6 est bénéfique avec une diminution du risque de présenter un glaucome de l'ordre de 18 % ; c'est peut-être un indice pour considérer l'aspect protecteur des oméga 3 dans ces glaucomes où le facteur pressionnel n'est pas au premier plan. Leur rôle anti-inflammatoire et antioxydant pourrait alors expliquer ce résultat.

Conclusion

S'intéresser à l'apport des AGPI dans les glaucomes constitue un aspect passionnant de curiosité et de recherche. Néanmoins, pour la pratique courante, la baisse de la pression intraoculaire demeure ce qu'en tant que cliniciens

l'on sait faire de mieux pour protéger à long terme la structure et la fonction de nos patients.

Il n'y a pas plus d'évidence clinique pour les AGPI et les glaucomes que pour d'autres substances qui ont montré un intérêt potentiel chez l'animal ; l'éventail est large qui va du curcuma au thé vert en passant par le ginkgo biloba ou bien d'autres lipides que les AGPI. Il faut demeurer vigilant quand un marchand tente de vendre son produit à des praticiens qui traitent des êtres humains.

L'extrapolation des données précliniques à la clinique demeure toujours hasardeuse et pour ce qui concerne les glaucomes, nous sommes toujours en attente d'une vaste étude du style de l'AREDS pour la DMLA qui étudierait le rôle de certains nutriments et particulièrement les AGPI.

Bibliographie

1. BRON A, ACAR N, BRETILLON L *et al.* Existe-t-il une place pour la micronutrition dans les glaucomes ? *Realites Ophthalmologiques*, 2009 ; 165 : 36-39.
2. GROSSFIELD A, FELLER SE, PITMAN MC. A role for direct interactions in the modulation of rhodopsin by omega-3 polyunsaturated lipids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006 ; 103 : 4888-4893.
3. VON SCHACKY C. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007 ; 10 : 129-135.
4. SEDDON JM, ROSNER B, SPERDUTO RD *et al.* Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2001 ; 119 : 1191-1199.
5. SMITH W, MITCHELL P, LEEDER SR. Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 2000 ; 118 : 401-404.
6. 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.
7. CREUZOT C, PASSEMARD M, VIAU S *et al.* Amélioration de la symptomatologie chez des patients atteints de sécheresse oculaire et traités oralement par des acides gras polyinsaturés. *J Fr Ophthalmol*, 2006 ; 29 : 868-873.
8. NGUYEN CTO, BUI BV, SINCLAIR AJ, VINGRYS AJ. Dietary omega 3 fatty acids decrease intraocular pressure with age by increasing aqueous outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007 ; 48 : 756-765.
9. SCHNEBELEN C, VIAU S, GREGOIRE S *et al.* Nutrition for the eye: different susceptibility of the retina and the lacrimal gland to dietary omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acid incorporation. *Ophthalmic Res*, 2009 ; 41 : 216-224.
10. SCHNEBELEN C, GREGOIRE S, PASQUIS B *et al.* Dietary n-3 and n-6 PUFA enhance DHA incorporation in retinal phospholipids without affecting PGE (1) and PGE (2) levels. *Lipids*, 2009 ; 44 : 465-470.
11. SCHNEBELEN C, FOURGUEUX C, PASQUIS B *et al.* Polyunsaturated fatty acid supplementation reduces retinal stress at early stage of retinal injury in rats independently of prostaglandins synthesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010 soumis.
12. SCHNEBELEN C, PASQUIS B, SALINAS-NAVARRO M *et al.* A dietary combination of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids is more efficient than single supplementations in the prevention of retinal damage induced by elevation of intraocular pressure in rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009 ; 247 : 1191-1204.
13. KANG JH, PASQUALE LR, WILLETT WC *et al.* Dietary fat consumption and primary open-angle glaucoma. *Am J Clin Nutr*, 2004 ; 79 : 755-764.

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

Maladies rétiniennes héréditaires : ces maladies parfois rencontrées dans la pratique

RÉSUMÉ : Les dystrophies rétiniennes sont des pathologies rares touchant 40 000 à 50 000 personnes en France. Il s'agit d'une cause fréquente de cécité du sujet jeune (20 % des cas de cécité de 0 à 20 ans).

Ces dystrophies ont un dénominateur commun : la perte progressive des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire. Elles impliquent néanmoins une grande diversité de gènes (plus de 140 gènes connus exprimés dans la rétine).

Les rétinites pigmentaires non syndromiques sont la forme clinique la plus fréquente (50 %). Les pseudo-ostéoblastes sont d'emblée évocateurs mais inconstants.

L'annonce du diagnostic nécessite une analyse rigoureuse de l'arbre généalogique, des données cliniques et électrophysiologiques. La preuve "génétique" ne sera obtenue que dans moins de 50 % des cas.



→ I. MEUNIER, B. BOCQUET,
D. CHAZALETTE, G. MANES,
C. HAMEL

Centre National de Référence
Maladies Rares, Affections
Sensorielles Génétiques,
MONTPELLIER.

Les dystrophies rétiniennes héréditaires, entités rares (1/2 000-1/3 000) de pronostic visuel réservé sont à suspecter en cas d'atteinte bilatérale symétrique, évolutive. Le caractère évolutif est un critère essentiel lié à la dégénérescence progressive des photorécepteurs, qui permet de les distinguer des autres causes non évolutives de malvoyance tels les albinismes, les héméralopies essentielles, les pathologies congénitales (embryofœtopathies) et les atteintes séquellaires (traumatismes, infections).

Il n'y a pas toujours d'histoire familiale : il s'agit dès lors d'un cas simple pour lequel l'identification du gène est plus aléatoire en l'absence de phénotype évocateur (maladie de Stargardt, rétinites pigmentaires liées au gène RPE65 par exemple). L'atteinte de plusieurs frères et sœurs dans une même fratrie est en faveur d'une transmission récessive autosomique. L'atteinte d'un père et de

son fils est en faveur d'une transmission dominante autosomique, et exclut une transmission liée à l'X ou mitochondriale (origine maternelle de l'ADN mitochondrial).

L'électrorétinogramme (ERG) champ total est incontournable y compris dans les maculopathies. Ainsi, le pronostic de la maladie de Stargardt est corrélé à la sévérité de l'atteinte des réponses cônes et/ou bâtonnets (risque de perte de la vision périphérique en cas d'atteinte des cônes et des bâtonnets). Dans un tableau évoquant une maladie de Best, l'altération de l'ERG oriente vers une forme plus sévère récessive (bestrophinopathies).

A l'inverse, une altération de l'électrorétinogramme (ERG) n'est pas synonyme de maladies héréditaires. Ce dernier peut être très altéré dans les syndromes paranéoplasiques, les séquelles d'occlusions rétiniennes, les uvéites postérieures (maladie de Birdshot, les cas d'*acute zonal occult*

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

outer retinopathy), les atteintes médicamenteuses (antipaludéens).

Nous abordons ici quelques points propres à la démarche diagnostique des dystrophies rétinienne non syndromiques et au conseil génétique.

Classifications et critères phénotypiques

La démarche diagnostique reprendra la chronologie des signes visuels et de la perte visuelle, l'histoire familiale (arbre généalogique), l'observation du fond d'œil. Des causes possibles non héréditaires

toxiques, virales, vasculaires et traumatiques ne devront pas être ignorées.

La classification la plus classique reste topographique. On distingue ainsi les dystrophies maculaires d'une part et les rétinoopathies périphériques d'autre part, en sachant néanmoins que certaines entités peuvent avoir une présentation dans l'une et/ou l'autre de ces deux catégories.

1. Les dystrophies maculaires

Une photophobie, des anomalies précoces de la vision des couleurs, une baisse de la vision centrale précoce sont les critères principaux des macu-

lopathies. Ces signes sont présents à des degrés variables : la photophobie est majeure dans la dystrophie des cônes, discrète dans la maladie de Best. Il n'y a pas d'héméralopie ni de réduction importante du champ visuel périphérique. La baisse d'acuité visuelle peut être asymétrique, mais les lésions sont symétriques à l'exception des dystrophies vitelliformes.

Un arbre décisionnel tenant compte du mode de transmission, des anomalies du fond d'œil, de l'autofluorescence, de l'OCT et de l'ERG champ total est présenté dans le **tableau 1** et la **figure 1**. L'analyse de l'autofluorescence est l'exa-

	Maculopathie de Stargardt	Dystrophies vitelliformes	Dystrophies des cônes
Atteinte bilatérale et symétrique	Constante	Fréquence des formes unilatérales et surtout asymétriques (taille et stade de la lésion)	Constante
Autofluorescence	Dépôts hyperautofluorescents multiples pisciformes périmaculaires périphériques Petites plages d'atrophie maculaire précoce bien visibles sur les clichés en autofluorescence (petites lésions hypoautofluorescentes) Epargne péripapillaire	Stade précoce Lésion(s) hyperautofluorescente(s) Stades de fragmentation, résorption (plus tardifs) Lésion(s) inhomogène(s) incluant des lésions hypo- et hyperautofluorescentes	Liseré périmaculaire hyperautofluorescent (inconstant) Atrophie maculaire plus tardive (petites plages hypoautofluorescentes)
OCT	Amincissement rétinien maculaire précoce et effacement du clivus Perte précoce de la ligne des photorécepteurs étendue à la région maculaire	Épaississement de la rétine dans les zones des dépôts de réflectivité variable et inhomogène Conservation de la ligne des photorécepteurs+	Épaisseur maculaire initialement conservée Discontinuité puis perte de la ligne des photorécepteurs limitée à la région fovéolaire
ERG	Valeur pronostique Groupe 1 : ERG normal. Groupe 2 : atteinte des cônes. Groupe 3 : atteinte des cônes et des bâtonnets Risque de perte de la vision périphérique et de cécité dans les groupes 2 et 3.	Valeur quant au mode de transmission Forme dominante : ERG normal Forme récessive : ERG altéré.	Valeur diagnostique Les réponses des cônes sont altérées Mais les réponses des bâtonnets sont strictement normales
Transmission	Autosomique récessive Rarement dominante	Autosomique dominante Rarement récessive	Tous les modes de transmission sont possibles

TABLEAU 1 : Critères cliniques (dont imagerie en tomographie à cohérence optique, OCT) et électrophysiologiques (ERG) des trois principales maculopathies héréditaires.

men décisionnel clé. On distingue ainsi les maculopathies avec dépôts autofluorescents des maculopathies sans dépôts autofluorescents.

● Les maculopathies avec dépôts autofluorescents

La maladie de Stargardt et la maladie de Best, deux premières causes de maculopathies héréditaires, sont caractérisées par un début précoce et par la présence de dépôts autofluorescents.

La **maladie de Stargardt** représente 8 à 10 % de toutes les maladies héréditaires de la rétine. Sa transmission est récessive autosomique [1]. Elle est liée à un gène unique, *ABCA4*, dont le diagnostic moléculaire est disponible. Le début, classiquement avant 20 ans, peut être plus tardif. La baisse d'acuité visuelle est rapide, en quelques années, jusqu'à une acuité de 1/10^e. Dans la forme typique, des dépôts

jaunâtres pisciformes sont notés dans la zone péri maculaire, parfois étendus à toute la moyenne périphérie, formant alors le classique *fundus flavimaculatus*. Il n'y a pas de pseudo-ostéoblastes en périphérie. On peut noter des plages de fibrose plus ou moins pigmentées. Les lésions sont autofluorescentes, associées précocement à des plages d'atrophie hypo-autofluorescentes. Sur le cliché en autofluorescence, l'épargne péri papillaire est un signe évocateur (**fig. 1**). L'aspect en OCT est également particulier: la fovéa est très amincie et semble élargie, non délimitée par le clivus, et la ligne des photorécepteurs est absente (**fig. 2**). L'angiographie à la fluoresceïne garde éventuellement un intérêt dans les stades précoces quand l'atteinte maculaire est peu évidente, en retrouvant un silence choroïdien (signe inconstant).

Plus rarement, le tableau clinique est celui d'une **maculopathie de Stargardt**,

mais la transmission est dominante autosomique [2, 3]. Il peut s'agir alors soit d'une maladie de Stargardt dominante liée au gène *ELOVL4*, soit le plus souvent d'un pseudo-Stargardt lié au gène *PRPH2/RDS* (**fig. 3**).

La **maladie de Best**, deuxième maculopathie en fréquence, a une transmission dominante autosomique avec pénétrance variable [4]. Elle est liée au gène *BEST1*. Elle se caractérise par la présence de matériel autofluorescent maculaire et/ou extramaculaire, unique ou multiple sur un œil ou les deux. L'atteinte est très fréquemment asymétrique quant à la taille des lésions ou le stade évolutif du matériel. Cette dernière caractéristique est très spécifique des dystrophies vitel-

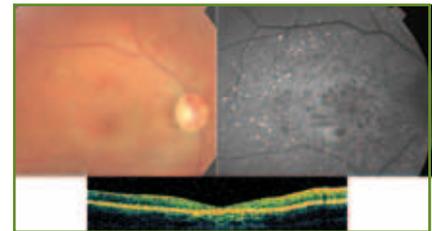


FIG. 2 : Maladie de Stargardt. Noter les dépôts pisciformes bien visibles sur le cliché en autofluorescence. Il existe une épargne péri papillaire même si les dépôts sont nombreux, disséminés à toute la zone maculaire et en moyenne périphérie. En OCT, la rétine est amincie, le clivus effacé et la ligne des photorécepteurs a disparu sur toute la largeur de la coupe.

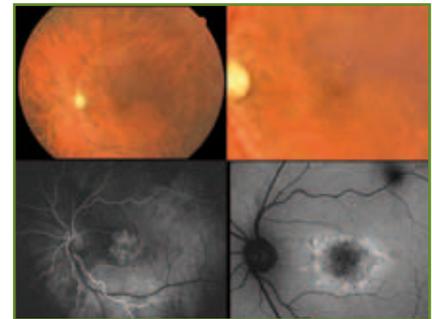


FIG. 3 : Aspect de pseudo-Stargardt. L'aspect du fond d'œil est celui d'une maladie de Stargardt, mais le mode de transmission est autosomique dominant. Il peut s'agir d'un Stargardt dominant (mutation dans *ELOVL4*) ou plus fréquemment d'un pseudo-Stargardt lié à une mutation dans *PRPH2/RDS*.

Classification des maculopathies (tient compte des aspects de l'autofluorescence et du mode de transmission)	
Matériel autofluorescent	Pas de matériel
<p>Maladie de Stargardt AR Maculopathie bilatérale et taches pisciformes périphérolaires ou étendues EOG normal, ERG normal ou altéré Stade final : atrophie maculaire précoce Un gène : <i>ABCA4</i></p>	<p>Dystrophie des cônes : AR, AD, liée à l'X Maculopathie bilatérale (œil de bœuf, atrophie) ERG : réponses photopiques altérées Stade final : atrophie aR : <i>ABCA4</i> 22 %</p>
<p>Maladie de Best : AD Matériel vitellin uni- ou bilatéral EOG diminué, ERG normal Stade final : atrophie de degré variable Un gène : <i>BEST1</i></p>	<p>Rétinoschisis lié à l'X Atteinte maculaire précoce constante bilatérale (faux œdème maculaire) Rétinoschisis périphérique dans 40 % des cas ERG électronégatif Stade final : atrophie maculaire tardive</p>
<p>Maculopathies liées à RDS : AD Pseudo-Stargardt Dystrophie choroïdienne aréolaire centrale</p>	<p>Dystrophie choroïdienne aréolaire centrale Dystrophie maculaire de la Caroline du Nord Dystrophie de Sorsby Colobomes maculaires héréditaires</p>

FIG. 1 : Classification des maculopathies.

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

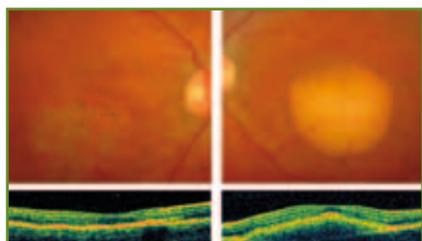


FIG. 4 : Patient âgé de 35 ans. Acuité de 1/10° à l'œil gauche. Clichés couleur : lésion vitelliforme étendue, le matériel semble totalement résorbé à l'œil droit, fragmenté à l'œil gauche. Coupes en OCT : il persiste du matériel hyperreflectif à l'œil droit. A l'œil gauche, la ligne de l'épithélium pigmentaire semble soulevée et le matériel peu réflectif.

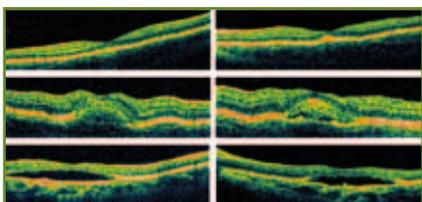


FIG. 5 : Aspects OCT aux différents stades des dépôts vitellins. Noter les variations des aspects du matériel en fonction du stade évolutif. Le matériel est hyperreflectif ou peut apparaître comme une zone "optiquement vide" (zone de matériel fragmenté à ne pas confondre avec un décollement séreux rétinien).

liformes (**fig. 4**). Les aspects en OCT sont variables, fonction du stade du matériel (**fig. 5**). Le rapport d'Arden est diminué, parfois normal (20 % des cas). Une altération de l'ERG n'est pas classique dans la maladie de Best et orientera vers une forme récessive plus sévère (dépôts multiples, rapport d'Arden diminué, parents non atteints et présence d'une mutation sur l'allèle paternel et sur l'allèle maternel). Le pronostic est plus favorable que celui de la maladie de Stargardt.

Les **maculopathies autosomiques dominantes liées à PRPH2/RDS** peuvent reproduire un pseudo-Stargardt de début plus tardif avec une acuité visuelle le plus souvent conservée pendant les quatre à cinq premières décennies. Ces maculopathies autosomiques dominantes peuvent également se présenter sous forme d'une atrophie aréolaire centrale. La baisse d'acuité visuelle est notée tardivement, après l'âge de 40 ans. Les sujets atteints asymptomatiques ont

un fond d'œil normal, mais le cliché en autofluorescence est anormal dès l'âge de 10-15 ans avec de multiples petites taches hyperautofluorescentes périmaculaires. La **figure 6** reprend les différents stades évolutifs en fonction de l'âge dans une famille ayant une mutation dans *PRPH2/RDS* (p. Arg172Trp), classiquement associée à une maculopathie.

● Les maculopathies sans dépôts autofluorescents dont les dystrophies des cônes

Les **dystrophies des cônes** sont caractérisées par une atteinte essentiellement fovéolaire. La périphérie rétinienne est normale, sans dépôts. Une pâleur temporale de la papille est liée à la maculopathie (atteinte du faisceau maculaire). La ligne des photorécepteurs est altérée uniquement dans la zone fovéale en OCT et l'épaisseur rétinienne mieux conservée en dehors de la fovéa. Un liseré hyperautofluorescent périfovéolaire est inconstant sur les clichés en autofluorescence. La présence d'un tel liseré entourant la macula et la papille serait en faveur d'une forme liée à l'X (**fig. 7**). L'ERG champ total permet de confirmer l'atteinte exclusive ou préférentielle des cônes. Les réponses des bâtonnets sont subnormales, mais elles peuvent être parfois supranormales (gènes *KCNV2*, *NR2E3*). Tous les modes de transmission ont été décrits.

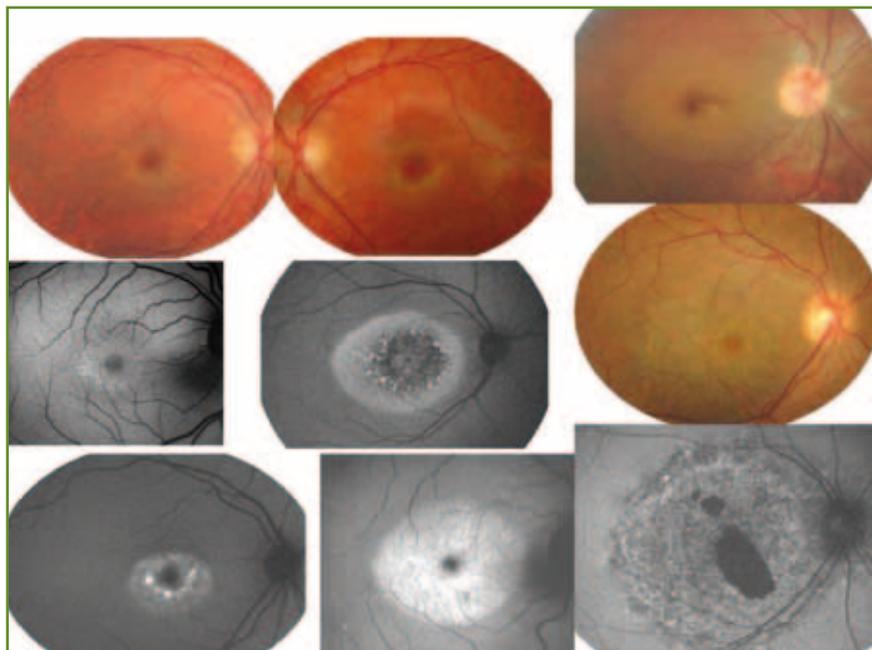


FIG. 6 : Clichés couleur et en autofluorescence de sujets atteints d'une même famille, âgés de 15 à 51 ans, maculopathie liée à une mutation dans *PRPH2/RDS*. Noter que le fond d'œil est normal alors que les clichés en autofluorescence sont anormaux (multiples dépôts autofluorescents maculaires) chez les sujets les plus jeunes asymptomatiques. L'atrophie est tardive, survenant vers l'âge de 50 ans.

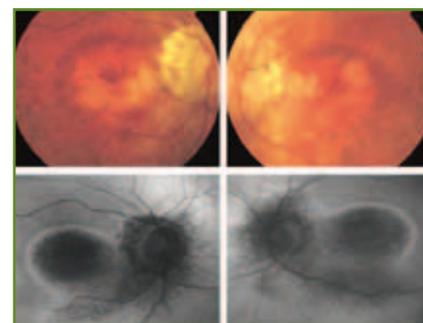


FIG. 7 : Liseré autofluorescent englobant la macula et la papille. Cet aspect est en faveur d'une dystrophie des cônes de transmission liée à l'X.

2. Les dystrophies périphériques dont les rétinites pigmentaires (prévalence 1/4 000)

Elles sont caractérisées par une héméralopie précoce inaugurale, une réduction du champ visuel périphérique ou péri-central. La baisse de la vision centrale est classiquement tardive en l'absence d'un œdème (10 à 15 %) ou d'une atrophie maculaire (gène *PRPH2/RDS*).

Les pseudo-ostéoblastes sont une caractéristique essentielle du diagnostic à un stade d'évolution intermédiaire. Néanmoins, ils peuvent être rares ou absents (sujets myopes, stades précoces). Dans ces cas, ce sont d'autres signes comme le rétrécissement du calibre des vaisseaux rétiniens, la couleur terne ou grisâtre de la rétine, la pâleur cireuse de la papille qui doivent attirer l'attention.

● Les rétinites pigmentaires non syndromiques

Les formes non syndromiques sont les plus fréquentes [5]. Tous les modes de transmission ont été rapportés (autosomique récessive dans 50 à 60 % des cas, autosomique dominante dans 30 à 40 % des cas, liée à l'X dans 10 à 15 % des cas). Les formes dominantes sont classiquement moins sévères. L'âge de début a une valeur prédictive relative : plus le début est tardif, plus l'évolution sera lente (vitesse de progression constante pour un patient donné). Le champ visuel (Goldmann) est précocement altéré. L'atteinte débutante se caractérise par un scotome annulaire ou un groupe de petits scotomes fenêtrés dans la moyenne périphérie (zone de plus forte densité des bâtonnets). L'évolution du scotome est plus rapide vers la périphérie (réduction des isoptères périphériques), plus lente vers le pôle postérieur. Le cliché en autofluorescence retrouve un liseré autofluorescent périmaculaire comme dans la plupart des dystrophies héréditaires (**fig. 8**).

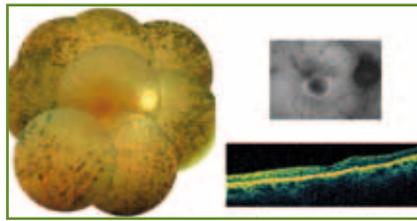


FIG. 8 : Rétinite pigmentaire typique avec de nombreux pseudo-ostéoblastes, une perte de la ligne des photorécepteurs en OCT et un liseré autofluorescent périmaculaire sur le cliché en autofluorescence.

Au-delà de ce liseré, la présence de dépôts autofluorescents au pôle postérieur ou en périphérie oriente vers des gènes impliqués dans le cycle visuel et l'accumulation de lipofuscine (*PRPH2*, *BEST1*, *ABCA4*). En OCT, au cours de l'évolution, l'épaisseur de la macula diminue et la ligne des photorécepteurs se fragmente ou disparaît. La ligne des photorécepteurs est visible dans sa partie rétrofovéolaire jusqu'à un stade avancé (**fig. 8**). Un œdème maculaire avec un épaissement rétinien significatif et des logettes cystiques est noté dans 10 à 15 % des cas.

● Rétinites pigmentaires syndromiques

La transmission des formes syndromiques est le plus souvent autosomique récessive à l'exception des formes cliniques liées aux pathologies mitochondriales. Nous n'aborderons que les syndromes de Usher et le syndrome de Bardet-Biedl.

Le **syndrome de Usher** associe une surdité de perception précoce sévère à profonde (excepté le type 3) et une rétinite pigmentaire symptomatique plus tardivement [6]. Ce syndrome, de transmission autosomique récessive, est subdivisé en plusieurs types cliniques. Dans le type 1, la surdité est congénitale profonde (prélinguale), associée à des anomalies vestibulaires (retard d'acquisition de la station assise et de la marche après 18 mois). Un enfant sourd qui a marché tardivement après 18 mois doit être exploré avec un fond d'œil et un ERG. L'implantation cochléaire bila-

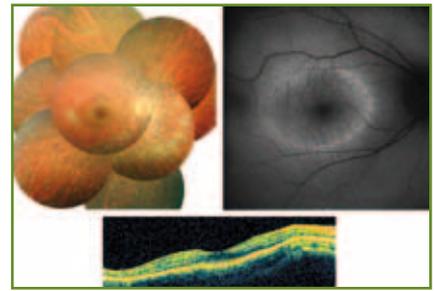


FIG. 9 : Rétinite pigmentaire dans le cadre d'un syndrome de Usher de type 2 chez un sujet de 19 ans. Le calibre des vaisseaux est diminué, la papille pâle. Noter qu'il n'y a pas en périphérie de pseudo-ostéoblastes. La ligne des photorécepteurs est conservée uniquement dans la zone rétro-fovéolaire.

térale et précoce est indiquée et prise en charge. La rétinopathie pigmentaire débute dans l'enfance et conduit à un handicap sévère dès l'âge adulte (perte de la lecture labiale et passage au langage signé). Le syndrome de Usher de type 2 est caractérisé par un tableau moins sévère : la surdité est moins profonde, permettant l'acquisition du langage, les réponses vestibulaires sont normales et la rétinite pigmentaire est symptomatique un peu plus tardivement vers l'adolescence. Les ostéoblastes sont rares aux stades précoces et modérés (remaniement de la rétine périphérique avec des zones blanchâtres) (**fig. 9**). Le syndrome de Usher de type 3 se différencie des types 1 et 2 : la surdité est progressive post-linguale. L'atteinte vestibulaire est variable et la rétinite pigmentaire est symptomatique au cours des deuxième ou troisième décennies. Certaines mutations de différents gènes du Usher peuvent s'associer à une rétinite pigmentaire sans surdité ou à une surdité isolée.

Le **syndrome de Bardet-Biedl** est une ciliopathie associant une hérédo-dégénérescence rétinienne à des atteintes multiviscérales et une lenteur d'idéation ou un déficit intellectuel. La prévalence est de 1/150 000. Ce syndrome peut comporter les anomalies suivantes : une obésité (95 % des cas, globale chez l'enfant puis tronculaire chez l'adulte), une polydactylie postaxiale (80 % des

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

cas – doigt ou orteil surnuméraires ou leurs ébauches – hexadactylie), une lenteur d'idéation, des difficultés d'apprentissage, un hypogonadisme (50 % des cas) et une atteinte rénale (40 % des cas, malformations rénales, kystes rénaux et/ou atteinte fonctionnelle, insuffisance rénale dans 10 à 15 % des cas). L'atteinte rétinienne est constante: il s'agit soit d'une rétinite pigmentaire typique (ou atypique), soit d'une *cone rod dystrophy* [7]. La transmission est récessive. 12 gènes sont connus et codent pour des protéines impliquées dans le développement et le fonctionnement des cils primitifs.

3. Les dystrophies globales associant atteintes maculaires et périphériques

Il s'agit de dystrophies en général sévères associant à des degrés variables un déficit visuel central (baisse d'acuité visuelle, scotome central, photophobie) et une atteinte de la vision périphérique (héméralopie et réduction du champ visuel périphérique).

● *L'amaurose de Leber et les rétinites pigmentaires précoces*

Il s'agit ici de dystrophies très sévères conduisant à une cécité à la naissance ou dans les 5 à 15 premières années de vie.

>>> **L'amaurose congénitale de Leber** (prévalence 1/60 000) ou rétinopathie pigmentaire *in utero*

Il s'agit d'un nourrisson ou d'un petit enfant qui ne suit pas ou peu la lumière ou les objets. Cet enfant a des mouvements d'errance visuelle (nystagmus à grandes oscillations). Le réflexe photomoteur est aboli. Il existe un signe digito-oculaire création de stimuli lumineux et activation du cortex visuel. Une hypermétropie (> +10) est fréquente. L'aspect du fond d'œil est très variable, allant d'un fond d'œil normal à un fond d'œil très altéré avec d'emblée des remaniements pigmentaires diffus, une pâleur

papillaire, une altération de la macula. L'électrorétinogramme est plat. La maladie est très sévère d'emblée, souvent peu évolutive.

Si le fond d'œil est normal, il pourrait s'agir alors d'un syndrome de Beauvieux. L'électrorétinogramme est plat comme dans les amauroses de Leber, puis se normalise après 3 mois. Le pronostic est ici favorable. Ce syndrome correspond simplement à un retard de myélinisation des fibres du nerf optique (< 2 mois).

Devant tout nouveau-né malvoyant profond ayant un ERG plat, l'imagerie cérébrale et l'électroencéphalogramme sont incontournables. Des formes syndromiques sont possibles: l'atteinte visuelle congénitale semble isolée initialement, les symptômes extraoculaires étant d'apparition plus tardive (Senior-Loken-atteinte rénale, Saldino-Maizer, atteintes rénales et osseuses, Joubert-atteinte neurologique).

>>> **Les rétinites pigmentaires précoces**

Il s'agit de très jeunes enfants (début avant deux ans), fortement héméralopes (arrêtent de se déplacer dans une pièce trop sombre), maladroits (se cognent, trébuchent, ont des difficultés à retrouver les jouets posés à terre). Ces enfants ont pu apprendre à lire, peuvent se diriger le jour. Il y a une période de quelques années de vision "utile". L'évolution est cependant rapide vers la perte de la vision périphérique et centrale. Les aspects du fond d'œil sont parfois très évocateurs avec de nombreux dépôts pigmentaires périphériques typiques ou plus grossiers. L'atteinte maculaire est précoce (atrophie, colobome maculaire, petits dépôts jaunes annulaires périphériques). Les remaniements de la périphérie rétinienne peuvent être discrets même dans ces formes précoces et sévères. Néanmoins, l'électrophysiologie va confirmer l'atteinte majeure des photorécepteurs: l'ERG est plat. Ces formes précoces sont liées à des muta-

tions dans les gènes du cycle visuel (*RPE65, LRAT, RDH12*) ou d'autres métabolismes (*CRB1, TULP1*).

● **Les cone rod dystrophies ou rétinites pigmentaires inverses**

Le fond d'œil est très remanié avec des lésions centrales atrophiques, voire pigmentées, des pseudo-ostéoblastes ou des dépôts pigmentés plus grossiers en périphérie [8]. Le cliché en autofluorescence retrouve des lésions diffuses au pôle postérieur et en périphérie. La préservation d'un liseré péripapillaire est évocatrice d'une atteinte liée à *ABCA4*, gène impliqué dans 35 % des dystrophies mixtes de transmission autosomique récessive.

Dans ces dystrophies mixtes, l'atteinte des cônes est prédominante initialement, puis les bâtonnets vont très rapidement dégénérer. L'ERG est alors non discernable comme dans les rétinites pigmentaires évoluées. La distinction rétinite pigmentaire/dystrophie mixte repose ici sur la séquence des signes fonctionnels. Dans les dystrophies mixtes, l'atteinte initiale est centrale (photophobie, difficultés précoces de lecture, perte de l'acuité visuelle centrale), puis périphérique. La séquence est inverse dans les rétinites pigmentaires.

4. Quand l'ophtalmologiste peut-il reconnaître certaines particularités ?

Des amas pigmentés en mottes sont évocateurs du gène *NR2E3* associé à des rétinites pigmentaires autosomiques dominantes ou récessives et au syndrome de Goldman-Favre. L'œdème maculaire est fréquent. Le gène de la rhodopsine est à rechercher devant toute rétinite pigmentaire en secteur avec une atteinte exclusive ou prédominante de l'hémi-rétine inférieure. La transmission est alors autosomique dominante. Dans certaines amauroses de Leber ou rétinites pigmentaires sévères et précoces, une préservation para-artériolaire de l'épithélium pig-

mentaire orientera vers une mutation dans le gène *CRB1* (transmission autosomique récessive).

Pourquoi l'ERG champ total est-il toujours obligatoire ?

L'ERG est requis pour confirmer la perte des photorécepteurs, signe constant des dystrophies héréditaires. Dans les maculopathies, seul l'ERG multifocal est constamment altéré. L'ERG champ total est normal ou altéré : il est donc un indicateur de sévérité des maculopathies (atteinte plus diffuse). Dans les rétinites pigmentaires débutantes, l'héméralopie peut être modérée (non ressentie dans un environnement citadin éclairé), les remaniements du fond d'œil discrets (pas de pseudo-ostéoblastes). En l'absence d'ERG, le patient serait à tort considéré comme indemne. Dans les formes modérées de rétinite pigmentaire, l'ERG permet de préciser la part de photorécepteurs restants. L'ERG est également utile pour l'exploration des femmes conductrices de formes liées à l'X.

Quelques éléments pour comprendre un peu mieux les résultats d'analyse génétique

La technique la plus courante, dite de PCR séquençage, recherche des mutations principalement sur les parties codantes du gène. Elle détecte des substitutions d'une seule base, de petites insertions ou délétions (quelques paires de base), ou une association insertion-délétion. Pour le gène étudié, l'analyse va indiquer les mutations connues (ou les variants connus) retrouvés dans la séquence. En cas de variation non répertoriée, celle-ci peut correspondre à une nouvelle mutation ou à un nouveau variant. Le caractère pathogène de cette variation non décrite peut être démontré à l'aide de logiciels de prédiction (calcul d'une probabilité d'altération de la fonc-

POINTS FORTS

- ↳ Définition des dystrophies héréditaires : pathologies bilatérales progressives, le plus souvent symétriques.
- ↳ Sévérité du pronostic visuel dans ces entités à l'exception des dystrophies vitelliformes.
- ↳ Maculopathie de Stargardt : une forme classique de transmission autosomique récessive (gène *ABCA4*), une forme dominante plus rare (sévérité comparable, gène différent *ELOVL4*), pas de transmission liée à l'X.
- ↳ Maladie de Best : une forme classique de transmission autosomique dominante (gène *BEST1*), une forme plus rarement récessive (plus sévère à dépôts multiples avec une altération de l'électrorétinogramme, même gène *BEST1*), pas de transmission liée à l'X.
- ↳ Tous les modes de transmission sont possibles dans les dystrophies périphériques et mixtes.
- ↳ Les pseudo-ostéoblastes sont très évocateurs de rétinites pigmentaires ou de dystrophies mixtes (*cone rod dystrophy*), mais ne sont pas constants notamment dans les formes débutantes ou modérées. A l'inverse, l'électrorétinogramme est altéré précocement et à tous les stades. Le diagnostic de rétinite pigmentaire ne peut être exclu de façon formelle que par la normalité des réponses scotopiques et photopiques de l'électrorétinogramme du patient exploré.
- ↳ Le diagnostic d'une dystrophie repose sur la concordance entre l'arbre généalogique, les signes fonctionnels, les aspects du fond d'œil, de l'autofluorescence, de l'OCT, de l'électrorétinogramme et éventuellement des résultats génétiques. Ces analyses génétiques correspondent à l'étude des seules séquences codantes du gène. Un patient peut donc avoir une maculopathie de Stargardt et n'avoir aucune mutation dans le gène impliqué, *ABCA4*.

tion de la protéine suite à la modification de la séquence), par l'étude de sujets contrôles (variant non retrouvé dans la population – n'exclut pas la possibilité d'un variant rare), et par l'étude familiale, le variant devant ségréger avec le phénotype (dans la famille, le "variant" devant être présent chez tous les sujets atteints et non retrouvé chez les non-atteints).

Cette technique ne permet pas de détecter de grands remaniements hétérozygotes (délétion d'un ou plusieurs exons par exemple). En effet, une séquence normale sera amplifiée à partir de l'allèle non délété. Ce dernier point permet d'expliquer qu'un patient puisse

avoir une maladie de Stargardt avec une seule mutation identifiée, voire aucune.

Dans les pathologies dominantes, une mutation sur l'un des deux allèles est retrouvée. Dans les pathologies récessives autosomiques au contraire, deux mutations sont identifiées, sauf si le patient est porteur de la même mutation sur chacun des deux allèles (consanguinité parentale). Pour confirmer que ces deux mutations sont bien à l'origine de la pathologie, il faut prouver que l'une est située sur l'allèle paternel, l'autre sur l'allèle maternel. L'ADN des parents est donc nécessaire, ou à défaut celui des enfants

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

ou des frères et sœurs. C'est ainsi que certains sujets peuvent avoir deux mutations dans le gène *ABCA4* sans avoir de maladie de Stargardt si ces deux mutations sont sur un seul des deux allèles.

Comment aborder le conseil génétique ?

Le conseil génétique doit toujours être livré avec prudence, en ayant envisagé, après étude de l'arbre généalogique et recueil des données cliniques et génétiques, les différentes possibilités de transmission. Il doit s'adapter aux personnes à qui il est donné en s'assurant qu'il a été compris. Il doit être fait dans le cadre d'une consultation.

Le diagnostic de transmission est simple dans les grandes familles avec plusieurs sujets atteints. Dans les cas isolés, il est souvent lié à une transmission récessive autosomique (et donc sans risque significatif pour la descendance sauf mariage consanguin). Mais les cas simplex masculins peuvent relever d'une transmission récessive liée à l'X (transmission par les mères sur plusieurs générations avec des fratries de filles). Les cas simplex mixtes, fille ou garçon, peuvent aussi relever d'une transmission dominante autosomique

avec pénétrance variable (patients asymptomatiques chez les ascendants). Il faut également envisager les cas de mutation *de novo* et les défauts de paternité. Dans ces différents cas, ce sont les caractéristiques cliniques de la maladie qui vont orienter plutôt vers un type de transmission et conduire au diagnostic moléculaire, lequel permettra de déterminer le type de transmission avec certitude. Néanmoins, un même gène peut être impliqué à la fois dans des pathologies dominantes (une mutation sur un seul allèle) et récessives (une mutation sur chaque allèle), soulignant la place incontournable de l'arbre généalogique (*BETS1*, *NR2E3*...).

Compte tenu des difficultés que peut poser le conseil génétique, il est préférable d'adresser le patient vers les centres habilités à le donner, cette démarche devenant obligatoire dès lors qu'il y a un projet parental.

Conclusion

En pratique quotidienne, l'ophtalmologiste doit rester prudent et ne pas donner d'emblée un diagnostic définitif s'il n'a pas dessiné l'arbre généalogique, colligé les éléments cliniques et interprété les examens électrophysiologiques. Il ne faut pas hésiter à solliciter l'avis d'un

centre de référence ou de compétence pour établir le diagnostic final, certain ou probable.

Bibliographie

1. KITRATSKY VB, GRAU T, BERND A *et al.* *ABCA4* gene analysis in patients with autosomal recessive cone and cone rod dystrophies. *Eur J Hum Genet*, 2008 ; 16 : 812-819.
2. VASIREDDY V, WONG P, AYYAGARI R. Genetics and molecular pathology of Stargardt-like macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2010 ; 29 : 191-207.
3. BOON CJ, DEN HOLLANDER AI, HOYNG CB *et al.* The spectrum of retinal dystrophies caused by mutations in the peripherin/RDS gene. *Prog Retin Eye Res*, 2008 ; 27 : 213-235.
4. BOON CJ, KLEVERING BJ, LEROY BP *et al.* The spectrum of ocular phenotypes caused by mutations in *BEST1* gene. *Prog Retin Eye Res*, 2009 ; 28 : 187-205.
5. HAMEL CP. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis*, 2006 ; 1 : 40.
6. YAN D, LIU XZ. Genetics and pathological mechanisms of Usher syndrome. *J Hum Genet*, 2010 ; 55 : 327-335.
7. ZAGHLOUL NA, KATSANIS N. Mechanistic insights into Bardet-Biedl syndrome, a model ciliopathy. *J Clin Invest*, 2009 ; 119 : 428-437.
8. HAMEL CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis*, 2007 ; 2 : 7.

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

Différenciation des corticoïdes pour le traitement de l'œdème maculaire sur occlusion veineuse rétinienne

→ L. KODJIKIAN

Service d'Ophthalmologie, CHU de la Croix-Rousse, LYON.

L'œdème maculaire (OM) correspond à un épaississement anormal de la macula, associé à une accumulation de fluides en excès dans les espaces extracellulaires et intracellulaires (cellules gliales de Müller). L'OM cystoïde (OMC) est défini, quant à lui, par la présence d'espaces périfoveaux pseudokystiques, radiaires, surtout dans la couche plexiforme externe et nucléaire externe de Henlé (**fig. 1**). L'OM est dit chronique à partir de 6 mois d'évolution.

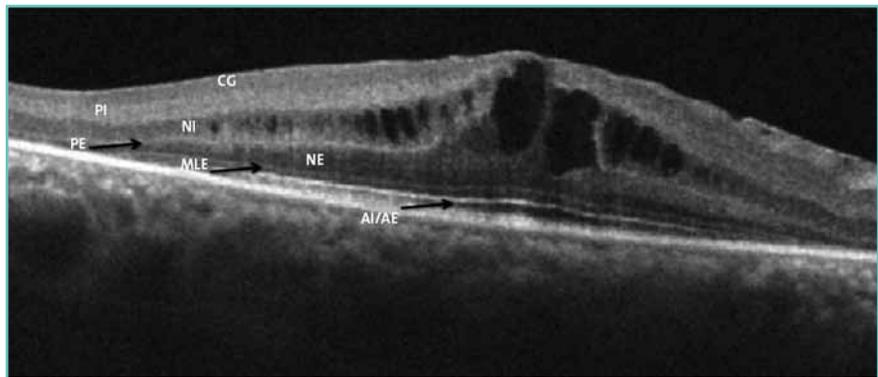


FIG. 1.

Les étiologies des OM sont nombreuses et variées

Quelle que soit l'étiologie de l'OM (**tableau 1**), plusieurs mécanismes coexistent : une composante ischémique responsable de l'OM dit intracellulaire ou cytotoxique (le premier chronologiquement à se former), une composante vasculaire liée à la rupture des barrières hémato-rétiniennes interne (formée par les cellules endothéliales rétiniennes) et externe (formée par les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien) et une composante inflammatoire liée aux nombreux médiateurs de l'inflammation et au VEGF. Ces deux dernières composantes sont responsables de l'OM dit extracellulaire.

L'occlusion veineuse rétinienne (OVR) est secondaire à la formation d'un thrombus veineux dans la rétine, qui va

entraîner un mauvais drainage veineux, une tortuosité des veines rétiniennes et une élévation de la pression capillaire, et donc de la perméabilité vasculaire. La réduction du flux sanguin entraîne également divers niveaux d'ischémie et d'hypoxie rétiniennes. Ces deux dernières déclenchent une régulation à la hausse des médiateurs de l'inflammation et une libération du VEGF, ce qui augmente davantage la perméabilité vasculaire. Cette augmentation de la perméabilité permet l'exsudation de sang, de fluides et de lipides dans la rétine, entraînant un OM. Ainsi, l'OVR peut entraîner un OM *via* un processus inflammatoire qui entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire et du flux sanguin dans la rétine. En inhibant l'action de ces médiateurs de l'inflammation et du VEGF, les événements menant au développement de l'OM peuvent être prévenus ou traités. La dexaméthasone

- **Vasculaire**
 - Diabète
 - OVR
- **Inflammatoire**
 - Uvélite
 - Tumorale
 - . Mélanome, hémangiome
 - . Post-radique
 - Postopératoire
 - . Post-cataracte : Σd Irvine-Gass
 - . Post-DR
- **Dégénératif**
 - DMLA
 - RP
- **Iatrogène**
 - Analogues des PG
 - Tamoxifène
 - Glitazone
- **Mécanique**
 - MER et TVM
 - Vitréoschisis myopique tractionnel
- **Divers**
 - Téliangiectasies maculaires idiopathiques
 - Macroanévrisme rétinien

TABLEAU 1 : Etiologies des OM.

MISE AU POINT

inhibe non seulement les médiateurs de l'inflammation mais aussi le VEGF (une faible dose de dexaméthasone suffit).

Tous les corticoïdes ne sont pas équivalents

Les corticoïdes ont une action polyvalente sur tous les composants de la cascade inflammatoire. Mais ils ne sont pas équivalents !

Les corticoïdes sont uniques car ils présentent des structures chimiques différentes et donc un mode d'action assez unique. En effet, ils exercent leurs effets biologiques en activant ou en désactivant des gènes, différents selon la molécule employée. Ces différences peuvent avoir un impact sur le profil tant pharmacologique que clinique.

Du point de vue chimique, la dexaméthasone, l'acétonide de triamcinolone et l'acétonide de fluocinolone présentent une molécule de fluor en position 9 alpha, permettant une augmentation de la liaison avec les récepteurs des corticostéroïdes. Le complexe stéroïde-récepteur est doté d'une structure tertiaire tridimensionnelle unique, dépendante du stéroïde. Ces différences structurales peuvent influencer la puissance anti-inflammatoire, la translocation du complexe stéroïde-récepteur vers le noyau, la mobilité du complexe stéroïde-récepteur et sa liaison aux éléments du noyau et la transactivation ou la transrépression des séries de gènes et des réponses biologiques ligand-dépendantes. Une expression génomique différente implique une réponse cellulaire différente, un transcriptome unique et donc une action clinique pharmacologique différente à plusieurs niveaux.

La dexaméthasone est un puissant corticoïde, 30 fois plus puissant que la cortisone et 5 fois plus puissant que la triamcinolone, ce qui signifie qu'une quantité moindre de produit sera requise pour



FIG. 2.

obtenir les mêmes effets. L'utilisation limitée de la dexaméthasone pour traiter les pathologies oculaires était jusqu'ici largement due à une incapacité à délivrer le produit actif au niveau du segment postérieur de l'œil et à une clairance intravitréenne trop rapide. En effet, la dexaméthasone présente une demi-vie intraoculaire courte, d'environ 3 heures, ce qui rend peu pratique son administration en intravitréen.

L'arrivée d'Ozurdex, implant intravitréen biodégradable (Système Novadur) à libération prolongée de dexaméthasone (700 µg) (fig. 2), a ouvert la voie à l'utilisation de la dexaméthasone pour traiter le segment postérieur de l'œil. Ozurdex est aujourd'hui le premier dispositif accordant l'AMM européenne à un corticoïde en thérapeutique ophtalmologique (Autorisation FDA en juin 2009 pour l'OM chronique après occlusion veineuse, AMM européenne obtenue en juillet 2010).

Cette courte demi-vie intraoculaire de la dexaméthasone est en fait aisément expliquée par l'hydrosolubilité élevée de cette dernière. La dexaméthasone est en effet de 3 à 5 fois plus soluble dans l'eau que l'acétonide de triamcinolone ou l'acétonide de fluocinolone. Cela permet à la dexaméthasone d'être administrée dans l'œil sans solvants ou alcool (de type alcool benzylique notamment), potentiellement rétinotoxiques. De plus, la dexaméthasone présenterait une plus faible toxicité oculaire *in vitro* sur des cellules de la rétine neurosensorielle et des cellules de l'épithélium pigmenté en culture *versus* l'acétonide de triamcinolone et l'acétonide de fluocinolone.

Enfin, la fluocinolone et la triamcinolone ont une affinité plus élevée pour le

réseau trabéculaire. Ainsi, la dexaméthasone se lie moins au réseau trabéculaire et par conséquent serait moins susceptible d'augmenter la pression intraoculaire.

Conclusion

Tous les OM, quelle que soit leur étiologie, sont dus en partie à de l'inflammation. Tous les corticoïdes ne sont pas équivalents, avec des actions différentes sur les cellules, une structure chimique différente qui influence directement le complexe tridimensionnel stéroïde-récepteur et une expression génomique et un transcriptome uniques.

La dexaméthasone est 5 fois plus puissante que la triamcinolone. Son caractère hydrosoluble lui permet d'être injectée sans conservateur et d'être potentiellement moins toxique pour les cellules rétinienne. Enfin, son affinité limitée au réseau trabéculaire explique pourquoi Ozurdex semble moins hypertonisant que la triamcinolone ou que la fluocinolone.

Bibliographie

- COSCAS G *et al.* Les œdèmes maculaires. Editeur Springer, 2011
- Royal College of Ophthalmologists. Retinal vein occlusion (RVO) interim guidelines. London Royal College of Ophthalmologists. February 2009.
- PIERAMICI DJ *et al.* *Ophthalmology*, 2008 ; 115 : e47-54.
- VINORES SA *et al.* *Histol Histopathol*, 1997 ; 12 : 99-109.
- RAMCHANDRAN RS *et al.* Chapter 10. In : Medical Retina. Springer Berlin Heidelberg, 2007.
- NEHME A, EDELMAN J *et al.* *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008 ; 49 : 2030-2038.
- BECKER B *et al.* *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1964 ; 3 : 492-497.
- KWAK HW, D'AMICO DJ *et al.* *Arch Ophthalmol*, 1992 ; 110 : 259-266
- KUPPERMANN BD *et al.* World Ophthalmology Congress, 2008. Abstract 6860.
- JAFFE GJ *et al.* *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000 ; 41 : 3569-3575.

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