

OPHTALMOLOGIQUES

LUMIGAN® 0,1 mg/ml
Bimatoprost 0,1 mg/ml, collyre en solution

En première intention chez vos patients
nouvellement diagnostiqués

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

Chez vos patients non contrôlés
par une monothérapie



BIMATOPROST



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

ALLERGAN
Ophtalmologie

Remb. Séc. Soc. 65% Agréé Collect.

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

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

Références :

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



8^{es} JIFRO 29-30/01/2015 Versailles Palais des Congrès

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

LUMIGAN 0,1 mg/ml, collyre en solution: COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:

Un millilitre de solution contient 0,1 mg de bimatoprost. **Excipients:** chlorure de sodium, phosphate disodique heptahydraté, acide citrique monohydraté, acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau purifiée. **Excipient à effet notoire:** un millilitre de solution contient 0,2 mg de chlorure de benzalkonium. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Collyre en solution. Solution incolore. **DONNÉES CLINIQUES: INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire (en monothérapie ou en association aux bêta-bloquants). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie: La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteints une fois par jour, administrée le soir. La dose ne doit pas dépasser une instillation par jour, un usage plus fréquent pouvant diminuer l'efficacité sur la baisse de pression intraoculaire. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de LUMIGAN chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. **Patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale:** LUMIGAN n'a pas été étudié chez les malades atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère. En conséquence, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients. Chez les patients ayant un antécédent de maladie hépatique bénigne ou des taux de base anormaux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou de bilirubine, aucun effet délétère sur la fonction hépatique n'a été observé avec le collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost sur 24 mois. **Mode d'administration:** En cas d'utilisation concomitante de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, un intervalle d'au moins 5 minutes doit être respecté entre les administrations de chacun d'entre eux.

CONTRE-INDICATIONS: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition Qualitative et Quantitative. LUMIGAN 0,1 mg/ml est contre-indiqué chez les patients ayant présenté précédemment des effets indésirables suspects d'être liés au chlorure de benzalkonium ayant conduit à une interruption de traitement. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI: Oculaires:** Avant le début du traitement, les patients doivent être informés que LUMIGAN est susceptible d'entraîner une croissance des cils, un assombrissement de la peau de la paupière et une augmentation de la pigmentation de l'iris, comme cela a pu être observé au cours des études chez les patients traités par LUMIGAN. Certains de ces changements peuvent être définitifs et peuvent entraîner des différences d'apparence entre les yeux si un seul œil est traité. L'augmentation de la pigmentation de l'iris sera probablement permanente. La modification de la pigmentation est due à une augmentation de la teneur en mélanine dans les mélanocytes plutôt qu'à un nombre accru de mélanocytes. Les effets à long terme de l'augmentation de la pigmentation de l'iris ne sont pas connus. Les modifications de la couleur de l'iris observées avec l'administration ophtalmique de bimatoprost peuvent ne pas être visibles avant plusieurs mois ou plusieurs années. Habituellement, la pigmentation brune autour des pupilles s'étend de manière concentrique vers la périphérie de l'iris, et la totalité ou une partie de l'iris prend une couleur brunâtre. Le traitement paraît ne pas affecter les naevi et les éphélides de l'iris. L'incidence de l'hyperpigmentation de l'iris après 12 mois de traitement par bimatoprost 0,1 mg/ml en collyre était de 0,5 %. Avec le bimatoprost 0,3 mg/ml en collyre, l'incidence qui était de 1,5 % à 12 mois (voir rubrique Effets Indésirables, Tableau 2) n'a pas augmenté pendant les 3 années de traitement. On a constaté que la pigmentation des tissus périorbitaux était réversible chez certains patients. Des cas d'œdème maculaire cystoïde ont été rapportés peu fréquemment ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) après traitement par le collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost. En conséquence, LUMIGAN doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un facteur de risque connu d'œdème maculaire (par exemple: patients aphaques, pseudophaques avec rupture capsulaire postérieure). De rares cas de réactivation d'anciens infiltrats cornéens ou d'anciennes infections oculaires ont été spontanément rapportés avec le collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost. LUMIGAN doit être utilisé avec précaution par les patients ayant des antécédents d'infections oculaires virales importantes (par exemple: *herpès simplex*) ou d'uvéïte/iritis. LUMIGAN n'a pas été étudié chez les patients présentant une inflammation oculaire, un glaucome néovasculaire et inflammatoire, un glaucome à angle fermé, un glaucome congénital ou un glaucome à angle étroit. **Cutanées:** Une augmentation de la pilosité peut survenir aux endroits de contacts répétés de la solution LUMIGAN avec la peau. Il est donc important d'appliquer LUMIGAN selon les instructions et d'éviter qu'il ne coule sur la joue ou d'autres endroits de la peau. **Respiratoires:** LUMIGAN n'a pas été étudié chez les malades souffrant d'insuffisance respiratoire. Bien que les données disponibles chez les patients présentant des antécédents d'asthme ou de BPCO soient limitées, des cas d'exacerbation de l'asthme, de la dyspnée et de la BPCO, ainsi que la survenue de crises d'asthme, ont été rapportés depuis la mise sur le marché. La fréquence de ces symptômes est indéterminée. Les patients atteints de BPCO, asthmatiques ou dont la fonction respiratoire est altérée en raison d'autres affections doivent être traités avec précaution. **Cardiovasculaires:** LUMIGAN n'a pas été étudié chez les patients présentant un bloc cardiaque plus sévère qu'un bloc de premier degré ou une insuffisance cardiaque congestive non contrôlée. Il y a eu un nombre limité de rapports spontanés de cas de bradycardie ou d'hypotension lors de l'utilisation du collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost. LUMIGAN doit être utilisé avec précaution par les patients présentant des prédispositions à un rythme cardiaque lent ou à une pression artérielle basse. **Informations complémentaires:** Dans des études portant sur le bimatoprost 0,3 mg/ml chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire, il a été montré qu'une exposition plus fréquente de l'œil au bimatoprost (c'est-à-dire à plus d'une dose par jour) peut diminuer l'effet de réduction de la pression intraoculaire (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). Les patients chez qui LUMIGAN est associé avec d'autres analogues des prostaglandines doivent de ce fait être suivis afin de surveiller l'évolution de leur pression intraoculaire. LUMIGAN 0,1 mg/ml contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium (200 ppm), qui peut être absorbé par les lentilles de contact souples. Le chlorure de benzalkonium peut entraîner des irritations oculaires et une coloration des lentilles de contact. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation et peuvent être remises 15 minutes après l'administration. Le chlorure de benzalkonium, communément utilisé comme conservateur dans les produits ophtalmiques, peut être à l'origine de kératites ponctuées superficielles et/ou d'une kératopathie ulcéraire toxique. Comme LUMIGAN 0,1 mg/ml contient 200 ppm de chlorure de benzalkonium (quatre fois la concentration du collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost), il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une sécheresse oculaire, chez les patients présentant une atteinte cornéenne et/ou chez les patients prenant plusieurs collyres contenant du chlorure de benzalkonium. En outre, une surveillance est nécessaire lors d'une utilisation prolongée chez ces patients. Des kératites bactériennes associées à l'utilisation de conditionnements multidoses de produits ophtalmiques topiques ont été signalées. Ces conditionnements avides ont été accidentellement contaminés par les patients, qui, dans la plupart des cas, présentaient une pathologie oculaire sous-jacente. Chez les patients qui présentent une atteinte de la surface épithéliale oculaire, le risque de développer une kératite bactérienne est plus élevé. Les patients doivent recevoir des instructions afin d'éviter que l'embout du flacon n'entre en contact avec l'œil ou les structures avoisinantes, pour éviter une lésion de l'œil ou une contamination de la solution. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION:** Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Aucune interaction n'est attendue chez l'Homme, car les concentrations systémiques de bimatoprost sont extrêmement faibles (moins de 0,2 ng/ml) après administration par voie ophtalmique du collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost. Le bimatoprost est transformé par différentes voies métaboliques mais aucun effet sur les enzymes impliqués dans le métabolisme hépatique n'a été observé dans les études précliniques. Dans les études cliniques, le collyre en solution contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost a été utilisé simultanément avec plusieurs bêta-bloquants à usage ophtalmique sans mise en évidence d'interactions. En dehors des bêta-bloquants à usage local, l'association de LUMIGAN avec

d'autres agents antiglaucmateux n'a pas été étudiée dans le traitement du glaucome. L'effet de réduction de la pression intraoculaire exercé par les analogues des prostaglandines (par exemple LUMIGAN) risque d'être moindre s'ils sont utilisés avec d'autres analogues des prostaglandines chez les patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** Grossesse: Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation du bimatoprost chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses materno-toxiques élevées (voir rubrique Données de sécurité précliniques). LUMIGAN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. **Allaitement:** On ne sait pas si le bimatoprost est excrété dans le lait maternel. Des essais sur des animaux ont mis en évidence un passage du bimatoprost dans le lait. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter le traitement par LUMIGAN doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère. **Fertilité:** Il n'existe pas de données sur les effets du bimatoprost sur la fertilité humaine. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** LUMIGAN a une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme tout traitement ophtalmique, si une vision trouble transitoire se produit après l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire ou d'utiliser des machines. **EFFETS INDESIRABLES:** Dans l'étude clinique de Phase III menée sur douze mois, environ 38 % des patients traités par LUMIGAN 0,1 mg/ml ont eu des effets indésirables. L'effet indésirable le plus fréquent était l'hyperhémie conjonctivale survenant chez 29 % des patients; la plupart du temps, l'hyperhémie était minime à légère et de nature non-inflammatoire. Environ 4 % des patients ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables décrits ci-dessous ont été rapportés pendant les essais cliniques sur LUMIGAN 0,1 mg/ml, collyre en solution ou après sa commercialisation. La plupart étaient oculaires, d'intensité légère et aucun n'était grave. Les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rares ($< 1/10\ 000$); de fréquence indéterminée (qui ne peuvent pas être évalués sur la base des données disponibles) sont classés ci-après conformément aux classes de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Affections du système nerveux:** peu fréquent: céphalées. **Affections oculaires:** très fréquents: hyperhémie conjonctivale; fréquent: Kératite ponctuée superficielle, irritation oculaire, prurit oculaire, croissance des cils, douleur oculaire, érythème de la paupière, prurit de la paupière; peu fréquent: asthénopie, troubles de la vision, troubles conjonctivaux, œdème conjonctival, hyperpigmentation de l'iris, madarose, œdème de la paupière. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** fréquence indéterminée: asthme, exacerbation de l'asthme, exacerbation de la BPCO et dyspnée. **Affections gastro-intestinales:** peu fréquent: nausées. **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés:** fréquent: hyperpigmentation de la peau, hypertrichose; peu fréquent: sécheresse cutanée, croûtes au bord de la paupière, prurit. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** fréquent: irritation du site d'instillation. Dans les études cliniques, plus de 1 800 patients ont été traités par LUMIGAN 0,3 mg/ml. En regroupant les données des études cliniques de phase III de LUMIGAN 0,3 mg/ml en monothérapie ou en association, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient: • croissance des cils jusqu'à 45 % la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 7 % à 2 ans et 2 % à 3 ans, • hyperhémie conjonctivale (la plupart du temps minime à légère et considérée comme étant de nature non-inflammatoire) jusqu'à 44 % des patients la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 13 % à 2 ans et 12 % à 3 ans, • prurit oculaire jusqu'à 14 % des patients la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 3 % à 2 ans et 0 % à 3 ans. Moins de 9 % des patients ont dû arrêter le traitement en raison d'un événement indésirable la première année, avec une incidence d'arrêts supplémentaires de 3 % la deuxième et la troisième année. D'autres effets indésirables rapportés avec LUMIGAN 0,3 mg/ml sont présentés au tableau 2. Ce tableau comprend aussi des effets indésirables survenus avec les deux formulations mais avec des fréquences différentes. La plupart de ces effets sont oculaires, légers à modérés, et aucun n'a été grave: pour chaque fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Affections du système nerveux:** fréquent: céphalées; peu fréquent: sensations de vertige. **Affections oculaires:** très fréquents: prurit oculaire, croissance des cils; fréquent: érosion de la cornée, brûlure oculaire, conjonctivite allergique, blépharite, baisse de l'acuité visuelle, asthénopie, œdème conjonctival, sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, douleur oculaire, photophobie, larmoiements, écoulement oculaire, trouble visuel/vision trouble, augmentation de la pigmentation de l'iris, assombrissement des cils; peu fréquent: hémorragie rétinienne, uvéite, œdème maculaire cystoïde, iritis, blépharospasme, rétraction de la paupière, érythème périorbitaire; indéterminée: endophtalmie. **Affections vasculaires:** fréquent: hypertension. **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés:** peu fréquent: hirsutisme. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** peu fréquent: asthénie. **Investigations:** fréquent: anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique. **Effets indésirables rapportés avec les collyres contenant du phosphate:** Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez certains patients présentant des altérations significatives de la cornée. **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: www.anms.sante.fr). **SURDOSAGE:** Aucun cas de surdosage n'a été rapporté: ces incidents ont peu de chance de se produire lors d'une instillation oculaire. En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être mis en place. Si LUMIGAN est ingéré accidentellement, les informations suivantes peuvent être utiles: dans les études par voie orale de deux semaines menées chez des rats et des souris, des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'ont entraîné aucune toxicité. Cette dose exprimée en mg/m² est 210 fois supérieure à la dose correspondant à l'ingestion accidentelle d'un flacon de LUMIGAN 0,1 mg/ml, collyre en solution par un enfant de 10 kg. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES: PROPRIÉTÉS PHARMACO-DYNAMIQUES:** Classe pharmacothérapeutique: produits ophtalmiques, analogues à la prostaglandine, code ATC: S01EE03. Mécanisme d'action: le bimatoprost réduit la pression intraoculaire chez l'Homme en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le trabeculum et en améliorant l'écoulement uvéo-scléral. La réduction de la pression intraoculaire commence environ 4 heures après la première administration et l'effet maximum est obtenu en 8 à 12 heures environ. L'action persiste pendant au moins 24 heures. Le bimatoprost est un agent hypotenseur oculaire puissant. C'est un prostamide synthétique, structurellement apparenté à la prostaglandine F₂ (PGF₂) qui n'agit pas par l'intermédiaire de récepteurs aux prostaglandines connus. Le bimatoprost reproduit de façon sélective les effets de nouvelles substances biosynthétiques récemment découvertes et appelées prostamides. Cependant, la structure des récepteurs aux prostamides n'a pas encore été identifiée. Dans l'étude pivot de 12 mois menée avec LUMIGAN 0,1 mg/ml en collyre chez l'adulte, les valeurs moyennes de la PIO diurne, mesurées à chaque visite pendant les 12 mois, n'ont pas varié de plus de 1,1 mmHg au cours de la journée et n'ont jamais dépassé 17,7 mmHg. LUMIGAN 0,1 mg/ml contient du chlorure de benzalkonium à une concentration de 200 ppm. Il existe peu de données disponibles sur l'utilisation de LUMIGAN chez les patients présentant un glaucome pseudo-exfoliatif et un glaucome pigmentaire à angle ouvert, ainsi que chez les patients présentant un glaucome chronique à angle fermé ayant subi une iridotomie. Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la fréquence cardiaque et sur la pression artérielle dans les études cliniques. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de LUMIGAN chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINETIQUES: Absorption:** Le

bimatoprost pénètre bien dans la cornée et la sclère humaine in vitro. Après administration par voie ophtalmique chez l'adulte, l'exposition systémique au bimatoprost est très faible. Aucune accumulation n'est observée après administration répétée. Après administration pendant deux semaines, d'une goutte par jour de bimatoprost 0,3 mg/ml dans les deux yeux, le pic plasmatique est obtenu 10 minutes après la dernière instillation. Les concentrations plasmatiques circulantes deviennent inférieures à la limite de détection (0,025 ng/ml) au bout de 1h 30 environ. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{0-24h} (Aire Sous Courbe) étaient comparables au 7^{ème} jour et au 14^{ème} jour (environ 0,08 ng/ml et 0,09 ng•h/ml) indiquant qu'une concentration stable de bimatoprost est atteinte au bout de la première semaine de traitement. **Distribution:** Le bimatoprost diffuse modérément vers le compartiment extra-vasculaire. Chez l'Homme, le volume de distribution systémique à l'état d'équilibre est de 0,67 l/kg. Au niveau sanguin, le bimatoprost est retrouvé principalement dans le plasma sous forme liée aux protéines circulantes (environ 88 %). **Biotransformation:** Au niveau plasmatique, le bimatoprost est faiblement métabolisé. La forme inchangée représente l'entité circulante majoritaire. Le bimatoprost subit une métabolisation par voie oxydative (N déséthylation et glucuronidation) aboutissant à la formation de divers métabolites. **Élimination:** Le bimatoprost est principalement éliminé par excrétion rénale. Jusqu'à 67 % d'une dose administrée en intraveineuse à des volontaires sains est éliminée dans l'urine et 25 % est excrétée dans les fèces. La demi-vie d'élimination déterminée après administration intraveineuse est d'environ 45 minutes; la clairance sanguine totale est de 1,5 l/h/kg. **Caractéristiques chez les patients âgés:** Lors de l'administration au rythme de 2 instillations par jour de collyre en solution contenant du bimatoprost à 0,3 mg/ml, l'exposition systémique au bimatoprost observée chez le sujet âgé de plus de 65 ans (ASC_{0-24h} : 0,0634 ng•h/ml) est nettement supérieure à celle observée chez l'adulte jeune (ASC_{0-24h} : 0,0218 ng•h/ml). Toutefois, en raison du faible passage systémique par voie oculaire, cette exposition systémique au bimatoprost reste faible dans les deux groupes et donc sans conséquence clinique. Compte tenu de l'absence d'accumulation du bimatoprost dans le sang, le profil de sécurité serait comparable chez les patients âgés et les patients jeunes. **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUES:** Les effets observés chez l'animal à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale chez l'Homme n'ont que peu de signification clinique. Chez le singe, l'administration quotidienne par voie ophtalmique de bimatoprost à des concentrations \geq 0,3 mg/ml pendant un an a entraîné une augmentation de la pigmentation de l'iris et des modifications péri-oculaires réversibles, dose-dépendantes, caractérisées par une prééminence des culs-de-sac supérieurs ou inférieurs et un élargissement de la fente palpébrale. Le processus d'augmentation de la pigmentation de l'iris est dû à une grande stimulation de la production de mélanine dans les mélanocytes et non à une augmentation du nombre de mélanocytes. Il n'a pas été observé de modification fonctionnelle ou microscopique liée à ces effets périoculaires. Le mécanisme à l'origine de ces effets périoculaires est inconnu. Le bimatoprost ne s'est pas révélé mutagène ou cancérigène dans les études *in vitro* et *in vivo*. Le bimatoprost n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des rats pour des doses allant jusqu'à 0,6 mg/kg/jour (au moins 103 fois supérieures à l'exposition humaine). Dans des études portant sur le développement de l'embryon et du fœtus chez des souris et des rates gravides, on a observé des avortements, mais pas d'effets sur le développement, à des doses au moins 860 ou 1700 fois supérieures aux doses administrées chez l'Homme. Ces doses représentaient, respectivement chez la souris et chez la rate, une exposition systémique au moins 33 fois ou 97 fois supérieure à l'exposition chez l'Homme. Dans des études périnatales ou postnatales chez les rats, la toxicité maternelle a entraîné une diminution du temps de gestation, une mort fœtale et une diminution du poids chez les petits de femelles ayant reçu une dose \geq 0,3 mg/kg/jour (au moins 41 fois supérieure à l'exposition humaine). Les fonctions neuro-comportementales des petits n'ont pas été affectées. **DONNÉES PHARMACÉUTIQUES:** **DURÉE DE CONSERVATION:** 2 ans, 4 semaines après la première ouverture. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION:** Flacons blancs opaques en polyéthylène de basse densité avec bouchon à vis en polystyrène. Chaque flacon a un volume de remplissage de 3 ml. Boîte de 1. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION:** Pas d'exigences particulières pour l'élimination. **DONNÉES ADMINISTRATIVES:** EU/1/02/205/003 - CIP n° 34009 3598529 3 (3 ml en flacon blanc opaque (PE)). Prix Public TTC: 18,35€ - Boîte de 1 flacon. CTJ = 0,61 €. **Agréé aux collectivités - Remboursé. Sécurité Sociale. 65 %**. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** 7 janvier 2010. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** Décembre 2013. LUM10.1C01_14. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** ALLERGAN PHARMACEUTICALS IRELAND Castlebar Road - Wespert - Co. Mayo - Irlande. **REPRÉSENTANT LOCAL:** ALLERGAN FRANCE - 12, place de la Défense - 92400 COURBEVOIE - Tél. : 01 49 07 83 00.

Des informations détaillées sur ce produit sont disponibles sur le site de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) : <http://www.ema.europa.eu>

GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Un ml de solution contient 0,3 mg de bimatoprost et 5 mg de timolol (sous la forme de 6,8 mg de maléate de timolol). Excipients: chaque ml de solution contient 0,05 mg de chlorure de benzalkonium. Chlorure de sodium, phosphate disodique heptahydraté, acide citrique monohydraté, acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau purifiée. **FORME PHARMACÉUTIQUE:** Collyre en solution. Solution incolore à légèrement jaune. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêta-bloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie: Posologie recommandée chez les adultes (y compris les sujets âgés): La posologie recommandée est d'une goutte de GANFORT dans l'œil ou les yeux atteint(s) une fois par jour, soit le matin, soit le soir. Elle doit être administrée chaque jour à la même heure. Les données de la littérature sur GANFORT suggèrent qu'une administration le soir peut être plus efficace qu'une administration le matin sur la baisse de la PIO. Cependant, le choix d'administrer GANFORT le matin ou le soir devra être fondé sur le meilleur potentiel d'observance (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). Si une dose est omise, il convient d'administrer la dose suivante comme prévu. La posologie ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil ou les yeux atteint(s). **Insuffisance rénale ou hépatique:** GANFORT n'a pas été étudié chez les malades atteints d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale. En conséquence, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de GANFORT chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** En cas d'administration concomitante de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, chacun doit être administré à un intervalle d'au moins 5 minutes. Pratiquer une occlusion nasolacrymale ou fermer les paupières pendant 2 minutes permet de réduire l'absorption systémique. Cette pratique vise à minimiser les effets secondaires systémiques et à favoriser l'action locale du collyre. **CONTRE-INDICATIONS:** • Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition Qualitative et Quantitative. • Hyperactivité bronchique, incluant asthme bronchique ou antécédent d'asthme bronchique et bronchopneumopathie obstructive chronique grave. • Bradycardie sinusale, syndrome de dysfonctionnement sinusal, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, non contrôlé par pacemaker. Insuffisance cardiaque manifeste, choc cardiogénique. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI:** Comme pour d'autres médicaments ophtalmiques à usage local, les substances actives (timolol/bimatoprost) contenues dans GANFORT peuvent passer dans la circulation générale. Aucune augmentation de l'absorption systémique de chaque principe actif n'a été observée. En raison de la présence d'un composant bêta-adrénergique, le timolol, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et d'autres

effets indésirables, similaires à ceux rapportés avec les bêta-bloquants par voie générale, sont susceptibles de se produire. Les effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique topique sont plus faibles qu'après une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique Posologie et mode d'administration. **Troubles cardiaques:** Les patients souffrant de maladies cardiovasculaires (par ex. maladie coronarienne, angor de Prinzmetal ou insuffisance cardiaque) et sous traitement hypotenseur par des bêta-bloquants doivent être évalués de manière approfondie, et un traitement par d'autres substances actives doit être envisagé. Les patients atteints de maladies cardiovasculaires doivent être surveillés afin de dépister tout signe d'altération de leur maladie et d'effets indésirables. En raison de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêta-bloquants doivent être administrés avec précaution aux patients atteints de bloc cardiaque du premier degré. **Troubles vasculaires:** Il convient de traiter avec prudence les patients atteints de troubles/perturbations sévères de la circulation périphérique (i.e. les formes sévères de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud). **Troubles respiratoires:** Des réactions respiratoires, dont des décès dus à un bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées après l'administration de certains bêta-bloquants ophtalmiques. GANFORT doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère/modérée et uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel. **Hypoglycémie/diabète:** Les inhibiteurs bêta-adrénergiques doivent être administrés avec prudence chez les patients ayant une tendance à l'hypoglycémie spontanée et chez les patients atteints de diabète instable, car les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë. Les bêta-bloquants risquent également de masquer les signes d'hyperthyroïdie. **Maladies de la cornée:** Les bêta-bloquants ophtalmiques peuvent provoquer une sécheresse oculaire. Les patients atteints de maladies de la cornée doivent être traités avec prudence. **Autres agents bêta-bloquants:** L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus du blocage bêta-adrénergique systémique peuvent être potentialisés lorsque le timolol est administré à des patients recevant déjà un agent bêta-bloquant systémique. La réponse de ces patients doit être étroitement surveillée. L'utilisation de deux bêta-bloquants à usage topique n'est pas recommandée (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **Réactions anaphylactiques:** Durant un traitement par des bêta-bloquants, les patients qui ont des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique grave à divers allergènes peuvent se montrer plus sensibles aux expositions répétées à ces allergènes ou réfractaires aux doses usuelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques. **Décollement de la choroïde:** Un décollement de la choroïde a été rapporté après administration d'un traitement visant à réduire la sécrétion d'humeur aqueuse (par ex. timolol, acétazolamide), suite à une intervention chirurgicale de filtration. **Anesthésie chirurgicale:** Les préparations ophtalmologiques de bêta-bloquants peuvent bloquer les effets bêta-agonistes systémiques de l'adrénaline, par exemple. L'anesthésiste doit être informé que le patient suit un traitement par timolol. **Hépatiques:** Chez des patients qui avaient avant traitement un antécédent de maladie hépatique modérée ou des taux anormaux d'alanine-aminotransférase (ALAT), aspartate-aminotransférase (ASAT) et/ou bilirubine, aucun effet secondaire sur la fonction hépatique n'a été rapporté au cours d'un traitement de 24 mois par le bimatoprost. Le timolol par voie oculaire n'est associé à aucun effet indésirable connu sur la fonction hépatique. **Oculaires:** Avant le début du traitement, les patients doivent être informés de la possibilité d'une croissance des cils, d'un assombrissement de la peau de la paupière ou de la peau périoculaire et d'une augmentation de la pigmentation brune de l'iris, comme cela a été observé au cours des études chez les patients traités par le bimatoprost et GANFORT. L'augmentation de la pigmentation de l'iris sera probablement définitive. Elle peut entraîner des différences d'apparence entre les yeux si un seul œil est traité. Le changement de pigmentation de l'iris peut être permanent à l'arrêt du traitement par GANFORT. Au bout de 12 mois de traitement par GANFORT, l'incidence du changement de pigmentation de l'iris a été de 0,2 %. Après un traitement de 12 mois par un collyre contenant du bimatoprost seulement, l'incidence a été de 1,5 % et n'a pas augmenté pendant les 3 années de traitement. Le changement de pigmentation est dû à une augmentation de la teneur en mélanine dans les mélanocytes plutôt qu'à une augmentation du nombre de mélanocytes. On ne connaît pas les effets à long terme d'une augmentation de la pigmentation de l'iris. Les changements de couleur de l'iris que l'on observe avec l'administration ophtalmique de bimatoprost peuvent passer inaperçus pendant plusieurs mois ou plusieurs années. Ni les naevi ni les éphélides de l'iris ne paraissent affectés par le traitement. Chez certains patients, la pigmentation des tissus périorbitaires a été signalée comme étant réversible. Des cas d'œdème maculaire, incluant des cas d'œdème maculaire cystoïde, cystoïde ont été rapportés avec GANFORT. Par conséquent, GANFORT doit être utilisé avec prudence chez les patients aphages, chez les patients pseudophages avec rupture capsulaire postérieure et chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire (par ex. chirurgie intraoculaire, occlusions des veines de la rétine, maladie oculaire inflammatoire et rétinopathie diabétique). GANFORT doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une inflammation intraoculaire active (par ex. uvéite) car l'inflammation peut être exacerbée. **Peau:** La croissance pileuse peut être augmentée dans les zones où la solution de GANFORT entre en contact avec la surface de la peau de manière répétée. Il est donc important d'appliquer GANFORT en suivant les consignes et d'éviter un écoulement le long de la joue ou sur d'autres zones cutanées. **Excipients:** GANFORT contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut entraîner une irritation oculaire. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation. Elles peuvent être remises au minimum 15 minutes après l'administration. Le chlorure de benzalkonium est connu pour décolorer les lentilles de contact souples. Il faut donc éviter tout contact entre le produit et les lentilles de contact souples. Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium peut causer une kératite ponctuée superficielle et/ou une kératopathie ulcéraire toxique. Une surveillance est nécessaire en cas de traitement répété ou prolongé par GANFORT chez les patients présentant une sécheresse oculaire ou une atteinte cornéenne. **Autres affections:** GANFORT n'a pas été étudié chez les patients présentant un œil inflammatoire, un glaucome néovasculaire, inflammatoire à angle étroit ou à angle fermé ou congénital. Des études portant sur bimatoprost 0,3 mg/l chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire ont montré que l'administration de plus d'une dose quotidienne de bimatoprost dans l'œil peut avoir pour résultat une baisse moins importante de la PIO. Les patients qui utilisent GANFORT avec d'autres analogues des prostaglandines doivent être surveillés pour détecter des modifications de leur pression intraoculaire. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION:** Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée avec l'association fixe bimatoprost/timolol. Des effets additifs ayant pour conséquence une hypotension et/ou une bradycardie marquée peuvent se produire quand une solution ophtalmique contenant des bêta-bloquants est administrée en association avec des inhibiteurs calciques oraux, la guanéthidine, des bêta-bloquants adrénergiques, des parasymphatomimétiques, des antiarythmiques (dont l'amiodarone) et des glucosides digitaliques. Une potentialisation du blocage bêta-adrénergique systémique (par ex., réduction de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapportée au cours d'un traitement associant un inhibiteur du CYP2D6 (par ex., quinidine, fluoxétine, paroxétine) et le timolol. Des mydriases dues à l'utilisation concomitante de bêta-bloquants ophtalmiques et d'adrénaline (épinéphrine) ont été rapportées occasionnellement. **FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** Grossesse: Il n'existe aucune donnée pertinente concernant l'utilisation de l'association fixe bimatoprost/timolol chez la femme enceinte. GANFORT ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique Posologie et mode d'administration. **Bimatoprost:** Il n'existe pas de données cliniques pertinentes sur l'utilisation chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à de fortes doses materno-toxiques (voir rubrique Données de sécurité préclinique). **Timolol:** Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence de signe de malformation fœtale, mais ont montré un

risque de retard de croissance intra-utérin après une exposition à des bêta-bloquants par voie orale. De plus, des signes et symptômes évocateurs d'un blocage bêta-adrénérique (par ex. bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né quand un traitement par des bêta-bloquants était administré avant l'accouchement. Si GANFORT est administré avant l'accouchement, le nouveau-né doit être étroitement surveillé durant les premiers jours de sa vie. Les études menées avec le timolol chez l'animal ont mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction à des doses significativement supérieures à celles qui sont utilisées dans la pratique clinique (voir rubrique Données de sécurité préclinique).

Allaitement: Timolol: Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques du timolol en collyre, il est peu probable que des quantités suffisamment importantes soient présentes dans le lait maternel pour provoquer des symptômes cliniques de blocage bêta-adrénérique chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique Posologie et mode d'administration. **Bimatoprost:** Le passage du bimatoprost dans le lait maternel humain n'est pas connu, mais le bimatoprost est excrété dans le lait de rates allaitantes. Il est donc recommandé de ne pas utiliser GANFORT chez la femme allaitante. **Fertilité:** Il n'existe aucune donnée sur les effets de GANFORT sur la fertilité humaine. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** GANFORT a une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme tout traitement ophtalmique, si une vision trouble transitoire se produit après l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire ou d'utiliser des machines.

EFFETS INDÉSIRABLES: GANFORT: *Résumé du profil de sécurité:* Les effets indésirables observés dans les études cliniques utilisant GANFORT ont été limités à ceux rapportés antérieurement pour chacune des substances actives, bimatoprost et timolol, prises séparément. Aucun autre effet indésirable spécifique à GANFORT n'a été observé dans les études cliniques. La plupart des effets indésirables observés dans les études cliniques utilisant GANFORT ont été oculaires et d'intensité modérée, et aucun n'a été qualifié de grave. D'après les données cliniques obtenues sur 12 mois, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est une hyperhémie conjonctivale (généralement minime à modérée et considérée comme non inflammatoire), qui s'est produite chez 26 % environ des patients et a conduit à un arrêt du traitement chez 1,5 % des patients. *Liste des effets indésirables:* Les effets indésirables qui suivent ont été rapportés avec GANFORT (dans chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité). La fréquence des effets indésirables possibles présentés ci-dessous est définie à l'aide de la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections du système nerveux:** Fréquents: céphalées, vertiges. **Affections oculaires:** Très fréquent: hyperhémie conjonctivale; Fréquents: kératite ponctuée superficielle, érosion de la cornée, sensation de brûlure, prurit oculaire, sensation de picotements dans l'œil, sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, érythème de la paupière, douleur oculaire, photophobie, écoulement oculaire, troubles visuels, prurit de la paupière, baisse de l'acuité visuelle, blépharite, œdème de la paupière, irritation oculaire, épiphora, croissance des cils; Peu fréquents: iritis, œdème conjonctival, douleur de la paupière, asthénopie, trichiasis, hyperpigmentation de l'iris, approfondissement de l'iris, approfondissement du sillon palpébral, rétraction de la paupière; *Fréquence indéterminée:* œdème maculaire cystoïde. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Fréquent: rhinite; Peu fréquent: dyspnée; *Fréquence indéterminée:* bronchospasme (surtout chez les patients présentant une maladie bronchospastique préexistante). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Fréquent: pigmentation palpébrale, hirsutisme, hyperpigmentation cutanée périoculaire. D'autres effets indésirables ont été rapportés avec l'une des deux substances actives (bimatoprost ou timolol), et sont donc susceptibles d'être observés avec GANFORT: **Bimatoprost:** **Affections oculaires:** conjonctivite allergique, assombrissement des cils, blépharospasme, hémorragie rétinienne, uvète, érythème périorbitaire, vision trouble. **Affections vasculaires:** hypertension. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** asthénie. **Affections gastro-intestinales:** nausée. **Investigations:** anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique. **Timolol:** Comme c'est le cas avec d'autres produits ophtalmiques à usage local, GANFORT (bimatoprost/timolol) peut passer dans la circulation systémique. L'absorption de timolol peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêta-bloquants systémiques. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique locale est plus faible qu'après une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique Posologie et mode d'administration. Liste des effets indésirables potentiels qui ont été observés avec les bêta-bloquants ophtalmiques et qui peuvent éventuellement aussi se produire avec GANFORT: **Affections du système immunitaire:** réactions allergiques systémiques incluant angioedème, urticaire, éruption cutanée localisée et généralisée, prurit, anaphylaxie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** hypoglycémie. **Affections psychiatriques:** insomnie, dépression, cauchemars, perte de mémoire. **Affections du système nerveux:** syncope, accident cérébrovasculaire, aggravation des signes et symptômes de myasthénie grave, paresthésie, ischémie cérébrale. **Affections oculaires:** baisse de la sensibilité cornéenne, diplopie, ptosis, décollement de la choroïde après chirurgie filtrante (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), kératite, vision trouble. **Affections cardiaques:** bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque, arythmies, bradycardie, défaillance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, douleurs thoraciques, palpitations, œdème. **Affections vasculaires:** hypotension, phénomène de Raynaud, refroidissement des mains et des pieds. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** toux. **Affections gastro-intestinales:** dysgueusie, nausées, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleurs abdominales, vomissements. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** alopecie, éruption psoriasiforme ou aggravation du psoriasis, éruption cutanée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** myalgie. **Affections des organes de reproduction et du sein:** dysfonctionnements sexuels, baisse de la libido. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** asthénie/fatigue. **Effets indésirables rapportés avec les collyres contenant du phosphate:** Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez certains patients présentant des altérations significatives de la cornée. **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: www.ansm.sante.fr). **SURDOSAGE:** Un surdosage topique de GANFORT a peu de chance de se produire ou d'être associé à une toxicité. **Bimatoprost:** Si GANFORT est ingéré accidentellement, les informations suivantes peuvent être utiles: dans les études par voie orale de deux semaines menées chez des rats et des souris, des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'ont entraîné aucune toxicité. Cette dose exprimée en mg/m² est au moins 70 fois supérieure à la dose correspondant à l'ingestion accidentelle d'un flacon de GANFORT par un enfant de 10 kg. **Timolol:** Les symptômes d'un surdosage systémique par le timolol incluent: bradycardie, hypotension, bronchospasme, céphalées, vertiges, difficultés respiratoires et arrêt cardiaque. Une étude chez des patients présentant une insuffisance rénale a indiqué que le timolol n'est pas éliminé facilement par dialyse. En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien, doit être mis en place. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES:** Classe pharmacothérapeutique: Préparation ophtalmologique - agents bêta-bloquants - code ATC: S01ED51. **Mécanisme d'action:** GANFORT contient deux substances actives: le bimatoprost et le timolol. Ces deux composants réduisent la pression intraoculaire (PIO) élevée par des mécanismes d'action complémentaires, et leur effet combiné résulte en une baisse additionnelle de la PIO par comparaison à celle induite par

l'un ou l'autre composé en monothérapie. GANFORT a un délai d'action rapide. Le bimatoprost est une substance active hypotensive oculaire puissante. C'est un prostamide synthétique, structurellement apparenté à la prostaglandine F_{2α} (PGF_{2α}) qui agit pas par l'intermédiaire de récepteurs aux prostaglandines connus. Le bimatoprost reproduit de façon sélective les effets de nouvelles substances biosynthétiques récemment découvertes et appelées prostamides. Cependant, la structure des récepteurs aux prostamides n'a pas encore été identifiée. Le bimatoprost réduit la pression intraoculaire chez l'homme en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le trabeculum et en améliorant l'écoulement uvéo-scléral. Le timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta₁- et bêta₂-adrénériques qui n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque significative, ni d'action dépressive directe sur le myocarde ou d'effet anesthésique local (activité stabilisatrice des membranes). Le timolol abaisse la PIO en réduisant la formation d'humeur aqueuse. Son mécanisme d'action exact n'est pas clairement élucidé, mais il est probable qu'il fasse intervenir une inhibition de l'augmentation de la synthèse d'AMP cyclique induite par une stimulation bêta-adrénérique endogène. **Effets cliniques:** La baisse de la PIO produite par GANFORT n'est pas inférieure à celle observée avec un traitement associant le bimatoprost (une fois par jour) et le timolol (deux fois par jour). Les données de la littérature sur GANFORT suggèrent qu'une administration le soir peut être plus efficace qu'une administration le matin sur la baisse de la PIO. Cependant, le choix d'administrer GANFORT le matin ou le soir devra être fondé sur le meilleur potentiel d'observance. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de GANFORT chez les enfants de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINETIQUES: Médicament GANFORT:** Les concentrations plasmatiques en bimatoprost et en timolol ont été mesurées au cours d'une étude croisée comparant les effets de ces deux monothérapies à ceux de GANFORT, chez des sujets sains. L'absorption systémique de chaque principe actif a été minimale; elle n'a pas été modifiée pour l'association. Aucune accumulation de l'un ou l'autre des principes actifs n'a été mise en évidence durant les deux études de 12 mois au cours desquelles l'absorption systémique a été mesurée. **Bimatoprost:** Le bimatoprost pénètre bien dans la cornée et la sclère humaine in vitro. Après administration par voie ophtalmique, l'exposition systémique au bimatoprost est très faible. Aucune accumulation n'est observée avec le temps. Après administration répétée pendant deux semaines d'une goutte par jour de bimatoprost 0,03 % dans les deux yeux, le pic plasmatique est obtenu 10 minutes après l'instillation. Les concentrations plasmatiques circulantes deviennent inférieures à la limite de détection (0,025 ng/ml) au bout de 1 heure 30 environ après l'instillation. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC_{0-24h} (Aire Sous Courbe) ont été comparables au 7^{ème} jour et au 14^{ème} jour (environ 0,08 ng/ml et 0,09 ng • h/ml), indiquant qu'une concentration stable en médicament est atteinte durant la première semaine de traitement. Le bimatoprost est modérément distribué dans les tissus de l'organisme, et le volume de distribution systémique est 0,67 l/kg à l'état d'équilibre chez l'homme. Au niveau sanguin, le bimatoprost est retrouvé principalement dans le plasma sous forme liée aux protéines plasmatiques (environ 88 %). La forme inchangée du bimatoprost représente l'entité majoritaire dans la circulation systémique après une administration oculaire. Le bimatoprost subit une métabolisation par voie oxydative (N déséthylation et glucuronidation) aboutissant à la formation de divers métabolites. Le bimatoprost est principalement éliminé par excrétion rénale. Chez des volontaires sains, 67 % d'une dose administrée en intraveineuse est éliminée dans l'urine et 25 % sont excrétés dans les fèces. La demi-vie d'élimination déterminée après administration intraveineuse est d'environ 45 minutes; la clairance sanguine totale est de 1,5 l/h/kg. **Caractéristiques chez les patients âgés:** Lors de l'administration au rythme de 2 instillations par jour, l'exposition systémique au bimatoprost observée chez le sujet âgé de plus de 65 ans (ASC_{0-24h}: 0,0634 ng • h/ml) est nettement supérieure à celle observée chez l'adulte jeune (ASC_{0-24h}: 0,0218 ng • h/ml). Toutefois, en raison du faible passage systémique par voie oculaire, cette exposition systémique au bimatoprost reste faible et sans pertinence clinique, aussi bien chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Compte tenu de l'absence d'accumulation du bimatoprost dans le sang, le profil de sécurité serait comparable chez les patients âgés et les patients jeunes. **Timolol:** Le pic des concentrations en timolol atteint 898 ng/ml dans l'humeur aqueuse une heure après l'administration oculaire d'un collyre en solution à 0,5 % chez des sujets soumis à un traitement chirurgical de la cataracte. Une partie de la dose passe dans la circulation générale et subit un métabolisme hépatique important. La demi-vie plasmatique du timolol est de l'ordre de 4 à 6 heures. Le timolol est partiellement métabolisé dans le foie, et excrété avec ses métabolites par les reins. Le taux de liaison du timolol aux protéines plasmatiques est faible. **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE: Médicament GANFORT:** Les études de toxicité de GANFORT en administration répétée par voie oculaire n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme. Le profil de sécurité oculaire et systémique de chaque principe actif est bien établi. **Bimatoprost:** Les données précliniques obtenues durant des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans les études chez les rongeurs, des avortements spécifiques à l'espèce ont été observés pour des niveaux d'exposition systémique 33 à 97 fois supérieurs à ceux atteints chez l'homme après instillation oculaire. Chez le singe, l'administration quotidienne par voie ophtalmique de bimatoprost à des concentrations $\geq 0,03$ % pendant un an a entraîné une augmentation de la pigmentation de l'iris et des modifications périoculaires réversibles, dose-dépendantes, caractérisées par une proéminence des cils de sac supérieurs et/ou inférieurs et un élargissement de la fente palpébrale. Le processus d'augmentation de la pigmentation de l'iris semble être dû à une stimulation accrue de la production de mélanine dans les mélanocytes et non à une augmentation du nombre de mélanocytes. Il n'a pas été observé de modification fonctionnelle ou microscopique liée à ces effets périoculaires. Le mécanisme sous-jacent à ces effets périoculaires est inconnu. **Timolol:** Les données précliniques obtenues à partir des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administrations répétées, de génotoxicité, de cancérogénèse et de toxicité de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. **DONNÉES PHARMACOCINETIQUES: DUREE DE CONSERVATION:** 2 ans. La stabilité physico-chimique, dans des conditions normales d'utilisation, a été démontrée pendant 28 jours à 25 °C. Toutefois du point de vue microbiologique, les durées et conditions de conservation après ouverture relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 28 jours à 25 °C. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION:** Pas de précautions particulières de conservation. **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR:** Flacons blancs opaques en polyéthylène de basse densité avec bouchons à vis en polystyrène. Chaque flacon a un volume de remplissage de 3 ml. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION:** Pas d'exigences particulières. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Allergan Pharmaceuticals Ireland. Castlebar Road - Westport - Co. Mayo - Irlande. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** AMM n° EU/1/06/340/001 - CIP n° 34009 3757413 6. Boîte de 1 flacon de 3 ml. Liste I. Prix TTC: 20,88 €. CTJ: 0,75 €. **Agréé aux collectivités - Remboursé. Sécurité Sociale. 65 %.** **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** Date de première autorisation: 19 mai 2006. Date du dernier renouvellement: 23 janvier 2011. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** Octobre 2013. Version GANFC02_13. **REPRÉSENTANT LOCAL:** ALLERGAN FRANCE - 12, place de la Défense - 92400 COURBEVOIE. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu/>.

réalités

OPHTALMOLOGIQUES

LE DOSSIER :

Comment améliorer

la précision réfractive postopératoire ?



ESCRS 2014: What really works in corneal refractive surgery ?

Intérêt de la filtration de la lumière bleue : update 2014

Le point sur les rétines artificielles en 2014

Formes frontières de la DMLA exsudative

L'Eylea est-il un anti-VEGF original ?

Évaluation d'EyeBrid Silicone par les ophtalmologistes et leurs patients



www.realites-ophtalmologiques.com

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

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



NOUVEAU

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



ONHRC
DKSNV
ZSOKN

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

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

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. 1. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** : Eylea 40 mg/ml, solution injectable en flacon. 2. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : 1 ml de solution pour injection contient 40 mg d'afibercept. 3. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Solution injectable. 4. **DONNEES CLINIQUES** : Indications thérapeutiques : Eylea est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). Posologie et mode d'administration : La dose recommandée d'Eylea est de 2 mg d'afibercept, correspondant à 50 microlitres. Injection intravitréenne par des médecins qualifiés, expérimentés dans l'administration d'injections intravitréennes. Le flacon contient plus que la dose recommandée de 2 mg. Le volume excédentaire est à éliminer avant l'injection. **Contre-indications** : Hypersensibilité au principe actif afibercept ou à l'un des excipients. Infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée. Inflammation intraoculaire sévère active. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : Endophtalmie. Élévation de la pression intraoculaire. Immunogénicité. Effets systémiques. **Autre**. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**. **Fertilité, grossesse et allaitement** : Femmes en âge de procréer : Utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière injection intravitréenne d'afibercept. **Grossesse** : Utilisation non recommandée à moins que le bénéfice attendu pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. **Allaitement** : Utilisation non recommandée. **Fécondité**. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas récupéré une fonction visuelle suffisante. **Effets indésirables** : Effets indésirables graves liés à la procédure d'injection : endophtalmie, cataracte, cataracte traumatique et élévation passagère de la pression intraoculaire, décollement du vitré. Effets indésirables les plus fréquents (chez au moins 5 % des patients traités par Eylea) : hémorragie conjonctivale, douleur oculaire, décollement du vitré, cataracte, corps flottants vitréens et élévation de la pression intraoculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale, hyperémie oculaire. **Surdosage** : Peut entraîner une élévation de la pression intraoculaire. 5. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : Classe pharmacothérapeutique : médicaments ophtalmiques/médicaments contre la néovascularisation. ATC code : S01LA05. 6. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : **Incompatibilités** : Ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **Durée de conservation** : 2 ans. **Précautions particulières de conservation** : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : Conditionnement de 1 flacon. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation** : Usage unique exclusivement. 7. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Bayer Pharma AG. D-13342 Berlin, Allemagne. 8. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/112/797/002 - 267 836-7 ou 34009 267 836 7 9 : EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en flacon - Flacon (verre) - Boîte de 1 flacon. 9. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 22 novembre 2012. 10. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 26 août 2013. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE** : Liste I. Uniquement sur ordonnance. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Agrée colt. **Remboursé Sec Soc à 100% selon la procédure des médicaments d'exception dans le traitement de la DMLA exsudative rétrofovéolaire chez l'adulte - Prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique**. Prix : 810,12 euros (1 flacon). Non remboursé à la date 1^{er} novembre 2013 dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). **Représentant local** : Bayer Santé. 220 avenue de la recherche 59120 Loos. Tél (N° vert) : 0 800 87 54 54. www.bayerhealthcare.fr. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. Pour plus d'informations, vous pouvez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site internet de l'ANSM ou sur demande auprès de notre laboratoire.



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



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



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

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

JEUDI 29 ET VENDREDI 30 JANVIER 2015

PALAIS DES CONGRÈS – VERSAILLES



ILUVIEN® est indiqué dans le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante.

Le SEUL médicament pour le traitement de l'OMD chronique, en échec aux traitements disponibles (laser, anti-VEGF)^{1,2}

36:1

36 MOIS DE LIBÉRATION PROLONGÉE EN 1 SEULE INJECTION²

Un seul micro-implant d'ILUVIEN® peut conférer aux patients souffrant d'OMD chronique une amélioration de leur acuité visuelle pendant une période allant jusqu'à 36 mois^{2,3}.

ILUVIEN®

ILUVIEN 190 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur Acétonide de fluocinolone

Références: 1: Avis de la HAS du 26 juin 2013 relatif à ILUVIEN®, 2: RCP ILUVIEN®, 3: Campochiaro PA, Brown DM, et al. Ophthalmology 2012; 119: 2125-2131

Indications thérapeutiques d'ILUVIEN® : ILUVIEN® est indiqué dans le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante. **Présentation** : implant intravitréen avec applicateur. Chaque implant contient 190 microgrammes d'acétonide de fluocinolone. Cylindre de couleur brun clair mesurant environ 3,5 mm x 0,37 mm. Applicateur avec aiguille 25G. **Posologie et mode d'administration** : la dose recommandée est un implant d'ILUVIEN dans l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée. Un autre implant peut être administré après 12 mois si le patient présente une perte d'acuité visuelle ou une augmentation de l'épaisseur rétinienne secondaire à une récurrence ou à une aggravation de l'œdème maculaire diabétique. Un retraitement par ILUVIEN ne doit être envisagé que si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques. Le traitement par ILUVIEN est réservé aux patients présentant une réponse insuffisante à un traitement antérieur par photocoagulation au laser ou aux autres traitements disponibles pour l'œdème maculaire diabétique. Population pédiatrique : pas d'utilisation justifiée. Populations particulières : aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés ou chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. **Contre-indications** : l'implant intravitréen ILUVIEN est contre-indiqué en cas de glaucome préexistant ou d'infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée, incluant la plupart des maladies virales de la cornée et de la conjonctive, dont la kératite épithéliale active à Herpes simplex (kératite dendritique), la vaccine, la varicelle, les infections mycobactériennes et les mycoses. **Mises en garde**

spéciales et précautions d'emploi : les injections intravitréennes ont été associées à des endophtalmies, à des augmentations de la pression intraoculaire, à des décollements de la rétine et à des hémorragies ou décollements vitréens. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler sans délai tout symptôme évocateur d'une endophtalmie. Un contrôle effectué dans les deux à sept jours suivant l'injection peut permettre la détection et le traitement précoces d'une infection oculaire, d'une augmentation de la pression intraoculaire ou de toute autre complication. Il est recommandé ensuite d'effectuer un contrôle de la pression intraoculaire au moins une fois par trimestre. L'administration de corticoïdes intravitréens peut provoquer une cataracte, une augmentation de la pression intraoculaire, un glaucome et majorer le risque d'infections secondaires. La sécurité et l'efficacité d'ILUVIEN administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées. Le traitement simultané des deux yeux n'est pas recommandé tant que la réponse oculaire et systémique au premier implant n'est pas connue. **Interactions** : aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée. **Grossesse et allaitement** : il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'acétonide de fluocinolone administré par voie intravitréenne chez la femme enceinte. ILUVIEN ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus. ILUVIEN ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement à moins d'une nécessité absolue. **Conduite et utilisation des machines** : les patients peuvent présenter une diminution d'acuité visuelle temporaire après l'administration d'ILUVIEN et ne doivent pas conduire ou utiliser des machines jusqu'à ce que leur vision soit rétablie. **Effets indésirables** : Très fréquent (≥ 1/10) : chirurgie de la cataracte, cataracte, augmentation de la pression intraoculaire, corps flottants (myodésopsie) ; Fréquent (≥ 1/100 to < 1/10) : glaucome, trabéculéctomie, douleur oculaire, hémorragie vitréenne, hémorragie conjonctivale, vision

trouble, chirurgie d'un glaucome, baisse de l'acuité visuelle, vitrectomie, trabéculoplastie ; Peu fréquent (≥ 1/1,000 to < 1/100) : endophtalmie, maux de tête, occlusion vasculaire rétinienne, affection du nerf optique, maculopathie, atrophie optique, ulcère conjonctival, néovascularisation de l'iris, exsudats rétiens, dégénérescence vitréenne, décollement vitréen, opacification capsulaire postérieure, adhérences de l'iris, hyperémie oculaire, amincissement de la sclérotique, expulsion de l'implant hors de la sclérotique, écoulement oculaire, prurit oculaire, expulsion de l'implant, implant dans la ligne de vision, complication opératoire, douleur opératoire*. Consulter le RPC pour connaître les détails complets sur les effets indésirables. **Surdosage** : aucun cas de surdosage n'a été rapporté. **Conditions de prescription et de délivrance** : Liste I. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Contenu de l'emballage et prix hors taxes pour chaque implant intravitréen ILUVIEN de 190 microgrammes avec applicateur- Prix et remboursement en cours. **Numéro d'autorisation de mise sur le marché CIP** 3400922285818. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché** : ALIMERA SCIENCES Limited, Centaur House, Ancells Business Park, Ancells Road, Fleet, GU51 2UJ UK. **Date d'élaboration du** : Janvier 2013.

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

ALIMERA SCIENCES

©2013 Alimera Sciences Limited
ILV-FR-PM-010-09/13 - a
13/10/61421257/PM/001

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

Reflux après IVT : quelle importance ?!

BRODIE FL, RUGGIERO J, GHODASRA DH *et al.* Volume and composition of reflux after intravitreal injection. *Retina*, 2014;34: 1473-1476.

Après une injection intravitréenne (IVT), il est fréquent que l'opérateur remarque un minime reflux mêlant le médicament injecté et du vitré liquéfié [1, 2]. Le massage de la conjonctive à l'aide d'un microsponge ou d'une compresse vise à décaler cette conjonctive du point d'entrée dans la sclère et à faire refluer l'éventuelle issue d'une mèche de vitré. Ce massage n'empêche cependant pas toujours ce reflux qui forme parfois une minime bulle sous-conjonctivale (*fig. 1*).

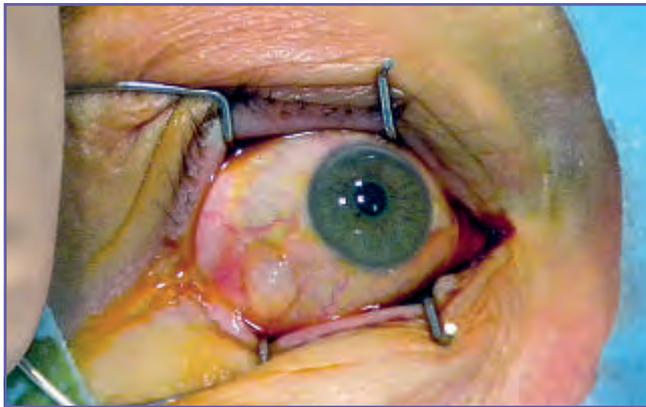


FIG. 1: Bulle sous-conjonctivale par reflux après injection intravitréenne (cliché TD).

Le reflux est souvent source de perplexité pour les opérateurs parce qu'il représente une certaine soustraction du volume qui est injecté (50 µL pour le ranibizumab ou l'aflibercept). Il est difficile d'imaginer l'importance de ce reflux par rapport à la dose thérapeutique. La notion d'une tachyphylaxie intervenant après de nombreuses injections d'anti-VEGF a récemment été discutée [3]. Le reflux après les IVT pourrait être un facteur confondant, contribuant à la perte progressive d'efficacité d'un anti-VEGF.

Les auteurs de cette étude *post mortem* sur 8 yeux avaient déjà réalisé une étude sur yeux de porc [4]. Après injection intravitréenne d'un colorant (hématoxyline), ils utilisent un modèle mathématique permettant de calculer le reflux à partir de la coloration d'une bandelette de test de Schirmer. La bande de test est scannée et analysée pour mesurer la saturation et l'intensité de la couleur. L'utilisation du modèle mathématique permet de calculer le volume du reflux et de séparer le volume de vitré liquéfié du volume du colorant composant le reflux.

Les 8 yeux de cadavres ont été divisés en deux groupes en fonction de la pression intraoculaire : normale (15 mmHg; 4 yeux) ou haute (30 mm Hg; 4 yeux). Une injection intravitréenne de

50 µL d'hématoxyline a été réalisée pour chacun des yeux, et le reflux a été immédiatement recueilli sur la bande de Schirmer. Le volume total moyen du reflux variait entre 0 à 8,05 µL avec une moyenne de 1,68 µL (médiane 0,62 µL). Le volume moyen de colorant reflué variait entre 0 à 2,15 µL avec une moyenne de 0,37 µL (médiane 0,08 µL). En moyenne, seulement 0,74 % des 50 µL de colorant injectés avait reflué (médiane 0,15 %) avec une fourchette de 0 % à 4,30 %. Le petit effectif de la série n'a pas permis d'évaluer une différence du volume du reflux suivant la pression intraoculaire.

Dans leur étude publiée en 2013, les auteurs avaient montré que le reflux après IVT était surtout composé de vitré liquéfié [4]. Il s'agissait cependant d'yeux animaux avec des caractéristiques probablement spécifiques du vitré comme de la sclère. Dans cette étude, l'utilisation d'yeux de cadavres a également pu être associée à quelques différences par rapport à la pratique clinique. La durée du stockage des cadavres diminue la viscosité du vitré (et majore ainsi le risque et la quantité du reflux). C'est aussi le cas de la température. Pour cette raison, les auteurs ont limité le réchauffement des yeux avant les expérimentations. En pratique clinique, l'importance du reflux de vitré liquéfié varie probablement suivant l'âge des patients.

En conclusion, on retiendra de cette étude que le volume du reflux est le plus souvent modique, représentant moins de 5 % des 50 µL injectés. Ces données sont rassurantes pour les praticiens.

Bibliographie

1. BOON CJF, CRAMA N, KLEVERING BJ *et al.* Reflux after intravitreal injection of bevacizumab. *Ophthalmology*, 2008;115:1270.
2. CHRISTOFORIDIS JB, WILLIAMS MM, EPITROPOULOS FM *et al.* Subconjunctival bleb that forms at the injection site after intravitreal injection is drug, not vitreous. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2013;41:614-615.
3. SCHACHAT AP. Switching anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2013;156:1-2.
4. BRODIE FL, RUGGIERO J, GHODASRA DH *et al.* A Novel Method for the Measurement of Reflux from Intravitreal Injections: Data from 20 Porcine Eyes. *Curr Eye Res*, 2014;39:752-757.

Anti-VEGF : une étude de cohorte prospective à 2 ans en Inject and Extend

ABEDI F, WICKREMASINGHE S, ISLAM AF *et al.* Anti-VEGF treatment in neovascular Age-Related Macular Degeneration: a treat-and-extend protocol over 2 years. *Retina*, 2014;34:1531-8.

Depuis une petite dizaine d'années, la nette amélioration du pronostic visuel des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA apportée par les anti-VEGF reste un peu altérée par le caractère

BRÈVES

contraignant des traitements. La meilleure appréhension du pronostic visuel et de ces contraintes par les praticiens facilite beaucoup les explications aux patients et leur adhésion aux injections intravitréennes (IVT) répétées. Cette adhésion est aussi relayée par une communication via les réseaux d'information. Surtout, la bonne adhésion du patient au traitement repose aussi sur une stratégie thérapeutique adaptée aux cas des patients.

Le débat reste ouvert concernant la meilleure stratégie d'utilisation des anti-VEGF. Depuis quelques années, de nombreux protocoles de suivi et de réinjections ont été décrits (Continu, Inject and Extend, pro re nata...):

- le **protocole continu** est celui des études de référence sur les anti-VEGF. Il comporte des retraitements à dates fixes, parfois associés à des contrôles en imagerie;
- le **protocole Inject and Extend** permet d'espacer progressivement les injections. Ce protocole, assez largement adopté, implique la réalisation d'injections (IVT) alors que le patient va bien, en anticipant la reprise ultérieure des phénomènes exsudatifs;
- le **protocole pro re nata** (p.r.n.) repose sur un rythme de contrôles fixes, le plus souvent mensuels, permettant de décider si une nouvelle IVT d'anti-VEGF est nécessaire ou non. Ce protocole a été utilisé dans l'étude PrONTO. L'inconvénient de la méthode est le risque d'un allègement progressif du nombre des traitements alors que les phénomènes exsudatifs ne sont pas totalement maîtrisés, ce qui majore le risque d'une baisse progressive de l'acuité visuelle.

Alors que le protocole continu, peu utilisé en pratique, a été validé par les études princeps MARINA et ANCHOR [1, 2], que le protocole p.r.n. a été considéré comme validé par l'étude PrONTO et a fait récemment l'objet de l'étude SUSTAIN, peu d'études ont validé le protocole Inject and Extend. Ce protocole est pourtant largement utilisé. En France en particulier, l'analyse rétrospective en 2011 de 38 patients traités en Inject and Extend par les Drs Oubraham et Cohen avait montré un meilleur gain visuel (+ 8,5 lettres) que celui de patients traités en p.r.n. [3].

Dans cette étude de cohorte prospective australienne, 120 patients présentant des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA ont été traités selon le protocole Inject and Extend. Les patients recevaient initialement trois injections intravitréennes (IVT) mensuelles de ranibizumab ou de bécavizumab. Ces injections mensuelles étaient poursuivies jusqu'à ce que les signes d'activité des néovaisseaux soient résolus. Les signes d'activité néovasculaire comportaient la présence de fluides intra ou sous-rétiniens, la perte d'acuité visuelle (au moins 0,5 lettre), la survenue ou la persistance d'une hémorragie sous-rétinienne.

Lorsque les phénomènes exsudatifs étaient résolus, l'intervalle de la prochaine visite associée à une injection était prolongé de 2 semaines (l'intervalle pouvait être prolongé jusqu'à un maximum de 12 semaines). En cas de reprise des signes d'activité des néovaisseaux choroïdiens, l'intervalle de retraitement était raccourci de 2 semaines.

La moyenne de l'acuité visuelle initiale était de $51,2 \pm 12,1$ lettres ETDRS. Le gain moyen d'acuité visuelle $9,5 \pm 10,9$ à 12 mois et de $8,0 \pm 12,9$ lettres après 24 mois avec, en moyenne, $8,6 \pm 1,1$ visites/injections dans la première année et de $5,6 \pm 2,0$ dans la deuxième année (**fig. 1**). Après 12 mois 97,5 % et après 24 mois 95,0 % des patients avaient perdu moins de 15 lettres.

De façon intéressante, les auteurs comparent la courbe d'acuité visuelle des patients de leurs études à celles des études MARINA et ANCHOR (**fig. 2**). La comparaison à la courbe de l'étude MARINA (néovaisseaux occultes) montre un gain d'acuité équivalent mais avec 8,6 injections ($\pm 1,1$) la première année et 5,7 injections ($\pm 1,8$) (contre 13 injections la première année et 12 injections la seconde année dans MARINA). De la même manière, la comparaison à l'étude ANCHOR (néovaisseaux visibles) montre un résultat visuel équivalent avec 8,8 injections ($\pm 1,1$) la première année et 5,4 injections ($\pm 5,4$) la seconde année (contre 13 injections la première année et 12 injections la seconde année dans ANCHOR).

Les auteurs discutent également leurs résultats avec deux des principales études en p.r.n., PrONTO et SUSTAIN. La comparaison à l'étude PrONTO est un peu difficile ici car les patients de cette étude pouvaient avoir reçu des traitements antérieurs alors que ceux de l'étude australienne étaient initialement naïfs de tout traitement. Pour mémoire, les résultats visuels des patients de l'étude PrONTO étaient comparables à ceux de ANCHOR et MARINA mais, en moyenne, avec 5,6 injec-

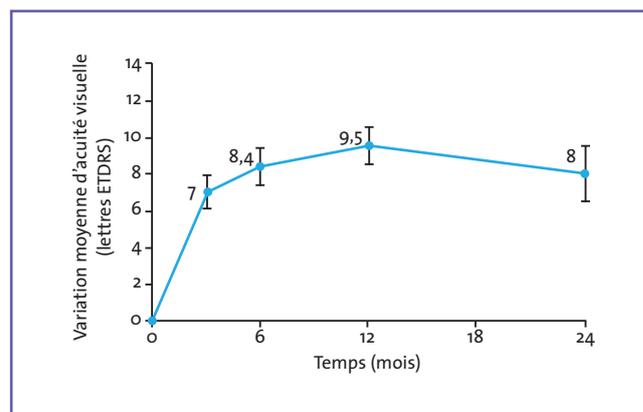


FIG. 1: Variation moyenne de l'acuité visuelle sur 24 mois (n = 120).

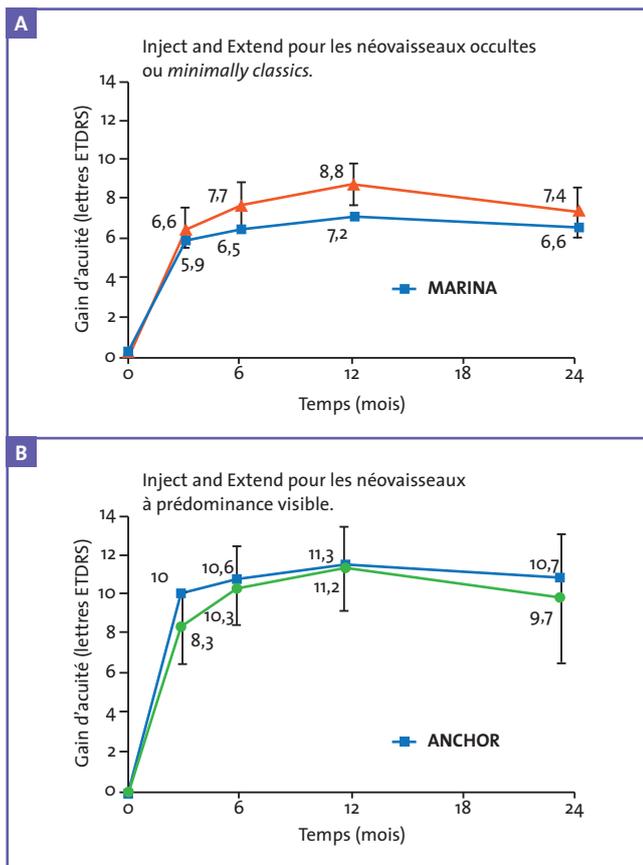


Fig. 2 : Comparaison de la variation moyenne de l'acuité visuelle sur 24 mois de l'étude australienne à celles des études MARINA et ANCHOR validant l'efficacité du ranibizumab. En haut (A), lésions occultes ou *minimally classic* (n = 87 patients) et comparaison à la courbe de l'étude MARINA. En bas (B), lésions à prédominance visible (n = 33 patients) et comparaison à la courbe de l'étude ANCHOR.

tions la première année et 9,9 injections à 24 mois [4, 5]. Par rapport à l'étude australienne, les patients de l'étude PrONTO avaient reçu en moyenne 3 IVT en moins la première année et 1,3 injection en moins la seconde année. Le protocole p.r.n. imposait cependant des visites mensuelles qui représentent une contrainte importante.

Dans l'étude SUSTAIN, à 3 mois, les patients gagnaient en moyenne 5,8 lettres par rapport à l'acuité initiale. En revanche, le gain à 1 an n'était que de 3,6 lettres *a priori* en raison de critères de retraitement qui se sont révélés trop stricts [6].

En conclusion, les auteurs apportent ici une certaine validation au protocole Inject and Extend avec une étude de cohorte (sans tirage au sort) prospective monocentrique montrant des résultats à 12 mois et à 24 mois à ceux des études MARINA et ANCHOR, mais avec une réduction de 25 % du nombre des visites de contrôle et du nombre d'injections.

Bibliographie

1. BROWN DM, MICHELS M, KAISER PK *et al.* Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*, 2009;116:57-65.
2. ROSENFELD PJ, BROWN DM, HEIER JS *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006;355:1419-1431.
3. OUBRAHAM H, COHEN SY, SAMIMI S *et al.* Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2011;31:26-30.
4. FUNG AE, LALWANI GA, ROSENFELD PJ *et al.* An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:566-583.
5. LALWANI GA, ROSENFELD PJ, FUNG AE *et al.* A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO study. *Am J Ophthalmol*, 2009;148:43-58.
6. HOLZ FG, AMOAKU W, DONATE J *et al.* Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*, 2011;118:663-671.

T. DESMETTRE

Centre de Rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.

Nouveau site Internet JJVC destiné aux professionnels

Johnson & Johnson Vision Care nous annonce le lancement du nouveau site Internet Acuvue destiné aux professionnels de la vue : www.jnjvisioncare.fr. Celui-ci a été développé dans l'objectif de constituer un outil interactif pour l'activité quotidienne de l'ophtalmologiste en contactologie. Il est accessible d'un ordinateur, d'une tablette ou d'un téléphone.

ALCON®

Gamme
DVOs*



PROTECTION
Chondroïtine Sulfate 4%
RENFORCÉE**

L'expérience d'un œil calme

PROVISC® Dispositif Viscochirurgical Ophtalmique est une solution viscoélastique stérile indiquée comme adjuvant de la chirurgie ophtalmique du segment antérieur lors de l'extraction de la cataracte et l'implantation d'une lentille intraoculaire. Elle sert à maintenir la profondeur de la chambre antérieure pendant toute intervention du segment antérieur, permettant de réduire les traumatismes subis par l'endothélium cornéen et par les tissus oculaires avoisinants. Elle aide à repousser le vitré et à prévenir l'aplatissement de la chambre antérieure pendant l'intervention. **VISCOAT® Dispositif Viscochirurgical Ophtalmique** est une solution viscoélastique stérile indiquée comme adjuvant de la chirurgie du segment antérieur lors de l'extraction de la cataracte et l'implantation d'une lentille intraoculaire. **VISCOAT®** maintient la profondeur de la chambre au cours de la chirurgie du segment antérieur, augmente la visibilité pendant l'acte chirurgical, protège l'endothélium cornéen ainsi que les autres tissus oculaires. La viscoélasticité de la solution permet le maintien du vitré et prévient l'aplatissement de la chambre antérieure pendant l'intervention. L'Association viscoélastique **DUOVISC®** est conçue pour fournir deux solutions viscoélastiques aux propriétés physico-chimiques différentes afin d'effectuer des tâches spécifiques au cours d'une chirurgie de la cataracte : **VISCOAT®** est utilisé dans les phases initiales de la chirurgie du segment antérieur afin de protéger les tissus et **PROVISC®** utilisé pendant les phases finales de la chirurgie du segment antérieur qui repose sur des propriétés physico-chimiques qui le rendent plus adapté pour gonfler le sac capsulaire et faciliter l'implantation de la lentille intraoculaire après extraction de la cataracte. **DISCOVISC® Dispositif Viscochirurgical Ophtalmique** est une solution viscoélastique stérile indiquée pour être utilisée au cours de la chirurgie du segment antérieur de l'œil afin de créer et maintenir l'espace, protéger l'endothélium cornéen ainsi que les autres tissus intraoculaires et manipuler les tissus pendant l'intervention. Il peut aussi être utilisé pour recouvrir les lentilles intraoculaires et les instruments pendant l'extraction de la cataracte et l'insertion de la LIO. Dispositifs médicaux de classe IIb - Organisme notifié : 0123 TUV SUD - Fabricant : Alcon Laboratories Inc. Lire attentivement la notice et l'étiquetage qui accompagnent ces dispositifs médicaux avant utilisation.

*Dispositifs Viscochirurgicaux Ophtalmiques
**Hors ProVisc® seul

Alcon®
a Novartis company

PROVISC® **VISCOAT®** **DuoVisc®** **DisCoVisc®**

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

COMITÉ DE RÉDACTION

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr T. Desmettre, Dr D. Gatinel

CONSEILLER DE LA RÉDACTION

Dr T. Amzallag

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

CHEF DE PROJET WEB

J. Nakache

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

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

IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 – 54001 Nancy cedex
Commission paritaire : 0116 T 81115
ISSN : 1242-0018
Dépôt légal : 3^e trimestre 2014



Septembre 2014 #215

BRÈVES

7 Reflux après IVT : quelle importance ?!

Anti-VEGF : une étude de cohorte prospective à 2 ans en Inject and Extend
T. Desmettre

LE DOSSIER

Comment améliorer la précision réfractive postopératoire ?

13 Éditorial
Comment améliorer la précision réfractive postopératoire ?
T. Amzallag

15 Comment améliorer la précision et la cohérence des mesures biométriques préopératoires
M. Puech

21 Choix pertinent et limites des formules de calcul : présent et futur
D. Gatinel

29 Erreur réfractive après chirurgie du cristallin : le laser femtoseconde peut-il apporter la solution ?
T. Amzallag

37 Implants toriques : conséquences visuelles, prévention et correction des défauts d'alignements
P. Levy

42 Chirurgie cornéenne de la presbytie : logiciels et précision réfractive
C. Albou-Ganem

46 En pratique, on retiendra

ACTUALITÉ

48 ESCR 2014 – What really works in corneal refractive surgery?
E. Guilbert, D. Gatinel

MISE AU POINT

51 L'Eylea est-il un anti-VEGF original ?
T. Desmettre

57 Évaluation d'EyeBrid Silicone par les ophtalmologistes et leurs patients
M. Delfour Malecaze

REVUES GÉNÉRALES

60 Intérêt de la filtration de la lumière bleue : update 2014
C. Dot

67 Le point sur les rétines artificielles en 2014
Y. Le Mer

71 Formes frontières de la DMLA exsudative
J. Zerbib, N. Puche

Un encart TOPCON, le programme des JAO, le programme de la SAPHIR – Lille ainsi que le préprogramme des JIFRO sont routés avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 66.
Image de couverture : © shutterstock.

WEB SÉMINAIRE 2014

Presbytie & Lentilles de contact

ACCÉDER FACILEMENT à une FORMATION DE POINTE sur des THÈMES INNOVANTS avec un concept plus INTERACTIF



3 formations
100%
presbytie



1 heure
chacune



Avec des **cas cliniques interactifs**



Depuis **votre ordinateur ou votre tablette**



Conçues par **6 ophtalmologistes référents**

LES THÈMES

LES DATES & HORAIRES

01

Pour assurer le succès de l'adaptation du presbyte

*Recrutement.
Réfraction esprit lentilles pour presbytes.
Essais & optimisations.
Cas cliniques interactifs.*

DR FRANÇOISE LE CHERPIE-BALAT

SAMEDI 4 OCTOBRE **OU**
10 H-11 H

DR FRANÇOISE LE CHERPIE-BALAT

MARDI 14 OCTOBRE
19 H-20 H

02

Pour vous permettre d'adapter près de 90% des presbytes

*Principes optiques des lentilles souples et rigides.
Choix de la correction en fonction de l'amétropie.
Cas cliniques interactifs.*

DR LOUISETTE BLOISE

MARDI 4 NOVEMBRE **OU**
19 H-20 H

DR MARIE DELFOUR-MALECAZE

SAMEDI 15 NOVEMBRE
10 H-11 H

03

Pour s'entraîner

Cas cliniques interactifs commentés.

DR CATHERINE PEYRE

JEUDI 20 NOVEMBRE **OU**
19 H-20 H

DR FLORENCE MALET

SAMEDI 29 NOVEMBRE
10 H-11 H

INSCRIVEZ-VOUS

DIRECTEMENT SUR LE SITE :

www.seminaire-presbytie.fr

& CHOISISSEZ VOS 3 DATES

Chaque formation en ligne est présentée 2 fois

HOTLINE FORMATION PRESBYTIE 01 71 03 60 49

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

Éditorial

Comment améliorer la précision réfractive postopératoire ?



→ T. AMZALLAG
Institut ophtalmique, SOMAIN.

Du fait des progrès notables concernant les mesures et les formules de calcul préopératoires avant chirurgie de la cataracte, du fait des progrès techniques lors de la chirurgie de la cataracte et des implants, le sac cristallinien est petit à petit devenu un site réfractif à part entière, comme l'étaient la cornée et la chambre antérieure du sujet phaque, que ce soit dans le cadre d'une chirurgie réfractive ou dans celui d'une chirurgie de la cataracte. Certaines indications opératoires, comme la correction de l'hypermétropie ou celle de la presbytie, mettent en compétition ces différents sites réfractifs.

Récemment, l'arrivée progressive du laser femtoseconde pour assister la chirurgie de la cataracte faisait naître beaucoup d'espoirs concernant la précision réfractive postopératoire, certains allant jusqu'à qualifier précocement cette technique de *chirurgie réfractive du cristallin*.

Qu'en est-il réellement ? Quelle est notre précision réfractive effective ? La précision réfractive postopératoire s'est-elle vraiment améliorée ? Pour quelles raisons ? Est-il possible de continuer à l'accroître ? De quelle manière ? Comment se situe la précision réfractive cristallinienne par rapport aux techniques cornéennes ? Que pourrait nous apporter le laser femtoseconde en la matière ?

Il nous a paru nécessaire, lors du dernier congrès de la SAFIR, de faire le point sur ce sujet majeur de la chirurgie moderne phacoréfractive et d'analyser plus finement les différents éléments contribuant à la précision réfractive. Il en va de l'information pertinente au patient, et donc d'un consentement éclairé de sa part. Cela permettra d'éviter la confusion liée au terme impropre d'*erreur réfractive* postopératoire qui, le plus souvent, n'est liée à aucune faute de la part du chirurgien, mais bien plus aux limites actuelles des techniques et des technologies pré et peropératoires.

Le premier constat est que, quelle que soit notre habileté chirurgicale, nous sommes beaucoup plus précis qu'avant la biométrie par cohérence optique et les formules de calcul récentes, mais moins que nous le souhaiterions. En 2014, il demeure, quoi que l'on fasse, un taux incompressible d'imprécisions réfractives pouvant mener à un taux significatif d'insatisfaction des patients, car leur

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

légitime exigence croît plus rapidement que notre capacité à résoudre les problèmes résiduels qui, s'ils sont peu nombreux, n'en sont pas moins complexes.

Les mesures biométriques (kératométrie et longueur axiale, sujet confié à **Michel Puech**), leur précision, leur cohérence, leur adaptation aux formules de calcul, sont un préalable indispensable. Toute erreur se répercute par la suite. Les mesures interférométriques constituent la principale avancée récente démontrée.

Les formules de calcul (sujet confié à **Damien Gatinel**), bien qu'ayant énormément progressé, doivent être adaptées à chaque patient. Un choix pertinent améliore la précision. Une seule formule ne peut pas tout. La constante A est en fait une variable. Ces formules buttent actuellement pour prédire la position effective de l'implant (*effective lens position* ou ELP) dans l'œil dans 100 % des cas. Cela constitue un facteur résiduel majeur d'imprécision réfractive en chirurgie du cristallin. Leur affinement constitue une voie de progrès importante.

La chirurgie du cristallin assistée par le laser femtoseconde (CCALF) permet de prédire la taille d'incision et les paramètres du capsulorhexis (sujet confié à **Thierry Amzallag**). Est-ce suffisant pour améliorer la précision réfractive? Les premières études indépendantes ne vont pas dans ce sens. Avec les implants modernes, stables, peu angulés, se centrant bien quel que soit le capsulorhexis, le déplacement postopératoire de la lentille intraoculaire (*shift*) est peu significatif. En revanche, il est possible que les *femtolens*, ces futurs implants dédiés, aident à mieux prédire l'ELP pour tirer bénéfice de cette technologie. Reste à savoir dans quelle proportion.

La correction de l'astigmatisme fait partie intégrante de la précision réfractive, aussi bien pour les implants monofocaux que multifocaux. À cet égard, au-delà de la réduction de la taille des incisions et de leur localisation temporelle, la diffusion très rapide des implants toriques constitue une avancée majeure, efficace et fiable. Seuls persistent les rares défauts d'alignement ou les rotations secondaires, qu'il faut prévenir ou corriger par des techniques et des technologies adéquates (sujet confié à **Pierre Lévy**).

Enfin, la compétition avec la chirurgie réfractive cornéenne est maintenant possible pour certaines indications, dont la correction de la presbytie. Ce sont alors les programmes informatiques des lasers cornéens qu'il faut analyser et comparer, tant en termes de précision réfractive (en particulier pour les yeux atypiques) qu'en termes de qualité de vision de loin, de près et intermédiaire (sujet confié à **Cati Albou-Ganem**).

Nous voyons donc que la précision réfractive est un sujet important, que les progrès sont rapides, mais toujours moins rapides que nos attentes et celles de nos opérés.

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

Comment améliorer la précision et la cohérence des mesures biométriques préopératoires

RÉSUMÉ: L'évolution de la biométrie se fait par intégration de la technologie OCT dans les différents biomètres optiques avec l'avantage d'un appareil unique prenant toutes les mesures nécessaires au calcul d'implant. La haute précision des biomètres optiques leur confère une place de choix dans la préparation des interventions de cataracte avec une standardisation des mesures et une approche plus complète des mesures complémentaires, comme la profondeur de la chambre antérieure ou la distance de blanc à blanc. La kératométrie représente la variable qui différencie les appareils optiques avec nécessité d'adapter la constante A à chaque type d'appareil.

En cas d'absence de réponse par les biomètres optiques, le recours à la biométrie ultrasonore reste un élément indispensable soit par mode A, soit par mode B.

Malgré des mesures plus précises et plus nombreuses, l'objectif du calcul d'implant moderne est de mieux prévoir la véritable position de l'implant après l'intervention.



→ M. PUECH

Explore Vision – CHNO XV-XX,
PARIS/RUEIL-MALMAISON

Le résultat idéal d'une chirurgie réfractive de la cataracte serait d'obtenir un résultat de 100 % des patients dont la réfraction postopératoire serait comprise entre ± 0.50 dioptrie de l'objectif souhaité.

Les dernières technologies déployées pour améliorer le calcul d'implant utilisent surtout les systèmes de mesure par infrarouge avec des publications qui font état de 70 à 75 % de résultats compris entre ± 0.50 dioptrie. La marge d'erreur reste importante par rapport aux résultats escomptés en cas d'utilisation d'implant premium, et nous pousse à une meilleure analyse des différents paramètres du calcul d'implant.

Les éléments qui interfèrent sur le résultat postopératoire sont liés à la fois aux mesures, aux formules utilisées,

à la constante A et à la position finale de l'implant.

La technique chirurgicale assez standardisée par phacoémulsification limite les fluctuations de position de l'implant. La technologie de fabrication des implants évolue mais leur position et leur stabilité par rapport à l'apex cornéen demeure un des éléments importants de la maîtrise d'une réfraction postopératoire plus prédictible.

Influence des mesures biométriques pour le calcul d'implant

1. La mesure de longueur axiale

Cette mesure peut être obtenue par différents biomètres optiques ainsi que

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

par les biomètres ultrasonores (soit en mode A, soit en mode B).

>>> Biométrie optique

Les progrès les plus récents se font par les appareils infrarouges qui utilisent des systèmes de mesure parfois différents, notamment pour la kératométrie. L'avantage de ces différents systèmes est de fournir un appareil compact capable de mesurer tous les paramètres du calcul d'implant : longueur axiale, kératométrie mais aussi, pour certains, profondeur de chambre antérieure, épaisseur du cristallin, diamètre pupillaire, distance de blanc à blanc...

Le pionnier de ces appareils a été l'appareil IOLMaster (Zeiss) qui a permis une très grande standardisation des mesures (fig. 1). L'arrivée successive de trois autres appareils entraîne une compétition sur les méthodes de mesure (fig. 2).

L'avantage de tous ces systèmes est représenté par une acquisition des mesures sans contact avec un point de fixation pour le patient. La mesure de longueur axiale est très précise et très reproductible.



FIG. 1 : La biométrie optique a permis de standardiser les mesures prises avec un même appareil quel que soit le site d'exercice, avec l'avantage d'un faisceau de visée fiabilisant la mesure de longueur axiale. Exemple du IOLMaster (Zeiss) avec les différentes étapes de mesures et quelques mesures additionnelles comme la profondeur de la chambre antérieure et la distance de blanc à blanc.

Ces appareils présentent cependant quelques limites comme :

- le risque d'une mesure de longueur axiale faussée par une mauvaise fixation;
- des longueurs axiales erronées dans le sens d'un raccourcissement par présence, dans certaines conditions de réflectivité, de structures préretiniennes comme les corps flottants, la hyaloïde postérieure faiblement décollée et densifiée, ou les membranes épitréiniennes;
- pour certains appareils, en cas de dilatation pupillaire, la face avant de la cornée peut être confondue avec la cristalloïde antérieure.

Pour limiter ces erreurs de mesure, il est conseillé de prendre systématiquement une mesure sur les deux yeux et de comparer ces mesures avec la réfraction du patient.

La limite commune des appareils optiques reste la présence d'opacités des milieux qui ne permettent pas d'obtenir de mesure fiable dans 7 à 14 % des cas en fonction du recrutement de chaque praticien : les cataractes très denses représentent l'élément le plus important dans l'absence de mesure. Dans cette situation, la biométrie ultrasonore garde tout son intérêt.

>>> Biométrie ultrasonore

Pendant de très nombreuses années, le standard de la mesure de longueur axiale a reposé sur la biométrie en mode A : ce standard évolue progressivement vers la biométrie optique. La méthode de biométrie en mode A reste le recours le plus logique en cas d'absence de mesure par les biomètres optiques, mais sa pratique de plus en plus réduite ne permet pas une fiabilité comparable aux résultats obtenus lorsque le mode A était pratiqué en routine.

La biométrie en mode B, décrite dans les années 90, présente l'avantage de mesures fiables quelles que soient les opacités des milieux, avec une précision comparable aux appareils optiques.

Cette biométrie en mode B représente une alternative très efficace avec l'avantage de pouvoir réaliser un bilan complet du segment postérieur avant intervention, notamment en cas de cataracte dense limitant à la fois la biométrie et l'accès au fond d'œil (fig. 3). La limite de la biométrie en mode B est liée à sa courbe d'apprentissage et au petit nombre de praticiens formés, mais en augmentation régulière.

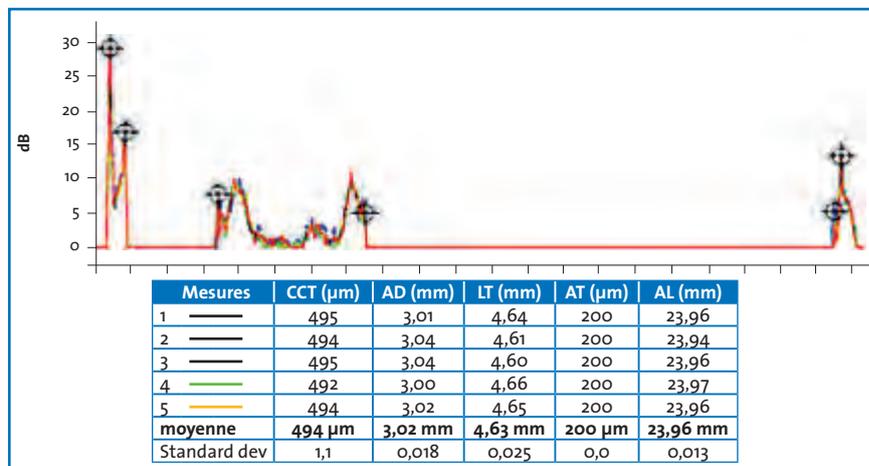


FIG. 2 : Biométrie sur l'axe visuel avec mesure par interférométrie de la pachymétrie, de la profondeur de la chambre antérieure, de l'épaisseur du cristallin, de la longueur axiale et de l'épaisseur du cristallin par système OLRC spécifique à l'appareil LENSTAR (Haag-Streit).

Le glaucome est :



Une pathologie cécitante ?



Une pathologie imprévisible et irréversible ?



Une pathologie progressive ?

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

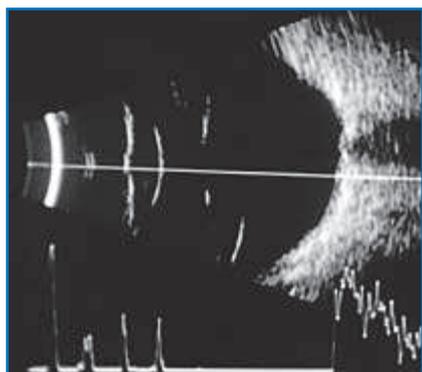


FIG. 3 : Coupe horizontale axiale de la biométrie en mode B passant par le sommet de la cornée, le cristallin et le nerf optique, permettant de guider la mesure de longueur axiale avec technique de pseudo-immersion qui évite le contact cornéen.

2. Kératométrie

La kératométrie est une des deux mesures essentielles du calcul d'implant, avec une évolution vers un plus grand nombre de points de mesure pour déterminer la puissance de la cornée utile pour le calcul d'implant.

Le kératomètre de Javal ou les kératomètres automatiques prennent deux axes de mesure; les biomètres optiques ont tendance à augmenter les points de mesure:

- 6 points pour le IOLMaster (Zeiss);
- 32 points de mesure répartis en deux cercles concentriques de 16 mesures chacun pour le LENSTAR (Haag-Streit);
- 2 cercles concentriques en continu pour l'AL-Scan (NIDEK);
- 1 000 points de mesure pour l'ALADDIN (Topcon).

Les topographes cornéens donnent une multitude de points de mesure sur différentes zones. La diversité des appareillages et leur majoration du nombre de points de mesure s'accompagnent malheureusement d'une diversité de mesures sur des diamètres différents des 3 mm classique des kératomètre (**tableau I**):

- l'appareil IOLMaster (Zeiss) mesure en moyenne à 2,5 mm;
- l'appareil LENSTAR (Haag-Streit) sur 2 cercles concentriques à 1,65 et 2,3 mm;

	Kératomètres	IOLMaster (Zeiss)	LENSTAR (Haag-Streit)	AL-Scan (NIDEK)	ALADDIN (Topcon)	Topographie cornéenne
Nombre de points de mesure	2 mesures	6 mesures	32 mesures	2 cercles	1 000 points	Multiples
Zone de mesure	3 mm	2,5 mm	1,65 et 2,3 mm	2,4 et 3,3 mm	3 mm	SimK 3, 4,5 mm ?

TABEAU I : Tableau comparatif des méthodes de mesures de la kératométrie par les différents systèmes de biométrie. La tendance est vers une majoration des points de mesure mais avec absence de véritable standardisation des diamètres de mesure.

- l'appareil AL-Scan (NIDEK) sur deux cercles concentriques de 2,4 et 3,3 mm;
- l'appareil à ALADDIN (Topcon) mesure sur les 3 mm à partir d'une topographie cornéenne.

Les topographes cornéens peuvent donner des mesures soit comparables à la kératométrie, soit sur les zones des 3, 4 ou 5 mm.

À l'usage, ce facteur variable d'un appareil à l'autre entraîne des conséquences sur le calcul de la puissance de l'implant et sur le résultat postopératoire, poussant à modifier la constante A de façon à compenser cette différence de réaction du calcul d'implant.

La mesure de l'astigmatisme fait l'objet d'une attention particulière avec l'utilisation de plus en plus fréquente des implants toriques. Pour ces calculs, il est indispensable de déterminer la puissance du méridien le plus cambré et le méridien le plus plat ainsi que l'axe de l'astigmatisme.

La comparaison des mesures prises avec différents appareils permet de déterminer un axe assez comparable d'un système à l'autre, mais les puissances peuvent varier en fonction du diamètre d'acquisition et de la technologie utilisée. Il sera préférable de privilégier les appareils qui donnent le plus de points de mesure sur la zone des 3 mm centraux et de s'aider d'une topographie cornéenne pour déterminer l'aspect plus ou moins régulier de l'astigmatisme.

3. La position de l'implant postopératoire

Il est à noter que les deux mesures principales, longueur axiale et kératométrie, ne sont pas suffisantes pour caractériser la puissance du cristallin naturel. En effet, lorsque ces deux mesures sont identiques pour 2 patients différents, le cristallin peut être positionné de façon plus ou moins antérieure ou postérieure avec un retentissement sur la position définitive de l'implant, entraînant une erreur réfractive d'autant plus importante que le globe oculaire est court avec un implant puissant.

De façon à limiter cet aléa, les formules de calculs les plus récentes proposent d'utiliser des mesures plus complètes avec notamment la mesure de la profondeur de la chambre antérieure (Haigis), de la distance de blanc à blanc ou l'épaisseur du cristallin comme la formule de Olsen ou Holladay 2.

Les formules de calcul

L'utilisation des formules de calcul pour les différents modes de biométrie permet d'optimiser le calcul d'implant en fonction de la longueur axiale:

- pour les globes proches de l'emmétropie, compris entre 22,5 et 24,5 mm de long, soit 72 % de la population, les différentes formules donnent des résultats proches les uns des autres en dehors des fluctuations de position du cristallin;
- pour les globes myopes de longueur axiale supérieure à 24,5 mm, soit 20 %

2014

Le glaucome rend encore aveugle.

Rapport de la SFO 2014 - Le GPAO dans le monde - Chapitre 3*.

- Les glaucomes sont la deuxième cause mondiale de cécité derrière la cataracte.
- Ils constituent la première cause de cécité irréversible et représentent environ 15% de toutes les cécités.
- En 2020, il y aura environ 80 millions de patients glaucomateux et près de 75% seront des glaucomes à angle ouvert.

*Société Française d'Ophtalmologie - Rapport 2014. Glaucome primitif à angle ouvert. Elsevier Masson 2014. p55.

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

de la population, la formule de SRKT semble la plus performante;

– pour les globes courts de longueur axiale inférieure à 22,5 mm, soit 8 % de la population, il est conseillé de comparer les résultats donnés par les formules SRKT, Holladay 1 et Hoffer Q;

– lorsque l'on utilise l'appareil IOLMaster de Zeiss, ces différents résultats peuvent être comparés à ceux obtenus par la formule de Haigis qui inclut la mesure de profondeur de chambre antérieure mais dont l'optimisation n'est proposée que pour les mesures prises avec cet appareil.

La constante A

La constante A correspond à une valeur qui tend à caractériser un implant dans sa forme, son matériau, l'angulation de ses pieds et, au total, sa position dans l'œil. Elle a été déterminée pour la formule de régression SRK après implantation de séries homogènes de patients. Malheureusement, son appellation et sa valeur ne sont pas constantes.

En effet, chaque promoteur de formule remplace la constante A par une valeur et une appellation différentes en fonction du mode d'action de chaque formule de calcul :

– Holladay préfère le SF (*surgeon factor*);
– Hoffer préfère l'ACD (profondeur de chambre antérieure);
– Haigis la sépare en trois sous-constantes (a0, a1, a2).

En pratique, l'étiquetage des packaging d'implant fait apparaître la constante A dite "nominale" pour la formule SRK, avec des mesures prises en mode A de contact et une kératométrie par kératomètre de Javal. L'arrivée des biomètres optiques, avec leurs mesures sans contact et avec une kératométrie de technologie différente et de diamètre variable, a mis en évidence des différences de réponse des formules.

Le site des utilisateurs de biométrie par interférométrie (ULIB : <http://www.augenklinik.uni-wuerzburg.de/ulib/>) a permis de recalculer les puissances d'implant en fonction des différentes formules, avec parfois des variations importantes entre la constante A nominale et la constante A dite "optique" dans un premier temps uniquement dédiée à l'appareil IOLMaster (Zeiss).

L'utilisation d'appareils différents pousse à un recalage des constantes A, et le site des utilisateurs d'interféromètres fait apparaître les valeurs de constante A recalculées pour l'appareil LENSTAR d'Haag-Streit avec de probables évolutions pour les deux autres biomètres.

Discussion

La cohérence du calcul d'implant dépend d'une chaîne de paramètres, employés ensuite dans les formules de calcul avec nécessité d'utiliser un type d'implant dont les différents caractères sont retranscrits par la constante A.

L'équilibre des calculs basé historiquement sur la biométrie ultrasonore et la kératométrie par Javal ou kératomètre automatique a permis, pendant de très nombreuses années, d'avoir une homogénéité et une cohérence des calculs liées à la prise de mesure de toutes les valeurs utiles pour activer les formules de calcul qui, elles-mêmes, ont été écrites pour cette association d'appareillage.

L'arrivée des biomètres optiques a modifié cette cohérence avec une mesure de longueur axiale précise mais avec une plus grande variabilité des mesures de la valeur kératométrique. Ce point doit mériter toute notre attention, notamment en cas de globe hors norme. L'absence de mesure de longueur axiale par les biomètres optiques – en cas d'opacité des milieux – pousse à garder une pratique de la biométrie en mode A,

ou mieux de s'intéresser à la biométrie en mode B pour bénéficier de l'excellente précision des mesures dans 100 % des cas, complétée par la possibilité d'exploration du segment postérieur.

Par ailleurs, lors du passage de la biométrie en mode ultrasonore à la biométrie optique ou au changement de biomètre optique, il est conseillé de comparer les calculs obtenus avec le système précédent à ceux donnés par le nouveau système choisi, d'autant plus que la longueur axiale ou que le rapport entre longueur axiale et kératométrie s'éloigne du standard habituel.

Conclusion

La cohérence et la précision des calculs d'implant pour la chirurgie de la cataracte nécessitent de garder une réflexion assez poussée sur les calculs d'implant au quotidien avec une surveillance importante de la réponse des différents appareils pour les mesures de longueur axiale et de kératométrie.

L'utilisation de formules adaptées et l'adaptation de la constante A permettent de limiter les marges d'erreur.

L'évolution vers des biomètres optiques sans contact avec leur délégation à des assistants pousse à former de plus en plus nos assistants aux différentes facettes du calcul d'implant et à ses risques liés au cumul de très petites erreurs sur les mesures, sur le choix des formules et sur l'utilisation de la constante A.

L'absence de réponse des biomètres optiques dans certaines conditions pousse à considérer un maintien de la pratique de la biométrie en mode A ou de s'entourer d'un échographiste formé à la pratique de la biométrie en mode B.

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

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

Choix pertinent et limites des formules de calcul : présent et futur

RÉSUMÉ : Cet article expose les principales formules utilisées pour prédire le calcul de la puissance de l'implant de cristallin artificiel en chirurgie de la cataracte. L'amélioration des techniques de mesures biométriques (biométrie optique, interférométrie) a permis d'obtenir une précision comprise entre $\pm 0,50D$ pour la majorité des yeux "normaux". Le calcul biométrique demeure perfectible pour les yeux opérés de chirurgie réfractive, ou aux caractéristiques biométriques "extrêmes" (yeux très courts, yeux très longs). L'utilisation de formules de 4^e génération, le recours au *ray tracing* pourraient être combinés à des techniques d'imagerie de mesure optique peropératoire pour accroître la précision réfractive en chirurgie de la cataracte.



→ D. GATINEL

Fondation Ophtalmologique
Adolphe de Rothschild, CÉROC,
PARIS.

La chirurgie de la cataracte consiste en routine à extraire et remplacer un cristallin opacifié par un cristallin artificiel optiquement assimilable à une lentille synthétique transparente, et munie d'une puissance optique principale (vergence) exprimée en dioptrie. La biométrie oculaire permet le recueil des paramètres nécessaires au calcul de la puissance de l'implant à même d'induire la réfraction désirée après l'opération de la cataracte. Pour les implants monofocaux et/ou toriques, cette puissance est destinée à induire l'emmetropie, ou une myopie légère dans la quasi-totalité des situations. Pour les implants multifocaux, cette puissance correspond à celle du foyer de loin (emmetropie).

Une fois les paramètres biométriques recueillis, il demeure nécessaire de les intégrer au sein d'une formule de calcul pour prédire la puissance d'implant destinée à induire la réfraction désirée. Les formules utilisées actuellement sont conçues à partir d'un modèle d'œil théorique dont les variables anatomiques peuvent être ajustées sur celles de l'œil à opérer. Les calculs reposent sur l'utilisa-

tion de formules optiques paraxiales (optique gaussienne) et la résolution d'un jeu d'équations où la puissance de l'implant fait figure d'inconnue. Quel que soit le degré de précision et de fidélité du modèle d'œil utilisé pour le calcul biométrique, toute part d'incertitude ne peut être dissipée car il n'est pas possible de prédire avec certitude la position effective de l'implant dans l'œil vis-à-vis de la cornée. Pour chaque millimètre d'écart entre la position attendue et la position obtenue de l'implant vis-à-vis de la cornée, on peut estimer l'écart de vergence (erreur réfractive) totale à environ 1D (l'effet réfractif causé par les variations de la position axiale de l'implant est d'autant plus prononcé que sa puissance est élevée).

Les relations et associations statistiques entre la courbure cornéenne (qui contrôle la puissance kératométrique), la géométrie générale du segment antérieur, la longueur axiale, etc., d'une part, et la position effective de l'implant d'autre part, peuvent être étudiées de manière rétrospective, et ce pour chaque type d'implant, cela afin d'établir des modèles prédictifs. La chirurgie réfrac-

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

tive cornéenne, en modifiant la puissance kératométrique chez des yeux anciennement amétropes, alimente un contingent croissant d'yeux où les relations statistiques établies pour les yeux non opérés sont invalides.

L'enjeu principal des formules de dernière génération est ainsi d'accroître la précision du calcul biométrique pour les yeux "atypiques". Si les caractéristiques anatomiques de l'œil sont évidemment requises pour le calcul biométrique, l'appréciation de certains éléments en peropératoire, comme la position du sac capsulaire après retrait du cortex et noyau cristallin, ou le statut réfractif de l'œil aphaque apparaissent *a priori* comme des informations utiles. Enfin, l'émergence de techniques de mesures optiques peropératoires laisse augurer de nouvelles perspectives pour la détermination de la puissance de l'implant.

Il faut donc avoir à l'esprit que le calcul biométrique fait appel à certaines assumptions et, à ce titre, il serait préférable de remplacer le mot "calcul" avec celui de "prédiction" afin de signifier que ce calcul est, par essence, prédictif et **comporte une part d'incertitude**. Par ailleurs, certaines erreurs instrumentales sont également susceptibles d'en réduire la précision. En supplantant l'échographie ultrasonore, la généralisation de la biométrie optique par interférométrie à cohérence partielle a permis de réduire à un facteur quasi négligeable les erreurs de mesure de la longueur axiale de l'œil. Il est estimé qu'avec les techniques biométriques optiques actuelles, on peut atteindre une précision de $\pm 0.50D$ dans plus de 70 % des cas, et de $\pm 1.00D$ dans plus de 90 % des cas [1]. Les écarts résiduels entre réfraction souhaitée et obtenue dépendent essentiellement de la qualité de la prédiction de la position effective de l'implant et de la mesure de la puissance kératométrique du dioptré cornéen.

Cet article sera consacré à la description des caractéristiques générales des prin-

cipales formules de calcul biométriques d'utilisation clinique courante.

Évolution des formules de calcul

Au fil des années, plusieurs formules de calcul biométrique ont été proposées, et les plus utilisées sont actuellement implémentées dans le logiciel de calcul des biomètres optiques. Les formules dites "de régression" (empiriques) se sont effacées au profit des formules dites "théoriques" (fondées sur un œil modèle). Cependant, les formules théoriques font appel au principe de régression pour le choix des valeurs à assigner à certains paramètres. Elles reposent également sur certaines simplifications. La cornée est assimilée à un dioptré unique dont le choix d'une valeur d'indice de réfraction est ajusté pour pallier à l'absence de mesure de la face postérieure de la cornée (indice kératométrique et non physique). La valeur précise de la position axiale occupée par l'implant vis-à-vis de la cornée en postopératoire, ou "position effective de l'implant" (désignée par l'acronyme ELP pour l'expression anglaise consacrée : *effective lens position*), est une variable prédictive et non mesurable.

La différenciation principale des formules modernes peut être accomplie selon le type d'assumption effectué pour prédire une position effective de l'implant. Pour le clinicien, le choix pertinent d'une formule de calcul repose essentiellement sur la compréhension de ces différences, qui peut orienter vers le choix d'une formule particulière face à un œil ou contexte clinique particulier. Certaines formules sont plutôt recommandées en fonction de la longueur axiale (yeux courts < 22 mm vs yeux longs > 24 mm), car le modèle prédictif qu'elles utilisent pour la position effective de l'implant à partir de données mesurables en préopératoire est plus exact pour ces caractéristiques anatomiques [2].

Formules et modèles de régression

La régression est une technique de calcul où l'on essaye *a posteriori* de déterminer une formule explicative entre plusieurs variables : puissance de l'implant, réfraction obtenue, longueur axiale, kératométrie, etc. Elle nécessite le recueil d'un nombre de données suffisant pour alimenter le modèle et y plaquer une formule explicative.

Les premières formules établies à la fin des années soixante et au cours des années soixante-dix par Fyodorov, Binkhorst, ou encore Colenbrander étaient des formules dites "théoriques" fondées sur un modèle optique paraxial de l'œil où était appliqué un calcul de vergence destiné à déterminer *a priori* la puissance de l'implant destiné à induire la réfraction souhaitée. Dans un calcul paraxial, ne sont pris en compte que les rayons incidents qui sont proches de l'axe optique (optique paraxiale), et qui traversent la région centrale de la pupille irienne. S'ils ne permettent pas d'appréhender de manière exhaustive les propriétés optiques de l'œil opérés, ces rayons conditionnent grandement son statut réfractif : emmétropie, myopie, hypermétropie (et astigmatisme dans un modèle tridimensionnel). Les déboires rencontrés avec les premiers résultats des formules théoriques, qui n'étaient pas que liés à la formule mais aux techniques de mesures, n'ont pas rendu cette approche universelle.

Une formule appelée "SRK" fut développée au début des années quatre-vingt en tant que formule de régression par Sanders, Retzlaff et Kraft. Elle possédait l'avantage d'être simple, à une époque où le calcul électronique et les ressources informatiques étaient encore peu accessibles pour les cliniciens.

Puissance = constante A - 2.5 Longueur axiale - 0.9 Kératométrie

La constante A, qui dépend de divers paramètres utilisés dans la formule théorique – kératométrie, longueur axiale, position occupée par l'implant – a une valeur proche de 118 pour la plupart des implants de chambre postérieure. Sa valeur peut être modulée pour s'ajuster au mieux aux résultats réfractifs escomptés, grâce au recueil précoce de données cliniques. Cette constante est ajustée pour limiter au mieux l'effet des variations de la position effective d'un type d'implant particulier.

La formule SRK est aujourd'hui désuète, car elle s'est avérée relativement imprécise pour les yeux "atypiques" (les principes même de conception des formules de régression en réduisent la précision pour les yeux "particuliers"). La relation entre les paramètres mis en jeu dans la formule SRK n'est pas aussi linéaire et, parallèlement, le développement des techniques de mesures biométriques a fourni le gain de précision nécessaire aux formules théoriques qui ont supplanté les formules de régression.

Il est néanmoins intéressant de comprendre les principes qui régissent formules de régression, car une approche de ce type est nécessaire pour prédire la valeur de la position effective de l'implant. Cette variable n'est en effet pas mesurable en préopératoire, et doit faire l'objet d'une assumption; une approche prédictive de type "statistique" peut alors être utilisée, à partir de l'analyse rétrospective de l'influence qu'exercent certaines valeurs comme la kératométrie, la longueur axiale, sur la position finale de l'implant.

Les formules théoriques (ou exactes) de calcul d'implant

Les premières formules théoriques permettant de calculer la puissance de l'implant à partir d'un modèle d'œil simplifié furent baptisées en l'honneur de leur développeur (cette tradition

perdure). On distingue habituellement plusieurs générations de formules théoriques, mais cette classification est sujette à certaines variations en fonction des auteurs. La classification la plus simple est globalement chronologique. Elle distingue les formules théoriques dites de première génération, les formules empiriques dites seconde génération (voir plus haut) et les formules théoriques modernes dites de troisième génération.

1. Formules théoriques de première et seconde génération

La formule de Fyodorov fut pionnière et suivie par les formules de Colenbrander (1973), Hoffer (1974) et Binkhorst (1975) (C.D. Binkhorst fut un ophtalmologiste hollandais qui développa un modèle d'implant clippé à l'iris). D'autres auteurs ont proposé leur formule: formule de Thijssen, formule de Van der Heijde... Ces formules sont quasiment (voire parfaitement) identiques et peuvent être indifféremment converties en une expression analytique unique.

Les formules théoriques reposent sur l'utilisation d'un modèle d'œil simplifié et de formules de vergence (fig. 1). La valeur utilisée pour la position effective de l'implant (généralement désignée par la variable C, ou ACD [*anterior chamber depth*]) est forcément arbitraire. La formule de Colenbrander est légèrement modifiée vis-à-vis de la formule théorique obtenue par calcul de vergence: la position effective de l'implant est accrue de 0,05 mm, cette distance correspondant à la position du plan principal objet de la cornée.

Les formules théoriques modernes en découlent **mais diffèrent dans la manière dont elles prédisent la position effective de l'implant en postopératoire**. Les formules de première génération connurent un succès mitigé car les techniques de mesure de la longueur axiale n'étaient pas aussi précises qu'aujourd'hui. On utilisait à l'époque une méthode contact où une sonde émettait des ultrasons au contact de la cornée: la vitesse de propagation des ultrasons pouvait fluctuer selon le degré de cataracte et l'examineur, en exerçant une

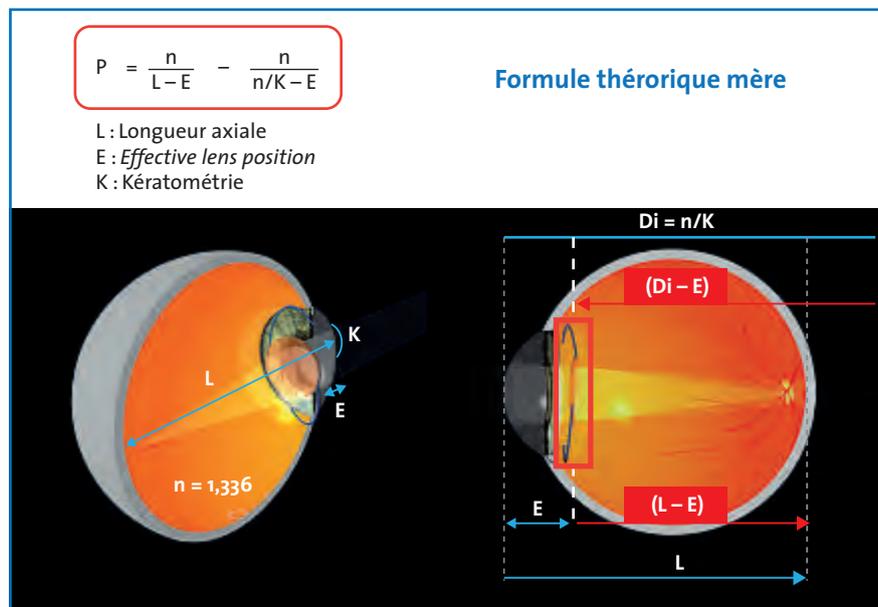


FIG. 1: Toutes les formules théoriques découlent d'une formule paraxiale théorique "mère", utilisant les vergences de la cornée seule, du couple "cornée + implant", pour obtenir la valeur de la puissance de l'implant destinée à fournir à l'œil pseudophaque la réfraction souhaitée.

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

pression involontaire sur la cornée lors de la mesure, pouvait réduire artificiellement la valeur de la longueur axiale.

L'introduction de la mesure interférométrique en 1999 (IOLMaster, Zeiss) ainsi que les formules théoriques de seconde génération, où la valeur de la position effective de l'implant est fonction de divers paramètres, ont généralisé l'utilisation des formules théoriques.

Hoffer fut en 1982 un des premiers à tenter de corréler la position effective de l'implant à la longueur axiale : les yeux plus longs possèdent généralement une chambre antérieure plus profonde que les yeux plus courts. Le présupposé d'une relation entre longueur axiale et la profondeur de la chambre antérieure pour mieux prédire la position de l'implant est le propre des formules de seconde génération. La relation utilisée par Hoffer pour relier la position de l'implant (ELP) avec la longueur axiale était :

$$\text{ELP} = 2.93 \times \text{Longueur axiale} - 2.92$$

2. Formules théoriques dites de troisième génération

Elles se caractérisent par l'utilisation de la kératométrie pour parfaire la prédiction de la position effective de l'implant.

Les formules de 3^e génération sont basées sur l'utilisation d'algorithmes particuliers, destinés à améliorer la prédiction de la position effective de l'implant à partir de la valeur de la kératométrie ; une cornée plus cambrée suggère une flèche (donc une profondeur de chambre) accrue et, de fait, "l'éloignement" de l'implant vis-à-vis de la cornée et inversement.

● Formule de Holladay

Holladay a proposé d'utiliser la courbure cornéenne comme prédicateur de la position finale de l'implant, en insistant sur la différence entre la valeur de profondeur de la chambre antérieure (distance du

sommet cornéen à l'iris, appelée "aACD" [*anatomic anterior chamber depth*]) et la distance entre sommet cornéen et implant. La différence (distance iris/implant) fut désignée par le terme *surgeon factor* (SF). Le calcul de la valeur de SF pouvait alors faire l'objet d'une régression faisant intervenir la constante A de l'implant. Dans cette formule, la profondeur de chambre antérieure est prédite à partir d'une régression portant sur la longueur axiale et la kératométrie.

● Formule SRK T

C'est en s'inspirant de cette approche que Retzlaff (le "R" du trio d'auteurs à l'origine de l'acronyme SRK) proposa la formule SRK T (T pour Théorique), mais en conservant le concept de constante A (probablement pour ne pas contrarier les utilisateurs encore nombreux de la formule de régression SRK). Cette constante A était convertie en position effective de l'implant à partir d'une formule linéaire.

$$\text{ELP} = \text{Flèche cornéenne} + 0.62467 \times A - 68.747 - 3.336$$

La flèche cornéenne est un paramètre qui permet de relier la courbure cornéenne à la distance cornée/iris. De cette estimation naît un problème chez les patients opérés de chirurgie réfractive : la courbure cornéenne est modifiée chirurgicalement, et n'est plus un aussi bon prédicteur de la profondeur de la chambre antérieure que dans une population d'yeux indemnes de toute chirurgie.

● Formule de Hoffer Q

Hoffer proposa en 1992 la formule de Hoffer Q, basée sur un calcul quadratique pour prédire une profondeur de chambre antérieure théorique personnalisée à partir de la kératométrie. Une fois cette valeur calculée, elle était alors utilisée comme base pour un réajustement du calcul de la puissance de l'implant fonction de la kératométrie et de la longueur axiale.

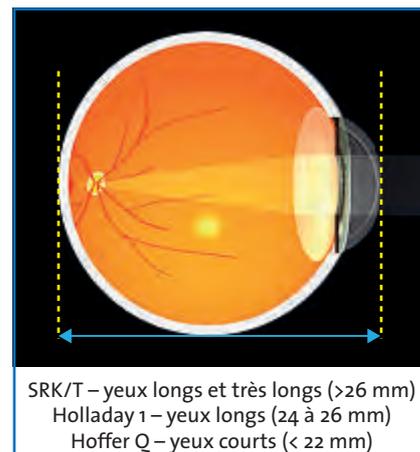


FIG. 2 : Indication des formules de 3^e génération en fonction de la longueur axiale.

Les formules de 3^e génération sont employées en routine pour la chirurgie de la cataracte. Elles excellent chacune plus particulièrement dans certaines conformations oculaires (yeux plus courts, yeux plus longs, etc.). La figure 2 ci-dessus résume les indications préférentielles de ces formules, en fonction de la longueur axiale du globe oculaire concerné. Ainsi, la longueur axiale détermine généralement le choix de la formule de 3^e génération utilisée pour le calcul biométrique.

3. Formules de 4^e génération

Les formules les plus récentes de 4^e génération accordent **moins (voire pas) d'importance à la kératométrie pour le calcul de la position prédite de l'implant (ELP)**. En revanche, d'autres mesures y sont incorporées : la profondeur anatomique de la chambre antérieure en préopératoire, le diamètre blanc à blanc, l'épaisseur du cristallin... (fig. 3) Elles éliminent le recours à la prise en compte deux kératométries ("double-K") dans une formule de 3^e génération, soit la préopératoire (pour prédire la position effective de l'implant) et la postopératoire (comme valeur de puissance du dioptré cornéen) [3]. Ceci les rend **particulièrement intéressantes dans les situations où la kératométrie a**

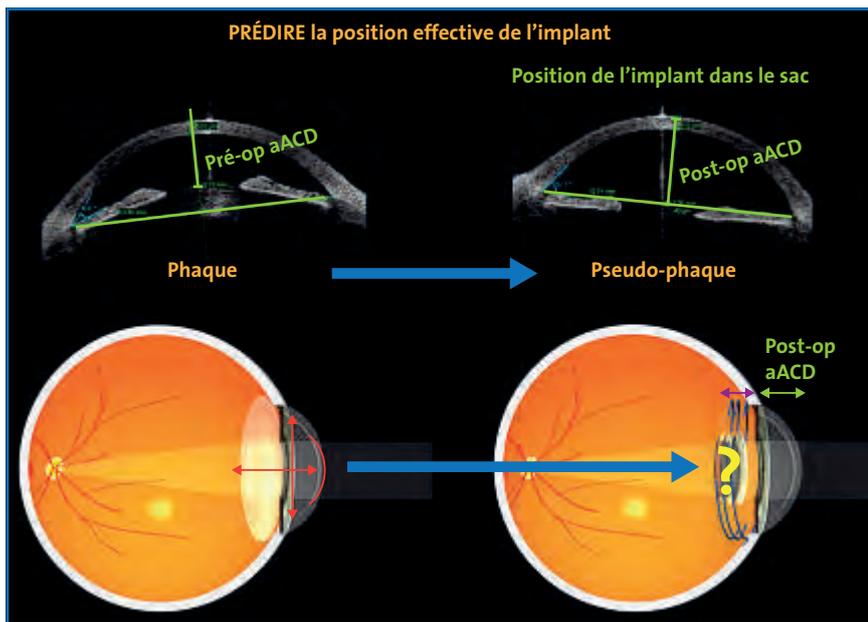


FIG. 3 : L'incertitude sur la position effective de l'implant peut être complètement levée, mais elle peut être réduite par l'acquisition de mesures préopératoires relatives à la géométrie du segment antérieur, combinées à des données réfractives postopératoires, et leur utilisation pour bâtir des modèles prédictifs. De manière intuitive, il est logique de postuler que ces paramètres puissent chacun influencer sur la position finale de l'implant. La courbure du dôme cornéen, la profondeur anatomique de la chambre antérieure (aACD : *anatomic anterior chamber depth*), l'épaisseur du cristallin, le diamètre "blanc à blanc" peuvent être inclus. Cette liste n'est pas exhaustive, car les caractéristiques géométriques et mécaniques de l'implant, son comportement dans le sac capsulaire, lui-même soumis à des contraintes variables comme le diamètre et le centrage du capsulorhexis, pourront influencer sur la position effective de l'implant.

été modifiée chirurgicalement, préalablement à la survenue de la cataracte, comme pour les yeux ayant bénéficié de chirurgie réfractive (Lasik, PKR, kératotomie radiaire, etc.). Dans ces circonstances, il est important de ne pas utiliser la kératométrie (puisque'elle a été modifiée par la chirurgie) pour la prédiction de l'ELP, mais il est également important de bien mesurer celle-ci. Il existe pour cela plusieurs méthodes particulièrement adaptées pour les yeux opérés de chirurgie réfractive : la topographie cornéenne, l'estimation de la puissance gaussienne antérieure et postérieure de la cornée (formule BESSt) [4], la méthode de l'histoire clinique, les techniques de réfraction après pose de lentilles de contact rigides.

Ces formules possèdent également un intérêt potentiel dans le cas de globes oculaires vierges de tout passé chirur-

gical mais atypiques : les yeux myopes dont la cornée présente une faible kératométrie, les yeux hypermétropes dont la cornée est particulièrement cambrée. Dans ces situations, la valeur de la kératométrie préjuge d'une position effective de l'implant probablement plus éloignée de la position réelle adoptée par l'implant, dans un œil dont les segments antérieurs et postérieurs sont relativement "dysharmonieux". Les yeux très "courts", en particulier, présentent une variabilité accrue en matière de proportion qu'occupe le segment antérieur vis-à-vis du segment postérieur. L'implant pour un œil court étant muni d'une puissance élevée, toute imprécision quant à sa position effective est source d'une variabilité réfractive accrue, et ce d'autant plus que la kératométrie est également prononcée.

Enfin, la mesure précise de l'astigmatisme cornéen est un prérequis dès qu'une

implantation torique est envisagée. La correction de l'astigmatisme cornéen fait appel à des techniques de mesures kératométriques plus abouties, visant notamment à mesurer l'effet de toricité de la face postérieure de la cornée. L'estimation de l'astigmatisme cornéen en chirurgie de la cataracte dépasse le cadre de cet article, mais le recours à certains calculateurs en ligne peut amener le chirurgien à recourir à des formules propriétaires, ou fondées sur l'utilisation de la kératométrie moyenne au sein d'une formule de 3^e ou 4^e génération.

● Formule de Olsen

Elle est fondée sur l'utilisation de paramètres du segment antérieur, et inclut la profondeur de la chambre antérieure (anatomique) préopératoire et l'épaisseur du cristallin pour améliorer la prédictibilité du calcul de la position effective de l'implant. Dans cette formule, l'influence de la kératométrie sur la position effective de l'implant est nulle. Selon Olsen, l'épaisseur du cristallin combinée à la profondeur anatomique de la chambre antérieure détermine statistiquement la manière dont l'implant sera positionné dans le sac capsulaire et sa distance avec le sommet cornéen. Cette formule est intégrée au logiciel du biomètre LENSTAR LS900 (Haag-Streit).

● Formule de Haigis

En 1999, Haigis a proposé d'utiliser trois constantes pour prédire la position effective de l'implant fondées sur les caractéristiques anatomiques de l'œil et de l'implant utilisé. Comme la formule de Olsen, la kératométrie n'est pas utilisée pour prédire la position effective de l'implant. En revanche, le type d'implant, la profondeur de la chambre antérieure (préopératoire) et la longueur axiale sont inclus dans le calcul de la position effective de l'implant (ELP). Cette formule est disponible sur le biomètre IOLMaster (Zeiss) ainsi que sur le biomètre AL-Scan (Nidek).

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

Une variante de la formule de Haigis, particulièrement adaptée au calcul des yeux myopes opérés de chirurgie réfractive par Lasik a été développée. Appelée formule de Haigis-L, elle repose principalement sur un ajustement de la valeur de la kératométrie mesurée par l'IOLMaster, de manière à éviter de sous-estimer la puissance optique de la cornée. Certaines formules ne sont pas publiées *in extenso* (Holladay II) ou font l'objet de travaux plus théoriques que d'applications pratiques (*ray tracing*). Certains auteurs considèrent ces formules comme de 5^e génération.

● Formule de Holladay II

Holladay a développé une formule où divers paramètres anatomiques du segment antérieur de l'œil comme le diamètre blanc à blanc (diamètre de la cornée) ainsi que l'âge du patient, le sexe, la réfraction préopératoire sont utilisés pour prédire une valeur appelée ESF (*estimated scaling factor*). Cette valeur est alors multipliée par celle de la position effective de l'implant prédite par le fabricant. Cette formule, proposée en 1996, n'a jamais été publiée. Elle est disponible sur Internet moyennant un abonnement payant. Elle semble particulièrement adaptée au calcul de la puissance de l'implant pour des yeux opérés de chirurgie réfractive ou présentant des longueurs axiales extrêmes.

● Ray tracing

L'utilisation d'un logiciel capable d'effectuer la simulation du tracé de rayons à travers un œil modèle (*ray tracing*) dont les surfaces cornéennes peuvent être données par des mesures topographiques effectuées avant l'opération (face antérieure, face postérieure, épaisseur de la cornée). Le *ray tracing* n'est pas contraint aux conditions paraxiales : la puissance obtenue prend en compte l'asphéricité des deux surfaces cornéennes, mesurée par imagerie Scheimpflug [5]. En revanche, comme

pour les autres formules optiques, la position effective de l'implant ne peut être connue à l'avance, et certaines assumptions doivent être accomplies. Ce type de calcul n'est pas fréquemment utilisé car il nécessite l'utilisation d'un logiciel spécifique (p. ex. Okulix), et la supériorité de cette approche sur les formules de quatrième génération n'est pas véritablement démontrée, même si des résultats encourageants ont été obtenus pour le calcul d'implant après chirurgie réfractive [6].

Perspectives futures

La précision biométrique atteinte aujourd'hui en chirurgie de la cataracte permet d'atteindre l'objectif réfractif dans une vaste majorité de situations cliniques, mais il demeure un objectif : celui d'améliorer la précision réfractive pour les yeux atypiques et/ou opérés de chirurgie réfractive. Puisque les mesures préopératoires ont un intérêt prédictif, il est licite de postuler que le recueil de certains paramètres anatomiques

ou réfractifs en peropératoire, après le retrait du cristallin, pourrait permettre d'accroître la précision du résultat grâce à l'obtention de mesures du statut réfractif de l'œil aphaque.

1. Mesures OCT du segment antérieur

L'essor de techniques d'imagerie peropératoire (OCT) pourrait permettre d'affiner le calcul biométrique conventionnel [7]. L'appréciation de la position de l'équateur du sac capsulaire après retrait du cortex et du noyau cristallinien pourrait renseigner sur la position finale de l'implant : l'importance de cette donnée est *a priori* comparable à la mesure de la profondeur de la chambre antérieure en préopératoire, à ceci près qu'elle s'affranchit des effets du processus cataractogène sur l'épaississement du cristallin.

2. Aberrométrie et mesures réfractives intraopératoire

La possibilité d'accomplir des mesures biométriques réalisées au cours de l'opé-

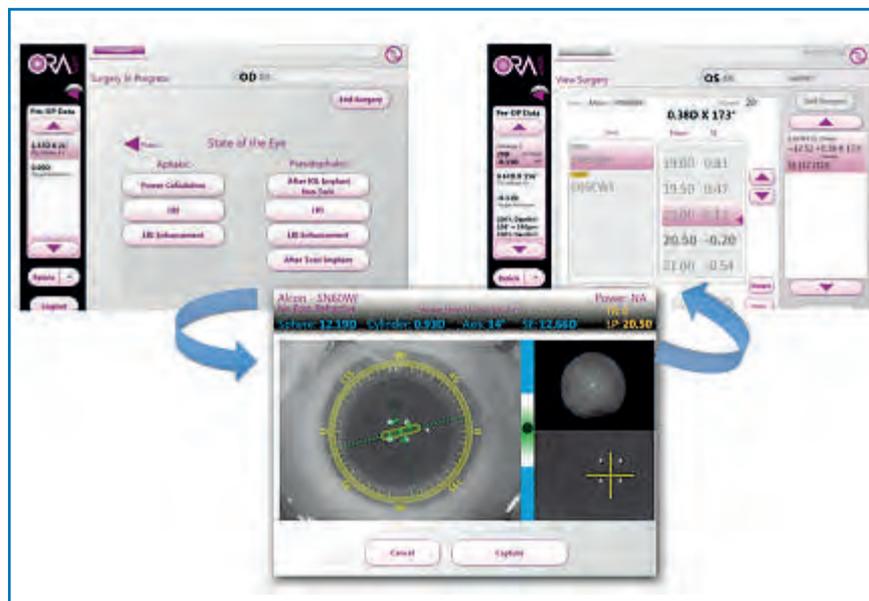


FIG. 4 : Utilisation de l'aberrométrie peropératoire (ORA). Cette technologie permet de calculer la puissance d'un implant de cristallin artificiel, à partir du recueil de données mesurées sur un œil aphaque (en bas) et l'utilisation des données biométriques préopératoires (kératométrie, longueur axiale, formule de calcul).



FIG. 5 : Après implantation torique, les mesures optiques (système ORA) permettent d'apprécier la présence d'un astigmatisme résiduel et suggérer une éventuelle rotation horaire ou antihoraire de l'implant (crédit image : Dr W. Culbertson, Miami, États-Unis).

ration dessine les contours d'un avenir où le calcul de la puissance de l'implant pourrait être affiné, voire effectué juste avant son implantation dans le sac capsulaire (technologie ORA système [Optiwave Refractive Analysis]) (fig. 4 et 5). L'intérêt majeur de cette technologie, qui nécessite de fixer un dispositif optique (interférométrie de type Talbot Moiré) sur le microscope opératoire, réside dans la possibilité de valider ou modifier les données d'un calcul biométrique reposant sur les seules données préopératoires dans des situations cliniques difficiles, comme pour les yeux présentant une histoire clinique et/ou chirurgicale particulière (chirurgie réfractive, chirurgie du segment antérieur, etc.). Les mesures aberrométriques peuvent être réalisées après l'implanta-

tion pour vérifier le statut réfractif de l'œil implanté : équivalent sphérique et astigmatisme. La validité des mesures intraopératoire est sujette à certaines conditions de mesures, relatives à la pression intraoculaire et la géométrie du dôme cornéen. Les données publiées à ce jour rapportent des résultats encourageants, bien qu'il ne semble pas possible d'atteindre une précision réfractive de $\pm 0.50D$ dans plus de 50 % des cas pour des yeux ayant un passé de chirurgie réfractive cornéenne [8].

Conclusion

Des progrès significatifs ont été accomplis en matière de calcul biométrique au cours des deux dernières décennies.

La précision réfractive atteinte pour les yeux "particuliers" (opérés de chirurgie réfractive) n'est pas encore du niveau de celle procurée pour les yeux "normaux". L'utilisation de formules de calcul moderne, combinée à l'utilisation de nouvelles technologies de mesure peropératoire, devrait permettre de réduire cet écart dans le futur.

Bibliographie

- BRÄNDLE J in Haigis W: IOL calculation in long and short eyes. In *Mastering the Techniques of IOL Power Calculations*. Hoyos GA, Dementiev JE (eds), Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi, 2005.
- LEE AC, QAZI MA, PEPOSE JS. Biometry and intraocular lens power calculation. *Curr Opin Ophthalmol*, 2008;19:13-17.
- ARAMBERRI J. Intraocular lens power calculation after corneal refractive surgery: Double K method. *J Cataract Refract Surg*, 2003;29: 2063-2068.
- BORRASIO E, STEVENS J, SMITH GT. Estimation of true corneal power after keratorefractive surgery in eyes requiring cataract surgery: BESSt formula. *J Cataract Refract Surg*, 2006;32:2004-2014.
- MINAMI K, KATAOKA Y, MATSUNAGA J *et al*. Ray-tracing intraocular lens power calculation using anterior segment optical coherence tomography measurements. *J Cataract Refract Surg*, 2012;38:1758-1763.
- SAIKI M, NEGISHI K, KATO N *et al*. Ray tracing software for intraocular lens power calculation after corneal excimer laser surgery. *Jpn J Ophthalmol*, 2014;58: 276-281.
- HIRNSCHALL N, NORRBY S, WEBER M *et al*. Using continuous intraoperative optical coherence tomography measurements of the aphakic eye for intraocular lens power calculation. *Br J Ophthalmol*, 2014 Feb 11.
- CANTO AP, CHHADVA P, CABOT F *et al*. Comparison of IOL power calculation methods and intraoperative wavefront aberrometer in eyes after refractive surgery. *J Refract Surg*, 2013;29:484-489.

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



28 & 29/11/14

Centre de Conférences de l'ARR
14, avenue Pierre Mendès France
67300 Schiltigheim

JOURNÉES ALSACIENNES D'OPHTALMOLOGIE - 2014

Comité Scientifique : Dr Laurent CASTELNOVO, Dr Arnaud SAUER, Dr Benoit GUIGNIER, Dr Pierre-Thomas SCHMITT

• Vendredi 28 novembre 2014

8h00 – Accueil des participants - visite de l'exposition

8H45 – Esthétique du regard - **Dr Thierry MALET**

9H30 – Le juge, l'expert et l'avocat: points de vue sur les contentieux médico-légaux en 2014

Mme Cécile MEYER- FABRE (Vice Présidente chargée de l'instruction au Tribunal de Grande Instance de Strasbourg)

Dr Jean-Claude LEPORI (Ophtalmologiste, expert auprès des tribunaux)

Me Anita JOLY (Avocate spécialiste en droit de la responsabilité médicale)

10h30/11h00 - Pause - Visite de l'exposition

11H00 – Cellules Souches, Thérapie Génique et biothérapies – **Pr José SAHEL**

11H45 – Rétine: Anti VEGF dans la DMLA fin 2014: où en est on ? [avec le soutien de NOVARTIS](#)

Orateurs : **Dr Salomon-Yves COHEN, Dr Franck FAJNKUCHEN et Dr Benjamin WOLFF.**

12H45/14h15 – **Cocktail Déjeunatoire au sein de l'exposition**

14H15 – «Anti VEGFs : les dernières données d'utilisation dans la vraie vie à un an» [avec le soutien de BAYER](#)

Orateurs : **Pr L.Kodjikian, Dr W-M. Haddad, Dr F. Matonti**

15H15 > 16H15 – 1^{ère} session d'ateliers / 16H15 – Pause - Visite de l'exposition / 16H45 > 17H45 – 2^{ème} session d'ateliers

4 sujets au choix :

1) «Complications maculaires du diabète : quelle prise en charge ?» – **Dr Typhaine GRENET** [avec le soutien de NOVARTIS](#)

2) «Larmoiement chronique: bilan et prise en charge» – **Dr Thierry MALET**

3) «Calculs d'implants difficiles» – **Dr Michel PUECH** (à confirmer)

4) «Dystrophies cornéennes pour les nuls: cas cliniques» - **Dr Serge DOAN**

• 20h00 - **Soirée de Gala au restaurant «LES HARAS de STRASBOURG»** accompagnée par l'orchestre ADEQUAT

• Samedi 29 novembre 2014

8h30 – Accueil des participants - visite de l'exposition

9H00 – «Uvéites de l'enfant» - **Pr Bahram BODAGHI**

9H45 – «Panorama: Oeil et vision dans le règne animal» - **Dr Thierry AZOULAY**

10h30 - Pause - Visite de l'exposition

11H00 – «Nouvelles et futures imageries en ophtalmologie» - **Dr Michel PUECH**

11h45 – «Complications ophtalmologiques des maladies vénériennes» - **Dr Serge DOAN**

12h30 - Clôture du congrès

Toutes les informations et le bulletin d'inscription sur le site

www.congres-jao.fr

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

Erreur réfractive après chirurgie du cristallin : le laser femtoseconde peut-il apporter la solution ?

RÉSUMÉ : La précision réfractive postopératoire fait partie des enjeux majeurs de la chirurgie moderne, et donc réfractive, de la cataracte. Malgré des avancées significatives ces dernières années, la précision réfractive cristallinienne n'égale pas encore celle des traitements cornéens.

L'arrivée de la chirurgie du cristallin assistée par le laser femtoseconde fait naître énormément d'espoirs concernant l'amélioration de la précision réfractive postopératoire. Le laser femtoseconde permet d'améliorer la prédiction des caractéristiques des incisions cornéennes et du capsulorhexis. Cependant, il n'est pas démontré que cela se traduise en avantage clinique en termes de précision réfractive postopératoire, car celle-ci dépend d'autres facteurs dont la plupart préopératoires.



→ T. AMZALLAG
Institut ophtalmique, SOMAIN.

La précision réfractive postopératoire fait partie des enjeux majeurs de la chirurgie moderne, et donc réfractive, de la cataracte. L'insatisfaction réfractive des patients, si elle est peu fréquente, est de moins en moins bien tolérée et peut parfois nécessiter un geste complémentaire non dénué de conséquences.

La chirurgie de la cataracte constitue une *opportunité réfractive* qu'il ne faut pas manquer. Nous pouvons envisager de comparer la précision réfractive de la chirurgie du cristallin à celle de la chirurgie réfractive cornéenne. Ce d'autant que, pour certaines indications de traitement de la presbytie, les deux sites (cristallinien et cornéen) entrent en concurrence.

Force est de constater que, malgré des avancées significatives ces dernières années, la précision réfractive cristallinienne n'égale pas encore celle des traitements cornéens. Nous sommes cependant sur le chemin.

L'arrivée de la chirurgie du cristallin assistée par le laser femtoseconde a fait

naître énormément d'espoirs concernant l'amélioration de la précision réfractive postopératoire, du fait d'une reproductibilité accrue de la réalisation des incisions et du capsulorhexis. Dans le cadre de la chirurgie premium avec ou sans laser, l'erreur réfractive n'est plus perçue comme un aléa mais bien comme une complication. La *promesse laser* accroît ces obligations de précision. Reste à démontrer que cette promesse est tenue afin d'informer convenablement le patient.

Quelles sont les possibilités d'amélioration de la précision réfractive, le laser femtoseconde en fait-il partie ?

Qu'en est-il de la précision réfractive actuelle ?

Bien que la précision réfractive se soit énormément améliorée ces dernières années, elle demeure insuffisante, comme le montrent plusieurs publications. Le taux d'erreurs supérieures à 1D s'avère assez homogène (5 à 7 %), même si l'on utilise les meilleurs outils actuels

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

de mesures préopératoires et les formules les mieux adaptées à chaque patient.

Behndig, analysant les résultats réfractifs d'un million de cataractes en Suède de 1992 à 2009, retrouve une erreur réfractive absolue moyenne (*mean absolute error* ou MEA) de 0.5D en 2009. Il constate une nette diminution de l'erreur moyenne entre 1995 (0.75D) et 2009, et particulièrement après 1999. Il existe aussi une réduction de l'écart type. Dans la même étude, il observe également une nette diminution de l'astigmatisme induit de 1995 à 2009 (avant la généralisation de la micro-incision), avec cependant des valeurs moyennes de 0.4D en 2009 (*fig. 1*) [1].

En 2007, Olsen, en utilisant la biométrie par interférométrie et des formules optimisées, retrouve une erreur réfractive postopératoire moyenne de 0.43D alors qu'elle était de 0.92D en 1992 [2]. Cependant, 37,5 % des patients présentent une erreur réfractive > 0.50D et 7,6 % > 1D.

En 2011, Aristodemou, avec les méthodes biométriques les plus avancées et des formules fiables (Hoffer Q, Holladay 1, SRK-T) retrouve, sur 8 108 yeux, 25 % d'erreurs réfractives > 0,50 D et 5 % > 1D [3].

Concernant l'astigmatisme chirurgicalement induit (ACI), autre cause d'erreur réfractive et d'insatisfaction du patient, sa décroissance est corrélée à la réduction de la taille des incisions jusqu'à une certaine limite. En dessous de 2,2 mm, les études ne sont pas toutes concordantes. Les valeurs moyennes d'ACI varient d'une étude à l'autre. Elles vont de 0.13D à 0.78D pour les micro-incisions (< 2 mm) et de 0.24D à 0.4D pour les incisions de 2,2 mm. S'il semble délicat de distinguer nettement micro et mini-incisions en termes d'ACI, les valeurs dans la majorité des études sont faibles et permettent une assez bonne prédiction autour de 2 mm.

En 2013, Denoyer confirme la corrélation ACI-taille d'incision, mais souligne aussi le rôle de l'hystérésis cornéenne pour expliquer certains résultats atypiques que l'on retrouve dans les différentes études, y compris avec des micro-incisions [4]. Les caractéristiques biomécaniques de chaque cornée constituent un facteur limitant à une prédiction constante. Comme pour les erreurs sphériques, ce qui pose problème n'est pas tant la moyenne (déjà significative en soi) mais l'écart type qui comporte les patients insatisfaits.

Quelle sont les causes d'erreurs réfractives ?

Les erreurs réfractives proviennent essentiellement de 4 origines :

– **les erreurs de mesures de la longueur axiale (LA) et de la kératométrie.** Les mesures interférométriques représentent une amélioration majeure. Elles sont aujourd'hui incontournables. La précision de ces mesures est celle qui a le plus augmentée ces dernières années ;

– **les formules de calcul et les constantes,** qui demeurent un des principaux facteurs limitant, en particulier pour la prédiction de la position effective de l'implant dans l'œil (*effective lens position* ou ELP). Même si les meilleures formules sont employées en fonction de la LA, elles restent parfois imprécises pour la prédiction de l'ELP. Il faut distinguer la position initiale de l'implant (l'ELP) du déplacement postopératoire lié à la cicatrisation (ou *shift*) qui ne dépendent pas des mêmes facteurs. C'est la position initiale qui est difficile à prédire, le *shift* étant, avec les techniques et les implants performants, plus faciles à anticiper ;

– **la technique chirurgicale,** qui peut comporter des variables dont celle du capsulorhexis. Un capsulorhexis inadéquat peut favoriser l'imprécision de la position de l'implant tant dans le plan frontal qu'antéro-postérieur (facteur de

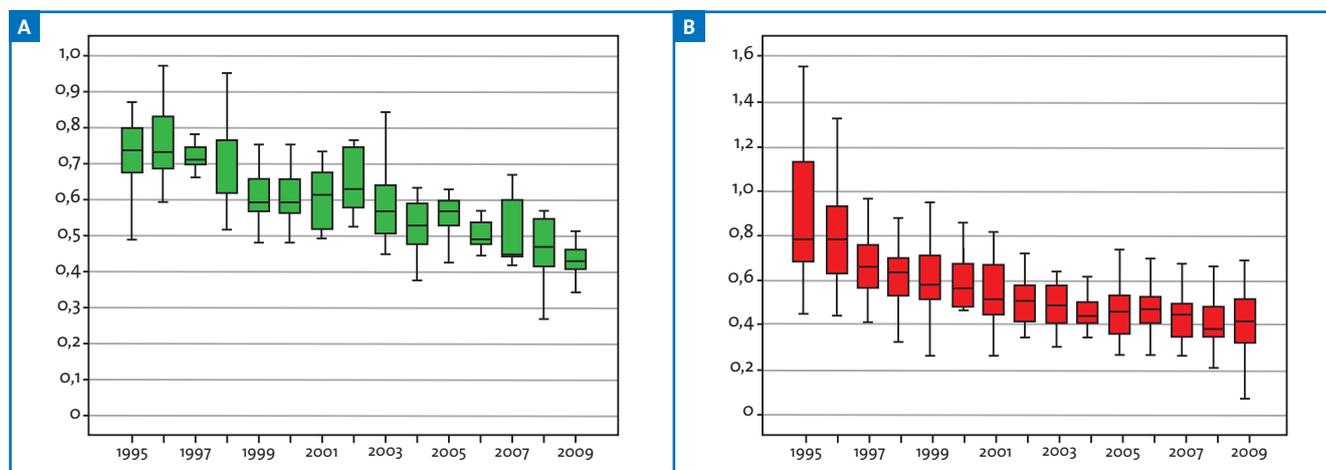


FIG. 1: Évolution de la précision réfractive (A) et de l'astigmatisme chirurgicalement induit (B) sur un million de cataractes en Suède de 1995 à 2009 (Behndig, 2011).

variation de puissance effective). Cette taille de rhéxis influence d'autant plus la précision pour certains dessins et matériaux d'implants, mais dans des proportions moindres que les paramètres de mesures préopératoires. Signalons par ailleurs que nous ignorons actuellement les caractéristiques *idéales* du capsulorhéxis, en fonction des paramètres de la lentille intraoculaire (LIO), pour une précision optimale;

– **les implants**, dont le dessin, le matériau et la puissance réelle (qui peut varier selon la norme ISO 11979) influencent le résultat. Associés aux caractéristiques du capsulorhéxis, les paramètres de la LIO affectent l'ELP qui influence la précision du résultat et peut évoluer dans le temps. Signalons les exceptionnelles erreurs de boîte d'implant au bloc opératoire. Il est probable que certains implants sont plus précis que d'autres.

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

Norrby, en analysant les causes d'erreurs réfractives, met en avant l'ELP de la LIO dans l'œil postopératoire : 35 % ; la mesure postopératoire de la réfraction : 27 % ; la mesure préopératoire de la LA : 17 % ; et le diamètre pupillaire : 8 % (du fait de l'asphéricité) [5]. Il considère que la mesure de la profondeur de la chambre antérieure (PCA) postopératoire et le *vault* sont peu prévisibles et qu'il est difficile de réduire l'erreur réfractive moyenne en dessous de 0.4D.

Olsen, en optimisant les algorithmes de prédiction de la PCA, n'obtient qu'une amélioration modeste de la précision réfractive [6].

En 2013, Engren, en utilisant l'interférométrie et un système Scheimpflug, montre des variations significatives de PCA (pré et postopératoire) de $1,62 \pm 0,38$ mm (1,12-2,71) [7]. Pour une différence de 1 mm, l'impact n'est que de 0.32D. Il considère que l'imprécision est importante mais que l'impact est limité comparé à une erreur de mesure kératométrique (K) ou de LA (erreur de 1 mm LA \rightarrow 2.7D, 1 mm K \rightarrow 5.7D). Cependant, les erreurs concernant K et LA ont diminué, ce qui rend les erreurs concernant la PCA relativement plus importantes dans l'erreur réfractive.

Des progrès sont donc à réaliser pour la prédiction (plus que pour le déplacement postopératoire) de la PCA et de l'ELP postopératoire si l'on souhaite améliorer significativement la précision réfractive postopératoire. Ce que nous avons du mal à prédire, c'est essentiellement l'ELP postopératoire précoce, qui dépend de plusieurs facteurs propres au patient (caractéristiques du sac capsulaire, laxité zonulaire, équilibre des pressions segment antérieur/segment postérieur...) et la chirurgie (traumatisme opératoire, subluxation...), si l'on utilise des implants performants.

Par ailleurs, Preussner pointe les tolérances des fabricants en termes de puissances réelles des LIO par rapport aux puissances affichées (norme ISO 11979) : $P \leq 15D \pm 0.3D$, $15D < P \leq 25D \pm 0.4D$, $25 < P \leq 30D \pm 0.5D$, $P > 30 \pm 1D$ [8]. L'erreur absolue des implants de puissance moyenne peut donc être comprise entre -0.4 et $+0.4D$, ce qui représente moins au plan cornéen mais demeure significatif.

Enfin, en 2012, Olsen confirme cette problématique de la puissance réelle des LIO implantées en utilisant des méthodes de *ray tracing* (fig. 2) [9]. Il mesure la puissance *in situ* des LIO et retrouve une erreur prédictive moyenne par rapport à la puissance affichée de

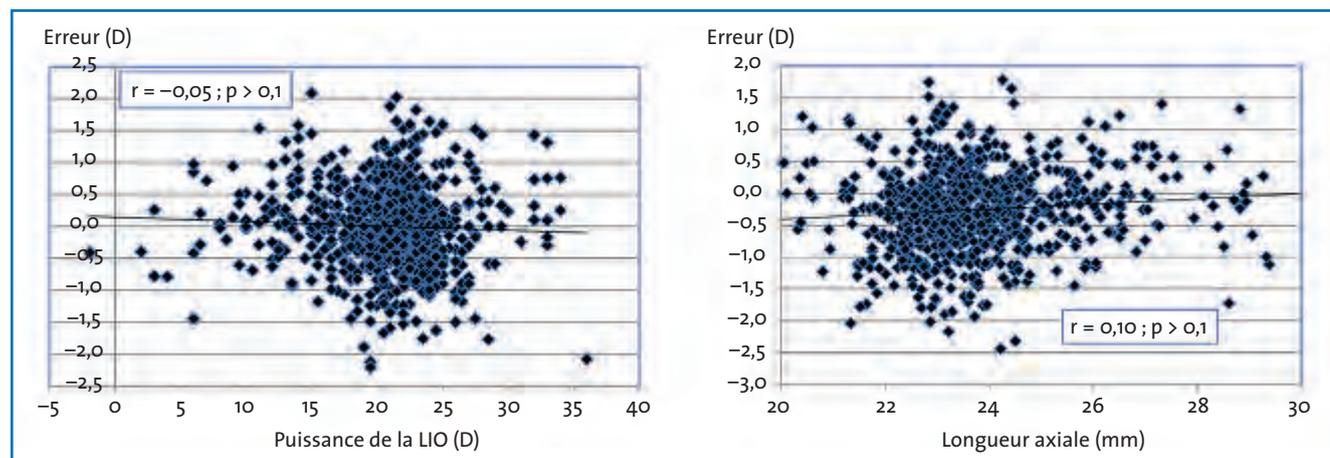


Fig. 2 : Mesure intraoculaire de la puissance des implants par *ray tracing* (Olsen, 2012). Erreur moyenne de prédiction : $0,26 \pm 0,65$ ($-2,4$ à $+1,8D$). Pupille de 3 mm
 ● 88 % $\pm 1D \rightarrow 12$ % $> 1D$; ● 99 % $\pm 2D \rightarrow 1$ % $> 2D$.

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

0.26 ± 0.65 (-2.4 à + 1.8D), 12 % > 1D et 1 % > 2D. Ces erreurs ne concernent évidemment pas que les fabricants d'implants, mais toute la chaîne entre le calcul préopératoire et la LIO effectivement implantée.

Concernant les erreurs réfractives ayant nécessité un échange d'implant, Jin sur 22 cas retrouve 23 % d'erreurs kératométriques et 14 % d'erreurs concernant la LA. Dans 14 %, il s'agissait d'une erreur d'implant [10].

Que sait faire un laser femtoseconde en chirurgie de la cataracte ?

Les possibilités du laser femtoseconde concernent uniquement la cornée et le cristallin, le retrait des débris et l'implantation demeurant du domaine du chirurgien (fig. 3).

1. Cornée

Le principal intérêt des traitements cornéens par le laser femtoseconde consiste en la réduction de la taille des incisions, en la précision de leur réalisation et en la possibilité de traitements réfractifs cornéens associés (incisions relaxantes, Lasik).

La réduction de la taille d'incision n'est limitée que par la nécessité de retirer les fragments capsulaires et cristalliniens et, surtout, par la nécessité d'implanter en fin d'intervention. À cet égard, il n'est pas possible aujourd'hui de réduire la taille d'incision en dessous de 1,6 mm avec les systèmes actuels, quels que soient le matériau de l'implant et la carouche utilisée.

La fragmentation du noyau, qui devrait progresser rapidement, en réduisant l'énergie nécessaire, permettra une meilleur

leure préservation de la structure incisionnelle et contribuera théoriquement à réduire l'ACI.

Enfin, la structure très précise des incisions, si elle est préservée lors de la phase chirurgicale, peut contribuer au contrôle de l'ACI. Si l'effet positif de la réduction de la taille des incisions sur l'ACI est démontré de longue date, il est également démontré que celui-ci s'estompe aux alentours de 2 mm.

2. Cristallin et capsulorhexis (fig. 4)

L'effet du laser femtoseconde sur le cristallin constitue actuellement le plus tangible des avantages. Moins en ce qui concerne la fragmentation, qui nécessite d'indéniables progrès, que pour le capsulorhexis dont la réalisation a un impact sur le comportement des LIO.

Le laser femtoseconde présente l'avantage de pouvoir réaliser les capsulorhexis de taille de centrage et de forme prévisibles et constantes. On peut parler de capsulorhexis automatisé si les paramètres ont été convenablement choisis par le chirurgien technicien.

Il est cependant délicat de trouver le compromis idéal entre le diamètre stabilisant la LIO et celui permettant une procédure aisée (fig. 5). Pour un diamètre de capsulorhexis donné, la proportion de capsule résiduelle varie en fonction du diamètre du sac qui, lui, est variable. La circularité supérieure à celle des capsulorhexis manuels devrait limiter les rétractions asymétriques, mais quels en seront les bénéfices cliniques quantifiables ? Par rapport à quel repère devons-nous centrer le capsulorhexis (pupille, axe optique, limbe) pour que l'implant soit centré et le demeure. La réponse à ces questions est supposée améliorer la stabilité postopératoire de la LIO (limiter le *shift*). Il n'y a pas de raison aujourd'hui (mesures, calculs, implants) qu'elle améliore l'ELP.

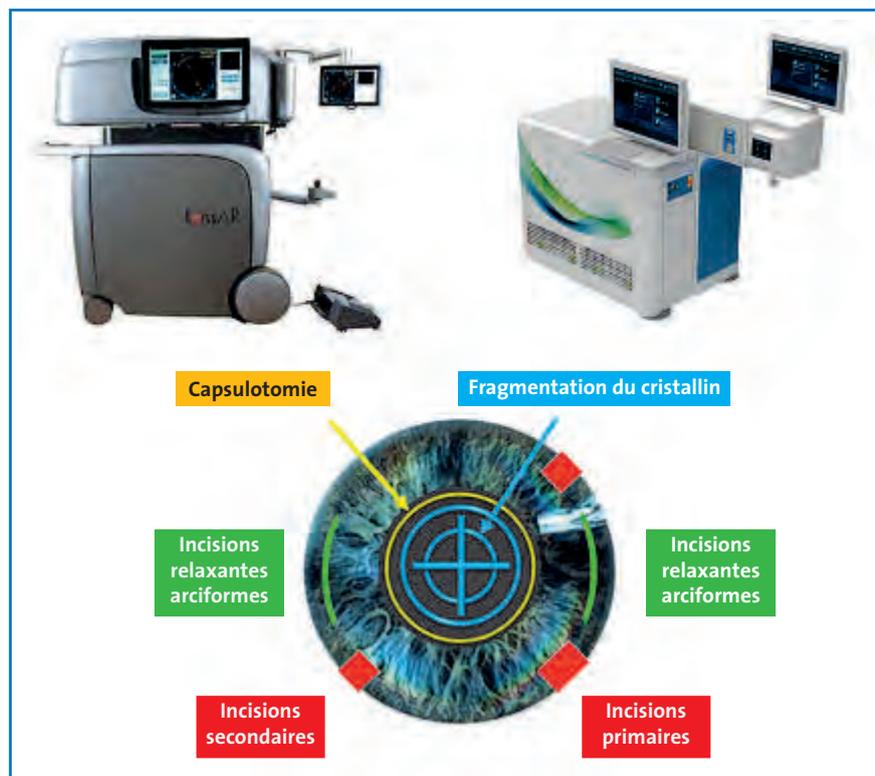


FIG. 3 : Les indications du laser femtoseconde.

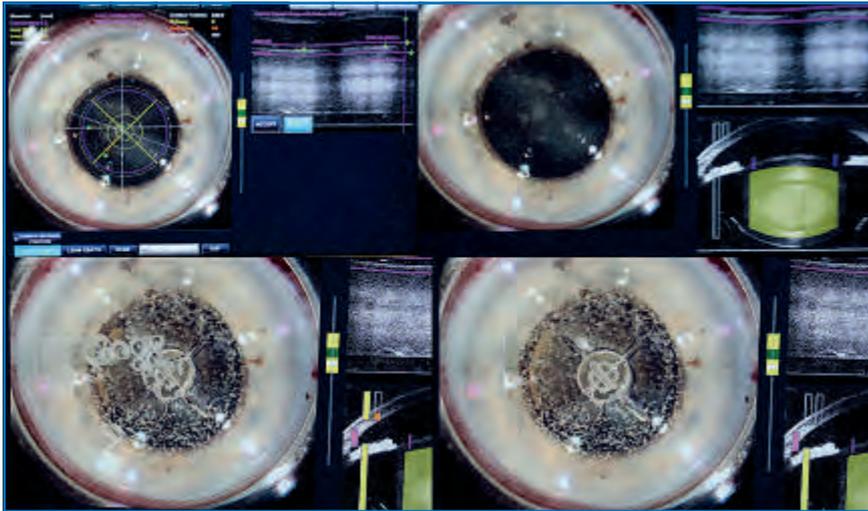


FIG. 4 : Actions du laser femtoseconde (Institut ophtalmique de Somain).

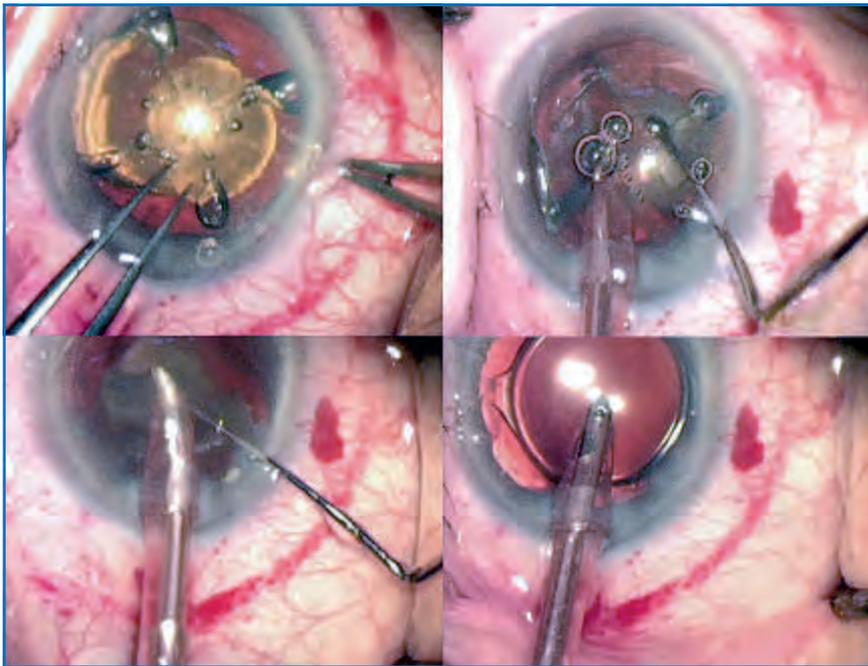


FIG. 5 : Étapes chirurgicales après laser femtoseconde (Institut ophtalmique de Somain).

Erreur réfractive : le laser femtoseconde peut-il apporter la solution ?

>>> Concernant l'ACI, tant que nous ne pourrons pas, du fait des matériaux d'implant, réduire significativement la taille des incisions, le laser femtoseconde

ne pourra pas apporter d'amélioration significative par rapport aux techniques équivalentes actuelles, même si les incisions sont mieux construites.

>>> Concernant la précision réfractive sphérique, le nœud du problème est la place des caractéristiques du capsulo-

rhexis sur la prévision de la position initiale et la stabilité des implants modernes, stables, peu ou non angulés, peu rétractogènes. Le laser femtoseconde n'a pas inventé de rhexis rond, de taille adéquate et centré. En revanche, il l'automatise.

En 1999, Cekiç a montré à 3 mois, pour une LIO en PMMA à anses rapportées (modèle obsolète), un déplacement postérieur de l'optique plus important pour des capsulorhexis plus petits (4 mm versus 6 mm) corrélé à une erreur réfractive postopératoire plus importante [11]. Les LIO injectables actuellement utilisées ne correspondent plus à ces caractéristiques.

En 2013, Oliver Findl, lors de la dernière ECRS à Amsterdam, a présenté une étude prospective importante à ce sujet [12]. Il étudie l'influence de la taille et de la position de capsulorhexis manuels sur la position d'implants modernes. Il mesure, sur 254 yeux consécutifs, la taille et la forme du capsulorhexis sur des images en rétro-illumination à 1 heure et 3 mois. Il mesure la PCA en AC-Master à 1 heure et 3 mois. Il évalue le décentrement et le *tilt* de l'implant à l'aide du *Purkinje meter* à 3 mois. Il distingue les capsulorhexis petits ou asymétriques (groupe *Small*), les capsulorhexis entre 4,5 et 5,5 mm et un *overlap* (débord du capsulorhexis sur l'optique de l'implant) sur 360° (groupe *Control* ou idéal), les capsulorhexis > 5,5 mm ou asymétriques ou sans recouvrement sur 360° (groupe *Eccentric*). Il ne constate aucune différence concernant la variation postopératoire de PCA (*shift*). Il observe une différence minime de 0,08 mm concernant le décentrement, cliniquement non significative. Il ne retrouve aucune différence concernant le *tilt*. En tout état de cause, pas d'argument en faveur d'une amélioration potentielle de la précision réfractive par l'amélioration de la précision et de la prédiction des paramètres du capsulorhexis par le laser femtoseconde.

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

La circularité du capsulorhexis contribue-t-elle vraiment à la stabilité frontale de la LIO? Cela a été démontré par Ohmi chez le lapin pour des capsulorhexis très asymétriques, dans des conditions expérimentales extrêmes (capsulorhexis en forme de D) [13]. Le lapin est un modèle très proliférant et les implants de 1993 ne répondent pas aux exigences actuelles. Aucune étude chez l'homme ne va dans ce sens.

En 2012, Filkorn avait comparé de manière prospective les calculs de puissance aux résultats postopératoires des patients ayant bénéficié d'une chirurgie du cristallin assistée par le laser femtoseconde (CCALF) (57 yeux) et par phacoémulsification (57 yeux) [14]. À 6 semaines postopératoire au moins, l'erreur absolue moyenne était significativement moindre dans le groupe CCALF ($0.38 \pm 0.28D$) par rapport au groupe conventionnel ($0.50 \pm 0.38D$) ($p = 0,04$). Cette différence était plus importante pour les yeux courts ($LA < 22,0$ mm, 0.43 ± 0.41 vs 0.63 ± 0.48) que pour les yeux longs ($LA > 26,0$ mm, 0.33 ± 0.24 vs 0.63 ± 0.42). Il conclut à une meilleure prédictibilité des calculs de puissance avec le laser femtoseconde, peut-être due à un capsulorhexis plus précis et à une position plus stable de la LIO.

En revanche, sur une série initiale de 61 patients consécutifs ayant reçu une LIO multifocale, Lawless ne retrouve pas de différence significative entre le laser femtoseconde et la technique conventionnelle, tant en termes d'équivalent sphérique que d'acuité visuelle [15]. L'équivalent sphérique moyen postopératoire était de $-0.01 \pm 0.35D$ dans le groupe laser femtoseconde et $-0.06 \pm 0.30D$ dans le groupe conventionnel ($p = 0,492$). L'erreur réfractive absolue moyenne était de $0.26 \pm 0.25D$ dans le groupe laser femtoseconde et de $0.23 \pm 0.16D$ dans le groupe conventionnel ($p = 0,489$). Aucune différence significative n'était retrouvée concernant l'acuité

visuelle non corrigée moyenne de loin et de près.

Au congrès de l'ASCRS 2013, à San Francisco, les études indépendantes de Chee Soon Phaik et de Dong-Jun Lee ne constataient aucune différence significative en termes de précision réfractive. Très récemment, dans une importante review parue dans le *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, Donaldson allait dans le même sens [16].

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

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

Nous allons pouvoir mieux systématiser la position de la LIO et les décentrement. Certains implants actuels vont s'avérer moins performants que d'autres. On peut également imaginer des implants se centrant non plus sur l'équateur, mais solidaires du capsulorhexis, facilitant la prédiction de sa position par rapport à un positionnement dans le sac et évitant toute contraction de celui-ci (brevet Nishi, *fig. 6*) [17].

>>> **Concernant les LIO toriques**, un recouvrement amélioré de l'implant par le capsulorhexis associé à des systèmes

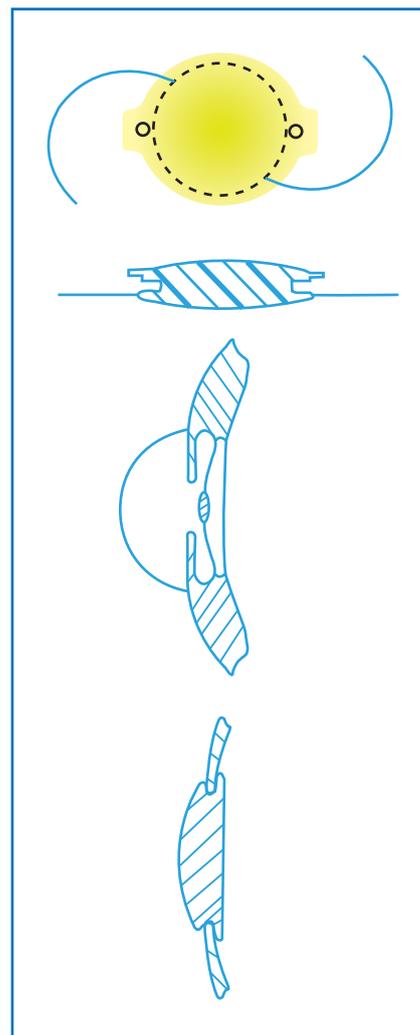


FIG. 6 : Brevet Nishi, implant prenant appui sur le capsulorhexis.

d'alignement par réalité augmentée devrait permettre une meilleure stabilité rotatoire. Cela n'est pas actuellement démontré cliniquement. En revanche, nous pourrions rapidement distinguer les implants toriques (matériau et design) les plus compatibles avec le laser femtoseconde en fonction des paramètres choisis.

>>> **Concernant les LIO multifocales**, nous avons vu qu'avec les LIO modernes le décentrement était minime eu égard aux paramètres du capsulorhexis [12].

Là encore, nous pourrions vérifier avec le laser femtoseconde si tous les modèles sont cliniquement équivalents.

Avant cela, il est possible d'améliorer les marges de tolérance lors de la fabrication des implants qui, si elles sont isolément assez peu significatives sur le résultat final aujourd'hui, pourraient s'avérer handicapantes demain dans le cadre d'une amélioration multifactorielle.

Conclusion

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

La prédiction de l'ELP dans l'œil dès la chirurgie constitue un problème clé que le laser ne doit pas pouvoir résoudre isolément actuellement. Ce n'est qu'en intervenant sur tous les paramètres (mesures, formules, chirurgie, LIO) que nous pourrions nous approcher de la précision réfractive de la chirurgie cornéenne.

En réduisant la variable du capsulorhexis, il n'est pas impossible que le laser femtoseconde contribue dans le futur à

une augmentation de la précision réfractive postopératoire.

Si l'automatisation du capsulorhexis peut favoriser la stabilisation des LIO, quelle que soit l'expérience du chirurgien, elle ne représente isolément qu'un apport minime en termes de précision réfractive avec les LIO et les formules actuelles.

Bibliographie

1. BEHNDIG A, MONTAN P, STENEVI U *et al.* One million cataract surgeries: Swedish National Cataract Register 1992-2009. *J Cataract Refract Surg*, 2011;37:1539-1545.
2. OLSEN T. Improved accuracy of intraocular lens power calculation with the Zeiss IOLMaster. *Acta Ophthalmol Scand*, 2007;85:84-87.
3. ARISTODEMOU P, KNOX CARTWRIGHT NE, SPARROW JM *et al.* Intraocular lens formula constant optimization and partial coherence interferometry biometry: Refractive outcomes in 8108 eyes after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2011;37:50-62.
4. DENOYER A, RICAUD X, VAN WENT C *et al.* Influence of corneal biomechanical properties on surgically induced astigmatism in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2013;39:1204-1210.
5. NORRBY S. Sources of error in intraocular lens power calculation. *J Cataract Refract Surg*, 2008;34:368-376.
6. OLSEN T. Prediction of the effective post-operative (intraocular lens) anterior chamber depth. *J Cataract Refract Surg*, 2006;32:419-424.
7. ENGREN AL, BEHNDIG A. Anterior chamber depth, intraocular lens position, and refractive outcomes after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2013;39:572-577.
8. PREUSSNER PR, OLSEN T, HOFFMANN P *et al.* Intraocular lens calculation accuracy limits in normal eyes. *J Cataract Refract Surg*, 2008;34:802-808.
9. OLSEN T, FUNDING M. Ray-tracing analysis of intraocular lens power in situ. *J Cataract Refract Surg*, 2012;38:641-647.
10. JIN GJ, GRANDALL AS, JONES JJ. Intraocular lens exchange due to incorrect lens power. *Ophthalmology*, 2007;114:417-424.
11. CEKIÇ O, BATMAN C. The relationship between capsulorhexis size and anterior chamber depth relation. *Ophthalmic Surg Lasers*, 1999;30:185-190.
12. FINDL O. Effect of capsulorhexis size and position on IOL position: a prospective trial. XXXI Congress of the ESCRS, Amsterdam, 5-9 octobre 2013.
13. OHMI S. Decentration associated with asymmetric capsular shrinkage and intraocular lens size. *J Cataract Refract Surg*, 1993;19:640-643.
14. FILKORN T, KOVÁCS I, TAKÁCS A *et al.* Comparison of IOL power calculation and refractive outcome after laser refractive cataract surgery with a femtosecond laser versus conventional phacoemulsification. *J Refract Surg*, 2012;28:540-544.
15. LAWLESS M, BALI SJ, HODGE C *et al.* Outcomes of femtosecond laser cataract surgery with a diffractive multifocal intraocular lens. *J Refract Surg*, 2012;28:859-864.
16. DONALDSON KE, BRAGA-MELE R, CABOT F *et al.* Femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2013;39:1753-1763.
17. AMZALLAG T. Conception des lentilles intraoculaires destinées à la chirurgie assistée par le laser femtoseconde. *Réalités Ophthalmologiques*, 2012;195(Cahier 3):36-39.

L'auteur a déclaré être consultant pour la compagnie Alcon.

Décès

Le laboratoire Ophta-France nous demande de publier ce communiqué. La Rédaction de *Réalités Ophthalmologiques* présente à la famille de Guillaume Alexandre ses sincères condoléances.

Chers amis et partenaires,

Nous avons l'extrême tristesse et la douleur de vous annoncer que Guillaume Alexandre, notre ami et collègue, qui a travaillé avec nous pendant 11 ans, est décédé.

Guillaume avait 47 ans, et toutes nos pensées vont à sa famille.

L'équipe Ophta-France.

Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire

Nouveau

Monoprost

LATANOPROST 0,005 %



POUR LA 1^{ère} FOIS LA MOLÉCULE LA PLUS UTILISÉE EN OPHTALMOLOGIE⁽¹⁾, SANS CONSERVATEUR

ENFIN DISPONIBLE !



(1) Données GERS à fin février 2013 - Ventes Mensuelles en cumul mobile annuel - Classe EPHMRA S01 - Ophtalmologie.

MONOPROST 50 microgrammes/ml, collyre en solution en récipient unidose - Composition : 1 ml de collyre en solution contient 50 microgrammes de latanoprost. Excipients : Hydroxystéarate de macroglycérol 40, Sorbitol, Carbomère 974P, Macrogol 4000, Edétate disodique, Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), Eau pour préparations injectables. **Indications :** Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire. **Posologie :** Adultes (y compris le sujet âgé) : une goutte dans l'œil (les yeux) atteint(s) une fois par jour. L'effet optimal est obtenu quand MONOPROST est administré le soir. La posologie de MONOPROST ne doit pas dépasser 1 instillation par jour, en effet, il a été montré qu'une fréquence d'administration supérieure diminue l'effet hypotenseur sur la pression intraoculaire. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Grossesse :** MONOPROST ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse. **Allaitement :** MONOPROST ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent ou bien, l'allaitement doit être interrompu. **Effets indésirables :** *Infections et infestations :* Fréquence indéterminée : kératite herpétique. *Affections oculaires :* Très fréquents ($\geq 1/10$) : augmentation de la pigmentation de l'iris, hyperhémie conjonctivale légère ou modérée; irritation oculaire (sensation de brûlure, grain de sable, démangeaison, picotement et sensation de corps étranger), modifications des cils et du duvet palpébral (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre) (cas majoritairement recensés dans la population japonaise). Fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : kératites ponctuées superficielles transitoires, le plus souvent asymptomatiques; blépharite; douleur oculaire. Peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) : œdème palpébral; sécheresse oculaire; kératite; vision trouble; conjonctivite. Rares ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) iritis/uvéite (cas majoritairement rapportés chez des patients présentant des facteurs de risque prédisposant associés); œdème maculaire; œdème cornéen et ulcérations cornéennes symptomatiques, œdème péri-orbitaire; cils mal orientés engendrant parfois une irritation oculaire; rangée supplémentaire de cils au niveau de l'ouverture des glandes de Meibomius (distichiasis). Fréquence indéterminée : kyste irien. *Affections du système nerveux :* Fréquence indéterminée : céphalées, étourdissement. *Affections cardiaques :* Très rares ($< 1/10000$) : aggravation de l'angine de poitrine chez des patients présentant une pathologie angineuse pré-existante. Fréquence indéterminée : palpitations. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* Rares ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) : asthme, aggravation de l'asthme et dyspnée. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* Peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) : éruptions cutanées. Rares ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) : réaction cutanée locale au niveau des paupières; coloration plus foncée des paupières. *Affections musculo-squelettiques et systémiques :* Fréquence indéterminée : myalgie; arthralgie. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* Très rares ($< 1/10000$) : douleurs thoraciques. **Exploitant :** Laboratoires THEA - 12 rue Louis Blériot - 63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2. Tel : 04.73.98.14.36. **ANM N° :** 34009 267 382 6 6 : 0,2 ml de solution en récipient unidose boîte de 30. **Prix :** 12,17 € Remb. Séc. Soc. 65% - Collect. Liste I. **Pour de plus amples informations, se reporter au RCP disponible sur le site <http://www.ansm.sante.fr>. Date de mise à jour du texte :** 14/02/2013.

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

Implants toriques : conséquences visuelles, prévention et correction des défauts d'alignements

RÉSUMÉ : L'implantation torique nécessite, pour l'obtention d'un bon résultat, une parfaite évaluation de l'astigmatisme cornéen préopératoire, une chirurgie non astigmatogène respectant des règles strictes et un parfait positionnement de l'implant torique.

Toute imperfection dans cette chaîne sera responsable d'une sous-corrrection de l'astigmatisme corrigé, d'un changement d'axe et d'un *shift* hypermétrope.

Nous présentons les différentes façons de prévenir une telle situation et les moyens de corriger un résultat imparfait.



→ P. LEVY
Ophtalmologiste, MONTPELLIER.

La correction de l'astigmatisme par implant torique nécessite à la fois une précision dans l'évaluation de l'astigmatisme à corriger et dans la précision peropératoire de l'alignement du tore de l'implant.

Nous verrons dans ce paragraphe les moyens d'optimiser la prise en charge pré et peropératoire et les moyens de corriger une erreur d'alignement ou une rotation de l'implant.

Causes d'un mauvais résultat

Les causes d'une mauvaise correction d'un astigmatisme par implant torique peuvent être isolées ou, au contraire, s'associer, et c'est alors le cumul de petites erreurs qui vont être à l'origine d'une imprécision notable dans le résultat obtenu.

Six causes peuvent être isolées :

- mauvaise évaluation de l'axe de l'astigmatisme au cours du bilan préopératoire. Celle-ci est d'autant plus fré-

quente que l'astigmatisme est faible et que son évaluation est très influencée par la qualité du film lacrymal ;

- imprécision dans le marquage au bloc opératoire des axes de référence et/ou de l'axe de positionnement du tore ;
- mauvaise estimation de l'ELP (*effective lens position*). Le ratio entre l'astigmatisme cornéen et le tore de l'implant est conditionné par la position de l'implant ;
- mauvais positionnement de l'implant au cours de la chirurgie ;
- rotation postopératoire de l'implant ;
- mauvaise évaluation de l'astigmatisme chirurgicalement induit.

Conséquences visuelles

Il est classique de dire que toute erreur d'alignement de 10° est responsable d'une diminution d'effet de 1/3 dans la correction de l'astigmatisme. Mais ce n'est pas la seule composante réfractive dans l'erreur postopératoire.

Ceci a été particulièrement bien étudié par Haiying Jin qui a mis au point un

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

modèle mathématique conforté par une étude rétrospective sur 19 patients [1]. Il a ainsi prouvé qu'une erreur d'alignement avait pour conséquences :

- la persistance d'un astigmatisme ($0,95D \pm 0,54$);
- une modification de l'axe de l'astigmatisme résiduel ($29,2^\circ \pm 17,3$);
- une tendance à l'hypermétropie ($0,46D \pm 0,88$).

Prévention

Il est nécessaire d'agir à tous les niveaux, depuis l'évaluation préopératoire de l'astigmatisme jusqu'à l'implantation, afin d'éviter autant que faire se peut une erreur réfractive.

1. Évaluation précise de l'astigmatisme cornéen préopératoire

Elle est d'autant plus cruciale et sujette à des imprécisions que l'astigmatisme cornéen est faible. Il est alors essentiel de bien analyser l'état de la surface cornéenne et la qualité du film lacrymal. Il est aussi essentiel de réaliser plusieurs mesures de kératométrie automatique et de les corrélérer à une analyse topographique.

La reproductibilité des résultats, aussi bien en ce qui concerne la magnitude que l'axe de l'astigmatisme, est indispensable pour pouvoir proposer une correction chirurgicale

2. Optimisation de la biométrie et du choix du calculateur en ligne

Cette remarque est particulièrement valable pour certains yeux anatomiquement particuliers. En effet, pour des yeux à longueur axiale très courte ou au contraire longue, la position de l'implant peut modifier sensiblement le calcul de la puissance torique de l'implant. Il est donc important, sur ces yeux particuliers, afin d'éviter les erreurs sphéro-

cylindriques, de prendre deux types de précautions :

- choisir une formule de calcul de la puissance sphérique de l'implant qui estime l'ELP non pas en fonction de la kératométrie mais de la mesure réelle de la profondeur de chambre antérieure et, éventuellement, de l'épaisseur du cristallin (Haigis, Holladay 2, Olsen);
- utiliser un calculateur en ligne pour la puissance de l'implant qui soit à ratio variable, ce ratio étant dépendant de la longueur axiale de l'œil. Une telle précaution peut avoir des conséquences notables en cas d'astigmatisme important (jusqu'à 1.5D d'écart sur la puissance cylindrique de l'implant pour un astigmatisme cornéen de 6D selon le ratio utilisé).

3. Marquage précis des axes de référence et de l'axe de positionnement de l'implant

L'alignement reste encore une étape bien trop artisanale pour la plupart d'entre nous.

Le **marquage manuel** des axes de référence, que ce soit par crayon dermo-

graphique ou par un instrument dirigé manuellement permettant des marques multiples, est sujet à bien des imprécisions qui sont la cause de la plupart des erreurs importantes d'alignement. L'erreur de marquage final de l'axe idéal de positionnement à partir des marques de référence avec l'anneau de Mendez peut être aussi une source d'imprécision, même si elle est quantitativement moins importante que l'erreur initiale sur les axes de référence.

Cependant, comme c'est souvent le cas, le cumul des imprécisions aboutit à un résultat qui n'est pas toujours optimal, et ceci est d'autant plus vrai que l'astigmatisme à corriger est faible.

Certaines étapes peuvent être optimisées pour améliorer notre précision :

- marquage des axes de référence en position assise;
- si possible, utiliser un marqueur uni-marque plutôt que des marqueurs multi-marque, qui répètent sur tous les points une imprécision initiale;
- utilisation d'une lampe à fente avec, éventuellement, utilisation du marqueur de Devgan (*fig. 1*).

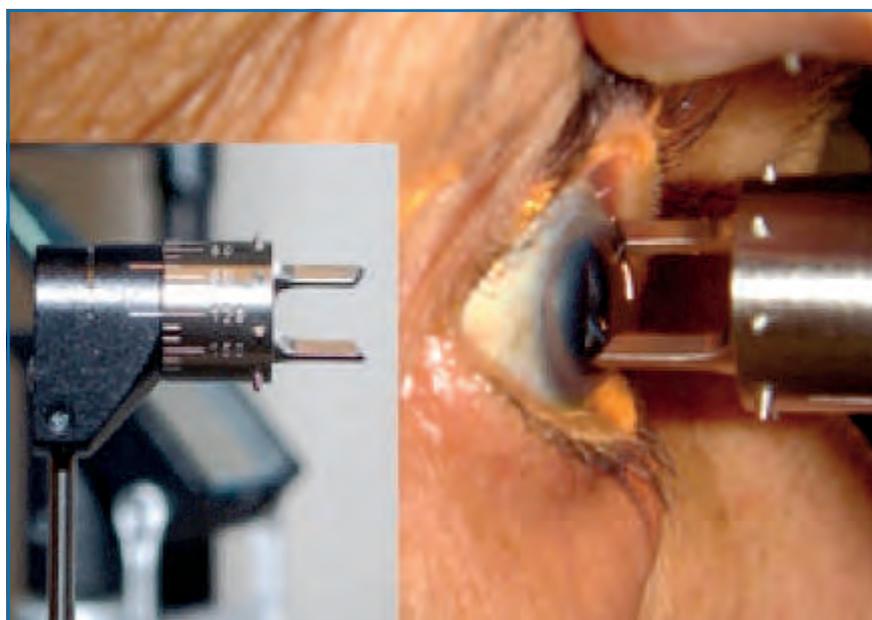


FIG. 1.



FIG. 2 : Solution automatisée Cataract Suite de Carl Zeiss Meditec.



FIG. 3 : Solution automatisée Verion, Alcon Novartis.

Les solutions automatiques de marquage, commercialisées depuis peu, vont changer drastiquement à la fois nos façons de faire mais aussi nos résultats. Elles sont encore mal connues, car elles sont de développement très récent et, aujourd'hui, enfin proposées dans une configuration aboutie.

Actuellement, deux sociétés présentent une solution complètement automatisée: Carl Zeiss Meditec (*fig. 2*) et Alcon Novartis (*fig. 3*). Bien qu'ayant des spécificités propres, elles ont des principes communs:

- acquisition d'une image de l'œil avec référence au niveau des vaisseaux conjonctivaux, et prise en compte de la kératométrie en préopératoire;
- transfert des données vers une unité de traitement des informations au bloc, avec *eye tracker*;
- injection des images dans les oculaires du microscope (*fig. 4*) et contrôle sur écran (*fig. 5*);
- possibilité d'avoir les marquages des limites du capsulorhexis, de l'axe de positionnement d'un implant torique, de l'axe de positionnement et de la longueur d'incisions limbiques relaxantes, du siège de l'incision cornéenne et de sa taille, ainsi que des incisions de service.

Ces systèmes seront par ailleurs intégrés à des logiciels de planification des traitements et de commande d'implants (*fig. 6*). Ils vont permettre de s'affranchir

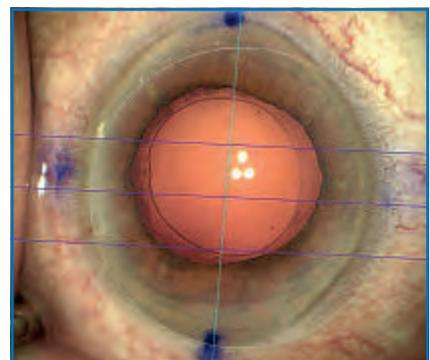


FIG. 4 : Injection des images dans les oculaires (Carl Zeiss Meditec).

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

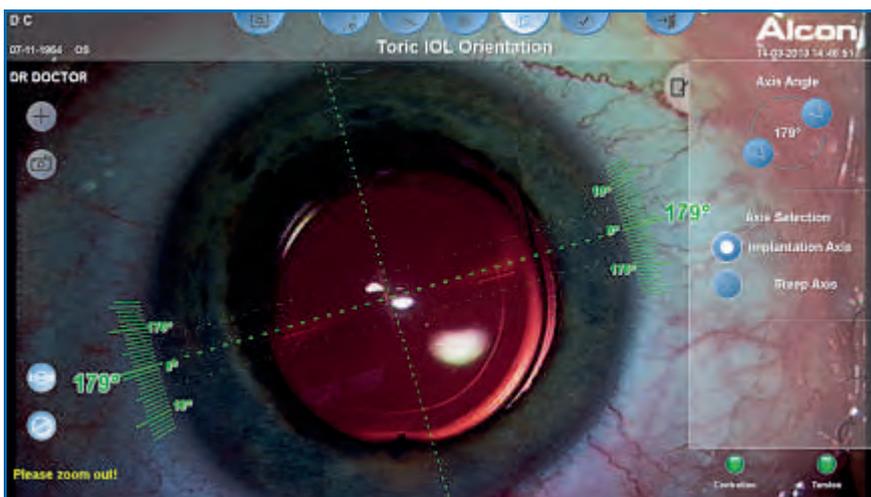


FIG. 5 : Image de contrôle sur écran (Alcon Novartis).



FIG. 6 : Logiciel de planification de traitement (Alcon Novartis).

de l'étape du marquage des axes de référence et apporteront une précision inégale. Ces deux outils nous permettront de banaliser les implants toriques et de les traiter, au moins en peropératoire, pratiquement comme des implants monofocaux classiques.

4. La chirurgie

Plusieurs étapes sont, là aussi, indispensables pour permettre une amélioration dans la précision obtenue avec les implants toriques :

- la micro-incision cornéenne temporelle, si possible < 2,2 mm, permettant une chirurgie astigmatiquement neutre ;
- la réalisation d'un capsulorhexis recouvrant complètement l'optique des implants, évitant les phénomènes de *tilt* et de rotation ;
- le lavage du produit viscoélastique sous l'implant pour assurer sa stabilité postopératoire ;
- l'utilisation d'une plateforme d'implant permettant une stabilité rotationnelle [2]. Certains matériaux posent des problèmes plus spécifiques, notam-

ment certains implants en acrylique hydrophobe de nouvelle génération, dont le déploiement des haptiques peut s'avérer particulièrement lent.

Il est important dans ces cas :

- de prendre patience et de s'assurer de la stabilité rotationnelle de l'implant en fin de chirurgie ;
- de réchauffer l'implant avant son introduction dans l'œil ;
- d'utiliser si possible un liquide d'irrigation peropératoire à température ambiante et non réfrigéré comme nous en avons souvent l'habitude.

Enfin, il est conseillé de renoncer à l'implantation torique en cas de complications mettant en péril la stabilité du sac capsulaire de type désinsertion du sac, refend dans le rhexis antérieur ou rupture capsulaire postérieure.

Des perspectives potentielles de résultats encore meilleurs sont éventuellement envisageables avec le laser femtocataracte permettant, au moins en théorie pour le moment, un meilleur contrôle du SIA (*surgically induced astigmatism*) par un plus grand respect des incisions et l'obtention d'une ELP plus précise et reproductible grâce au centrage et à la régularité du capsulorhexis, tout cela demandant une confirmation d'un réel avantage clinique.

Correction des défauts d'alignement

Elle doit être, si possible, réalisée rapidement.

1. Prise en charge précoce

Dans ce cas, un simple réalignement est envisageable, à condition que l'imprécision d'alignement soit avérée et à condition qu'elle ne soit pas associée à une erreur sphérique conséquente (sachant que l'imprécision d'alignement entraîne un petit *shift* hypermétropique).

2. Prise en charge retardée

Dans ce cas, plusieurs options sont envisageables :

- **La rotation de l'implant :** parfois possible avec viscodissection prudente, mais aléatoire et présente des risques de désinsertion du sac, de rupture capsulaire.

- **Les incisions cornéennes relaxantes par couteau diamant ou métallique à usage unique :** technique intéressante s'il n'y a pas d'imprécision sphérique associée, mais toujours soumise aux risques d'imprécision et de régression propres aux incisions de cornée.

- **Les incisions arciformes au laser femtoseconde :** peu invasives, simples et rapides, mais effet de couple assez variable avec risque de modification de l'équivalent sphérique.

- **L'implantation en piggyback :**

- plusieurs implants secondaires de sulcus existent. Ils ont des tailles d'optiques souvent grandes (7 mm) et des haptiques crénelées pour permettre une meilleure stabilité dans leur positionnement ciliaire (**fig. 7**). Ils ont l'avantage de traiter, en plus de l'astigmatisme résiduel, une erreur sphérique associée;
- il existe des calculateurs en ligne permettant un choix précis et rapide de la puissance sphéro-cylindrique de l'implant;
- grande précision dans les résultats au prix d'une seconde chirurgie intraoculaire.

- **Le laser Excimer :**

- de préférence un femto-Lasik, car le laser de surface chez des patients souvent assez âgés peut présenter des problèmes de lenteur de cicatrisation et un



FIG. 7 : Implant piggyback.

inconfort parfois mal accepté, technique identique à un traitement réfractif de première intention en respectant un délai d'environ 3 mois entre la chirurgie du cristallin et le Lasik;

- présente les avantages d'une grande précision réfractive et permet une correction sphérique conjointe;
- pose le problème du coût et du délai de la prise en charge.

Conclusion

La mise en place d'un implant torique engage le chirurgien dans la précision du résultat réfractif. Un résultat imprécis ne doit pas être vécu comme une fatalité et nécessite une analyse précise de la cause afin d'apporter la réponse adéquate.

L'optimisation du résultat sera toujours possible est dépendra du délai de prise

en charge, de la cause et d'une éventuelle imprécision sphérique associée.

Le développement des solutions automatisées va permettre, à très court terme, un gain de temps et de précision attendu par tous.

Bibliographie

1. JIN H, LIMBERGER JJ, EHMER A *et al.* Impact of axis misalignment of toric intraocular lenses on refractive outcomes after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2010;36:2061-2072.
2. BASCARAN L, MENDICUTE J, MACIAS-MURELAGA B. Efficacy and stability of AT TORBI 709 M toric IOL. *J Refract Surg*, 2013;29:194-199.

L'auteur a déclaré être consultant pour Carl Zeiss Meditec et Alcon Novartis.

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

Chirurgie cornéenne de la presbytie : logiciels et précision réfractive

RÉSUMÉ : La presbytie est une perte progressive de la vision de près que l'on peut considérer, surtout au stade précoce, comme une baisse de la profondeur de champ plutôt qu'une perte de l'accommodation. Les logiciels PresbyLasik recherchent le meilleur compromis entre maintien de la qualité de vision et performances visuelles. Les profils diffèrent selon les lasers mais reposent essentiellement sur deux concepts :

- la multifocalité, avec une vision de près centrale ou périphérique ou par un traitement *varifocal*, avec une transition progressive entre la correction de loin et la correction de près ;
 - la modification de l'asphéricité : la chirurgie de la presbytie par modification de l'asphéricité vise à augmenter la profondeur de champ sans altérer la qualité de vision, pour obtenir l'aberration sphérique optimale, qui est un compromis correspondant à celle qui améliore la vision de près sans être délétère sur la vision de loin.
- Quel que soit le choix du logiciel, la correction de la presbytie est une chirurgie performante à condition de bien connaître les profils d'ablation et de poser les bonnes indications.



→ C. ALBOU-GANEM

CHNO des Quinze-Vingts, PARIS.
Vysia Clinique de la vision, PARIS.

La presbytie est la perte progressive de la vision de près que l'on peut considérer, surtout au stade précoce, comme une baisse de la profondeur de champ plutôt qu'une perte de l'accommodation. La correction chirurgicale idéale est celle qui restitue une vision symétrique des deux yeux à toutes les distances, ce qui est actuellement difficile à obtenir en chirurgie laser.

Les logiciels PresbyLasik recherchent le meilleur compromis et s'améliorent sans cesse pour augmenter la précision et la qualité de vision.

Le PresbyLasik est un terme générique incluant toutes les stratégies de photoablation qui visent la réhabilitation de la vision de près sans détérioration de la vision de loin. Les profils diffèrent selon les lasers. Ils reposent essentiellement sur deux concepts :

- la multifocalité, c'est le cas du calculator de Telandro du laser Nidek PAC ou celui du traitement CustomVue du laser

VISX (Star S4 IR) ou enfin, plus récemment, du profil Supracor du laser Z100 (Technolas Perfect Vision) ;

- ou la modification de l'asphéricité, intégrée dans le logiciel, comme pour le cas du traitement LBV (*Laser Blended Vision*) du laser MEL 80 (Carl Zeiss Meditec), ou modulable et *customisable* par le chirurgien, dans le cas du traitement FCAT (*Fine-tuned Customized Advance Treatment*) du laser WaveLight Allegretto (Alcon).

Le PresbyLasik basé sur la multifocalité

1. Le calculator de Telandro du laser Nidek PAC

Le profil d'ablation crée une zone centrale de 3 mm pour la vision de loin, un anneau périphérique pour la vision de près, séparés par une zone de transition pour la vision intermédiaire. Ce profil peut cependant se révéler délétère sur la qualité de vision.

2. Le profil CustomVue du laser VISX (Star S4 IR)

Le profil d'ablation est inversé par rapport au précédent : la vision de près se fait par un îlot de myopisation central, la vision de loin est en périphérie, et la vision intermédiaire est créée par le gain de profondeur de champ liée à l'asphéricité induite. Le traitement est guidé par aberrométrie (WaveScan HS). Il se fait en un temps sans ajustement possible. Les derniers résultats rapportés par Béatrice Cochener sont performants, avec 80 à 90 % de patients ayant une acuité visuelle de loin à 20/25 et une acuité visuelle de près entre P2 et P3 [1].

3. Le profil Supracor du laser Z100 (Technolas Perfect Vision)

Le Supracor est un traitement *varifocal* avec transition progressive entre la correction de loin et la correction de près (**fig. 1**). Contrairement aux traitements multifocaux, il n'y a pas de rupture géométrique du design mais un passage progressif de la puissance nécessaire à la vision de loin à celle pour la vision de près, avec une modulation possible de l'addition à 2.5D pour les traitements *Regular* ou 1.5D pour les traitements *Mild*.

Le traitement peut être identique sur les deux yeux, mais il est plus performant lorsqu'on ajoute une micro-monovision

plus ou moins marquée selon les cas. Un logiciel d'aide à la programmation, mis au point par Dan-Alexandre Lebuissou, permet de choisir la formule la plus adaptée. Il tient compte de l'âge, de la réfraction, de l'addition et de la distance de vision que le patient souhaite privilégier. Les options les plus courantes étant un traitement *Regular* bilatéral lorsque la vision de près est privilégiée ou *Supracor mixte* lorsque la vision de loin est privilégiée (**fig. 2**).

Le PresbyLasik basé sur la modification de l'asphéricité

Si la presbytie est considérée comme une réduction de la profondeur de champ

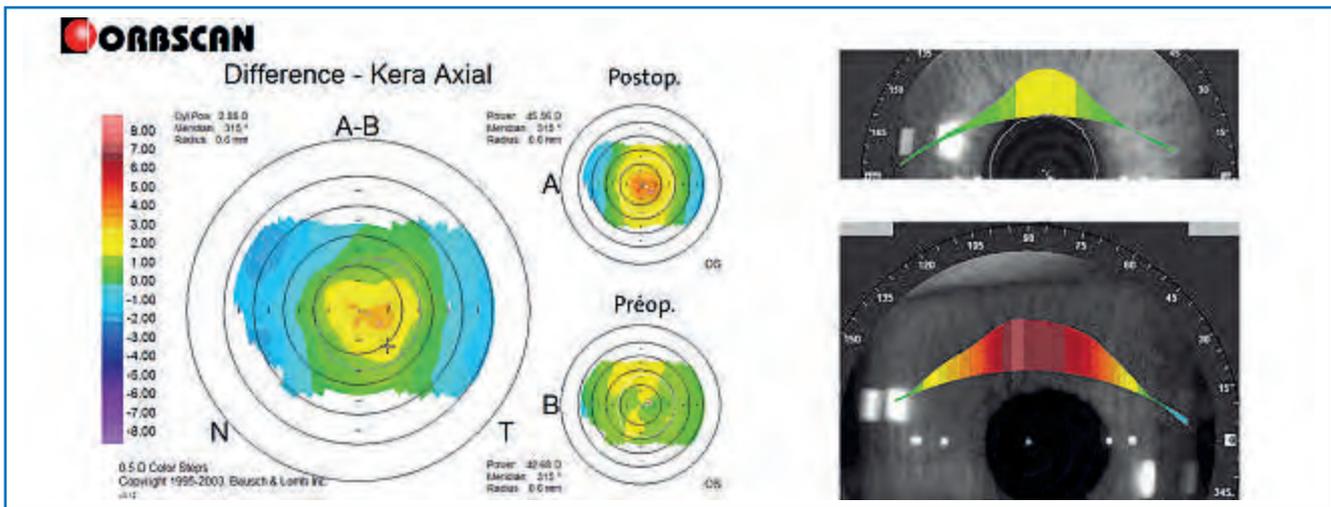


FIG. 1 : Profil Supracor : traitement varifocal (Orbscan).



FIG. 2 : Profil Supracor programmation mixte : *Mild* sur l'œil dominant (OD) et *Regular* sur l'œil dominé (OG).

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

plutôt qu'une réduction de l'accommodation, on comprend qu'une augmentation de la profondeur de champ puisse compenser la presbytie.

Nous savons que toute modification de l'asphéricité cornéenne, donc du facteur Q, modifie l'aberration sphérique (AS). Cette modification de l'AS augmente la profondeur de champ puisqu'à un objet observé correspondent plusieurs images floues réparties sur l'axe optique. Mais si l'AS est trop élevée, cette augmentation de la profondeur de champ se fera au prix d'une diminution de la netteté de l'image (halos, diminution du contraste, baisse de la luminosité), donc de la qualité de vision.

La chirurgie de la presbytie par modification de l'asphéricité vise à augmenter la profondeur de champ sans altérer la qualité de vision, pour obtenir l'AS optimale qui est un compromis correspon-

dant à celle qui améliore la vision de près sans être délétère sur la vision de loin.

1. Le traitement LBV du laser MEL 80 (Carl Zeiss Meditec)

Ce profil augmente la profondeur de champ par modification non linéaire de l'asphéricité cornéenne (fig. 3). Il est possible d'augmenter la profondeur de champ d'une valeur correspondant à 1.5D sans altérer la qualité de vision. Cependant, cette profondeur de champ ne permet pas à elle seule une bonne acuité visuelle de près.

Pour améliorer la vision de près, le LBV associe un profil d'ablation non linéaire de l'asphéricité à la micro-monovision avancée. Le logiciel Presbyond mis au point par Dan Reinstein permet une programmation automatisée visant une correction

plano pour l'œil directeur et une sur-correction moyenne de -1.5D pour l'œil dominé, à nuancer selon l'âge et la tolérance (fig. 4) [2].

Cette association permet de donner à l'œil dominant une acuité visuelle satisfaisante en vision de loin jusqu'en vision intermédiaire et à l'œil dominé une acuité visuelle satisfaisante de la vision intermédiaire jusqu'à la vision de près.

La *blend zone* étant une zone mixte intermédiaire de chevauchement de la vision (fig. 5).

2. Le traitement FCAT du laser WaveLight Allegretto (Alcon)

Le logiciel FCAT du WaveLight repose sur le même concept que le LBV, mais ce logiciel autorise une modulation du facteur Q au 1/10 près. Il est donc possible

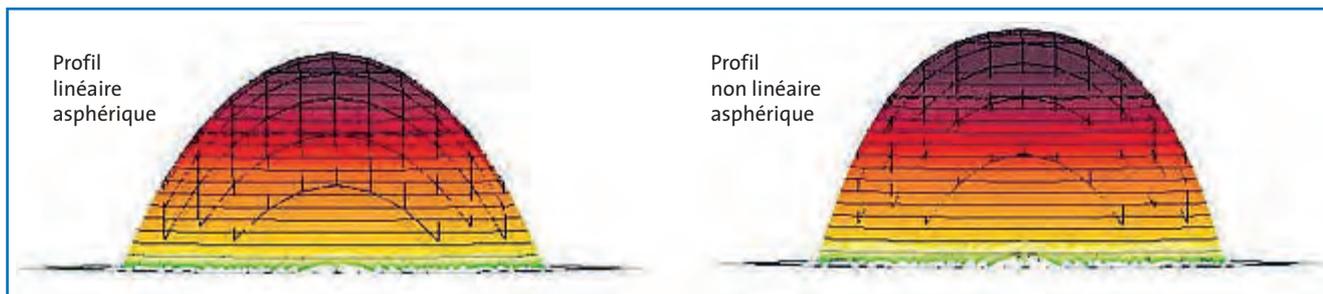


FIG. 3 : Profil LBV : modification non linéaire de l'asphéricité.

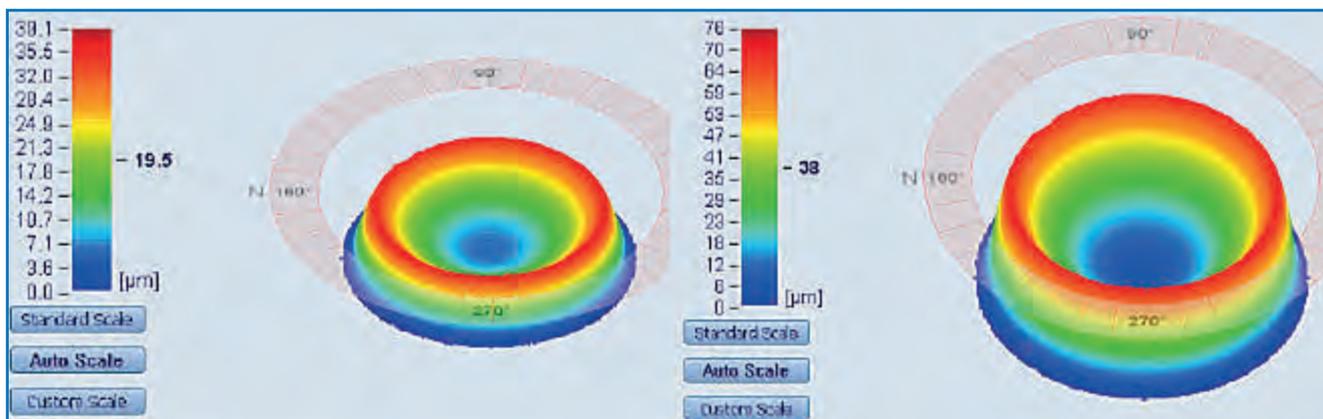


FIG. 4 : Profil LBV : modification non linéaire de l'asphéricité pour une correction hypermétropique identique de +1.5D, mais avec une micro-monovision ajoutée sur l'œil non dominant. À gauche : œil dominant. À droite : œil non dominant.

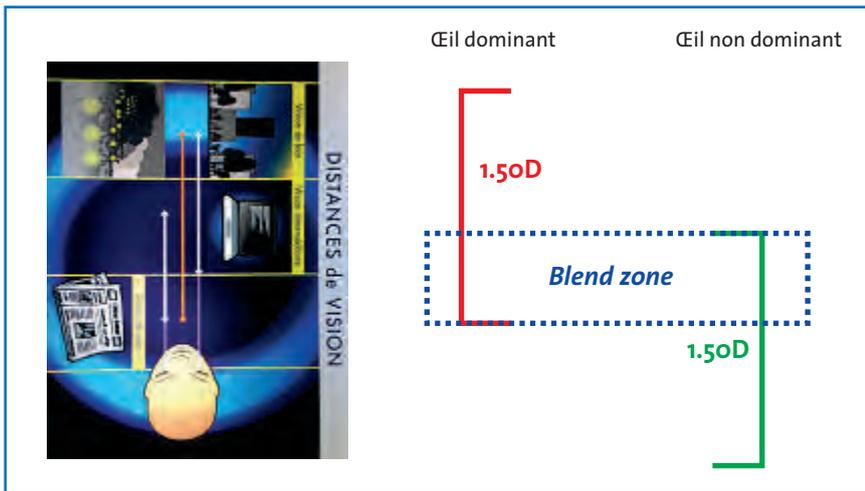


Fig. 5 : Profil LBV : blend zone.

de modifier la proclatité cornéenne de façon variable et précise pour augmenter la profondeur de champ et corriger la presbytie.

L'asphéricité cible est *customisable* selon le patient, cette modification pouvant être programmée de manière uni ou bilatérale. Le facteur Q visé se situe entre -0.8 et -1 selon l'amétropie de départ, l'âge et la tolérance (fig. 6).

Cette modification de l'asphéricité induit une modification de la forme de la photoablation et de la réfraction, appelée *shift réfractif*, qu'il faut compenser. La

cible réfractive doit donc être réajustée pour maintenir une valeur de correction sphérique de la photoablation (coefficient CO4) constante après variation du facteur Q [3, 4].

Un logiciel d'aide à la programmation a été mis au point pour ce laser par Charles Ghenassia. Le PresbyCor a pour avantages d'augmenter la précision en intégrant l'excentricité et l'asphéricité de départ, et d'accentuer l'hyperproclatité tout en maintenant la qualité de vision de loin, ce qui autorise une modification de la proclatité au niveau des deux yeux.

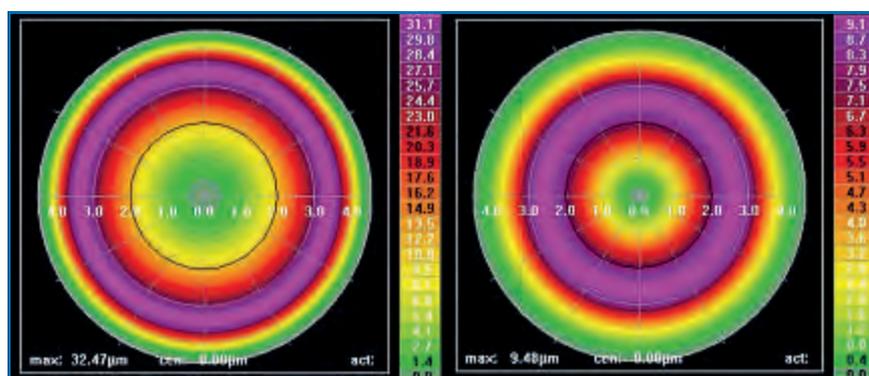


Fig. 6 : Profil FCAT : modification de l'asphéricité pour une correction hypermétropique identique, avec une hyperproclatité accentuée sur l'œil non dominant. À gauche : œil dominant. À droite : œil non dominant ($Q = -1$).

Conclusion

La chirurgie de la presbytie est une compensation et non une restauration de la perte d'accommodation.

De nombreux profils de photoablation efficaces et performants sont disponibles.

Il est cependant capital de remplir certaines conditions pour obtenir de bons résultats : poser les bonnes indications et informer le patients des aléas, en particulier du temps de latence nécessaire pour la *mise en place* liée à la cicatrisation et à la neuroadaptation.

Les buts visés et atteints en 2013 sont les suivants :

- préserver une bonne acuité visuelle de loin ;
- restaurer la vision de près ;
- obtenir une vision intermédiaire la meilleure possible ;
- le tout, sans baisse de la qualité de vision.

Bibliographie

1. COCHENER B. Chirurgie cornéenne de la presbytie. Communication au Congrès annuel SAFIR. Paris, 2011.
2. REINSTEIN DZ. Presbyond Laser Blended Vision: Another approach to presbyopia. EyeWorld, Jan. 2013. Disponible sur <http://www.eyeworld.org/article-presbyond-laser-blended-vision---another-approach-to-presbyopia> [page consultée le 22 mai 2014].
3. ALBOU-GANEM C. Presbylasik avec le laser WaveLight Allegretto. *Réalités Ophtalmologiques*, 2011;186:47-50.
4. ALBOU-GANEM C. Custom presbyopia correction: The best solution depends on a number of individual patient factors. CRST Europe, Jan. 2011:28-30. Disponible sur <http://bmctoday.net/crstodayeurope/2011/01/article.asp?f=custom-presbyopia-correction> [page consultée le 22 mai 2014].

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

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Comment améliorer la précision et la cohérence des mesures biométriques préopératoires

- ↳ La biométrie optique présente l'avantage de mesures standardisées et de très grande précision, à condition d'en connaître les limites.
- ↳ Le facteur variable qui différencie les biomètres optiques est surtout la kératométrie.
- ↳ Les formules de calcul et la constante A doivent être adaptées à chaque situation.
- ↳ En cas de non réponse des biomètres optiques, la biométrie en mode B représente une alternative très efficace.

Choix pertinent et limites des formules de calcul : présent et futur

- ↳ Les formules de 3^e génération peuvent être utilisées pour les yeux aux caractéristiques proches de la moyenne, et non extrêmes.
- ↳ Les formules de 4^e génération sont plus adaptées au calcul biométrique des yeux opérés de chirurgie réfractive cornéenne.
- ↳ Les différences entre les formules modernes en vigueur découlent principalement du degré de complexité du modèle d'œil théorique utilisé pour leur édification, et de la manière dont elles prédisent la valeur de la position occupée par l'implant en postopératoire.
- ↳ Le recueil peropératoire de données anatomique et/ou optiques pourrait permettre d'augmenter la précision du résultat réfractif pour les yeux opérés de cataracte.

Erreur réfractive après chirurgie du cristallin : le laser femtoseconde peut-il apporter la solution ?

- ↳ Bien que la précision réfractive se soit énormément améliorée, le taux d'erreurs supérieures à 1D s'avère assez homogène (5 à 7 %), même si l'on utilise les meilleurs outils actuels de mesures préopératoires et les formules les mieux adaptées à chaque patient.
- ↳ Le laser femtoseconde permet de prédire les caractéristiques des incisions cornéennes et du capsulorhexis.
- ↳ La prédiction de la position effective de l'implant dans l'œil constitue un problème clé que le laser ne doit pas pouvoir résoudre isolément actuellement.
- ↳ Le laser femtoseconde permettra probablement de distinguer les implants mieux adaptés pour bénéficier de la stabilité potentielle de ce capsulorhexis prévisible.
- ↳ Si l'automatisation du capsulorhexis peut favoriser la stabilisation des implants quelle que soit l'expérience du chirurgien, elle ne représente isolément qu'un apport minime en termes de précision réfractive avec les implants et les formules actuelles.

LE DOSSIER

Précision réfractive postopératoire

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Implants toriques : conséquences visuelles, prévention et correction des défauts d'alignements

- ☞ Un défaut d'alignement d'un implant torique peut être multifactoriel.
- ☞ Toute la chaîne, depuis l'évaluation de l'astigmatisme jusqu'à la pose de l'implant, est essentielle à respecter.
- ☞ Un défaut d'alignement entraîne la persistance d'un astigmatisme, un changement d'axe et un *shift* hypermétropique.
- ☞ Il est essentiel de savoir analyser la situation afin d'y remédier rapidement.
- ☞ La solution la plus simple est le réalignement rapide de l'implant posé.
- ☞ Il est toujours possible, même tardivement, de remédier à un défaut d'alignement d'un implant torique.

Chirurgie cornéenne de la presbytie : logiciels et précision réfractive

- ☞ Les logiciels PresbyLasik recherchent le meilleur compromis entre maintien de la qualité de vision et performances visuelles.
- ☞ Les profils diffèrent selon les lasers mais reposent essentiellement sur deux concepts : la multifocalité ou la modification de l'asphéricité.
- ☞ Le traitement peut être identique sur les deux yeux, mais il est plus performant lorsqu'on ajoute une micro-monovision plus ou moins marquée selon les cas.
- ☞ Les résultats sont performants et permettent d'obtenir une vision satisfaisante à toutes les distances, tout en conservant une bonne qualité de vision.

www.realites-ophtalmologiques.com

Le nouveau site de Réalités Ophtalmologiques
+ riche + interactif + proche de vous



ESCRS 2014

What really works in corneal refractive surgery?

E. GUILBERT, D. GATINEL

Fondation Ophthalmologique Adolphe de Rothschild, PARIS.

Lors du congrès 2014 de l'*European Society of Cataract & Refractive Surgery*, s'est tenu un symposium sur les techniques de chirurgie réfractive cornéenne. En voici un compte rendu.



Astigmatism correction with corneal incisions

D'après la communication de Thomas Kohnen.

Cette présentation visait à rappeler les types d'incisions cornéennes susceptibles de réduire l'astigmatisme et leurs indications. Des situations variées peuvent amener à traiter l'astigmatisme cornéen par des incisions cornéennes : astigmatisme congénital, astigmatisme après kératoplastie, chirurgie réfractive ou chirurgie de la cataracte.

>>> Les **kératotomies astigmatiques** peuvent être réalisées manuellement ou au moyen d'un laser femtoseconde, sur un petit diamètre (environ 6 mm). Elles permettent de traiter des astigmatismes importants (par exemple post-greffe). Leur inconvénient est cependant leur prédictibilité plus faible que dans les autres techniques.

>>> Les **incisions limbiques relaxantes** sont des incisions réalisées manuelle-

ment, à proximité du limbe (diamètre d'environ 9 mm). Elles permettent de traiter des astigmatismes modérés (de 0.5 à 2 dioptries environ), et sont donc utilisées principalement pendant ou après une chirurgie de cataracte ou éventuellement après chirurgie réfractive cornéenne au laser Excimer. Leur prédictibilité est meilleure que dans la technique précédente.

>>> Les **kératotomies au laser femtoseconde** sont d'utilisation plus récente. Elles peuvent être transfixiantes ou intrastromales. Elles pourraient être plus prédictibles que les deux précédentes techniques ; mais des études doivent encore le confirmer, et les nomogrammes existants sont encore à améliorer.

Thomas Kohnen a par ailleurs rappelé l'importance d'éviter toute erreur d'axe durant le traitement. En effet, une erreur de 10° entraîne une diminution de la correction d'environ 34 %. En cas d'erreur de 30°, la correction est nulle. Au-delà, le traitement induit l'augmentation de

l'astigmatisme préexistant. Enfin, dans le futur, la biomécanique cornéenne (qui peut être évaluée au moyen d'outils tels que l'ORA) devra être prise en compte de manière à obtenir des résultats plus prédictibles.

Long-term results of LASIK and PRK

D'après la communication de Vikentia Katsanevaki.

Cette communication résumait les conclusions des études sur les résultats à long terme (de 5 à 20 ans) obtenus après Lasik (4 études) et PRK (7 études).

>>> **Après PRK**, à la fin du suivi, la cible réfractive est atteinte avec une erreur inférieure à 1D dans 55 à 75 % des cas, les meilleurs résultats étant obtenus sur les myopies faibles ou moyennes. Deux études retrouvent une bonne stabilité kératométrique, la progression de la myopie étant principalement liée à l'évolution naturelle de la myopie par augmentation de la longueur axiale. L'acuité visuelle sans correction était à 10/10 à la fin du suivi dans 14 à 67 % des cas. Il faut néanmoins noter que l'étude d'Alió, qui obtenait les plus mauvais résultats (14 % d'yeux à 10/10 après un suivi de 10 ans), portait sur des patients avec une myopie forte ($-8.87 \pm 2.67D$ en moyenne). En ce qui concerne la sécurité à long terme de la PRK, celle-ci semble rassurante avec une perte de 2 lignes de meilleure acuité visuelle dans 0 à 5,2 % des cas et la présence d'un haze dans 1,7 à 17,2 % des cas.

Aucun cas d'ectasie après PKR n'était rapporté dans ces études.

>>> **Après Lasik**, la cible réfractive était atteinte avec une erreur inférieure à 1D dans 42 à 83 % des cas. Il faut noter que les deux études avec les moins bons résultats (celle d'Alió avec 42 % et celle de Kymionis avec 55 %) portaient sur de très fortes myopies ($-13.9 \pm 2.1D$ et $-12.9 \pm 3.1D$ respectivement). Le nombre d'yeux avec une acuité visuelle non corrigée à 10/10 à la fin du suivi était de 3 à 57 %. Le Lasik semble être une technique sûre avec une perte d'acuité visuelle de 2 lignes dans 0 à 5 % des cas et un taux d'ectasie de 0 à 1 %. Seule l'étude de Kymionis rapporte un taux particulièrement élevé de 27 % de perte de 2 lignes et l'existence de halos dans 82 % des cas ; mais cette étude portait sur des yeux opérés pour des myopies de -10 à $-19D$. La stabilité de la correction après Lasik semble correcte. Les valeurs kératométriques restent stables dans le temps, la régression chez les forts myopes étant, là aussi, expliquée principalement par l'évolution naturelle de la myopie.

En conclusion, ces résultats montrent que l'efficacité et la sécurité du Lasik et de la PKR sont satisfaisantes. Il reste néanmoins à évaluer l'impact à long terme de l'utilisation du laser femto-seconde pour la réalisation des capots de Lasik. Par ailleurs, les nouvelles techniques telles que le ReLEx SMILE pourraient s'avérer à l'avenir au moins aussi sûres, mais il faudra le démontrer.

The intrastromal approach to myopia correction

D'après la communication de Jesper Hjortdal.

Cette communication résumait les principales études portant sur la technique ReLEx SMILE. Cette technique de chirurgie réfractive cornéenne consiste à découper, au moyen d'un laser femto-seconde, un lenticule stromal puis à le

retirer par une petite incision, sans réaliser de capot. Les avantages potentiels par rapport au Lasik sont donc multiples.

Lors d'une chirurgie par SMILE, moins de nerfs cornéens sont sectionnés que lors d'un Lasik. Une étude en microscopie confocale retrouve une réduction de la densité de nerf dans le plexus sous-basal plus faible après SMILE ($9,21 \pm 7,80 \text{ mm/mm}^2$) qu'après Lasik ($14,22 \pm 7,80 \text{ mm/mm}^2$). À 6 mois postopératoire, la sensibilité cornéenne était diminuée de manière plus importante lorsqu'un capot était réalisé. Toutefois, il n'existait pas de différence entre les deux techniques en ce qui concerne la sécheresse oculaire. De plus, les premières études évaluant la biomécanique cornéenne in vivo grâce à l'ORA et au CorVis ST n'ont pas permis de démontrer de différence entre les deux techniques, bien qu'elles entraînent toutes les deux une altération des propriétés biomécaniques de la cornée.

En revanche, le SMILE entraînerait moins d'augmentation des aberrations de haut degré et induirait moins d'aberration sphérique que le Lasik. Le SMILE semble être une technique efficace, précise et sûre : 82 % des yeux obtiendraient une acuité visuelle supérieure à 8/10 et 96 % supérieure à 5/10. L'erreur réfractive serait inférieure à $\pm 0.50D$ dans 77 % des cas et à $1.00D$ dans 95 % des cas. Enfin, à 3 mois, seuls 1,5 % des yeux perdraient 2 lignes d'acuité visuelle ou plus. La période de récupération visuelle après SMILE est plus longue qu'après Lasik.

Topography-guided ablations for irregular corneas

D'après la communication de Michael Knorz.

Les traitements dits "personnalisés" visent, au-delà de la correction de la formule optique sphéro-cylindrique, à réaliser un profil d'ablation prenant en compte les irrégularités de la cornée,

son asphéricité et/ou des aberrations de haut degré. Ils peuvent être utilisés par exemple après une kératoplastie, sur une cornée présentant des irrégularités suite à un traumatisme, en cas de traitement décentré, ou pour traiter un îlot central avec des taux de succès de 67 %, 84 %, 91 % et 50 % respectivement.

Les traitements personnalisés peuvent être **guidés par la topographie**. Ils sont utilisés pour traiter de larges erreurs (par exemple des décentrement), ou élargir de petites zones optiques. Les mesures permettant la réalisation du traitement ne concernent que la surface à traiter, et ce type de traitement ne permet donc de traiter que les aberrations cornéennes.

Les traitements personnalisés peuvent également être **guidés par le front d'onde**. Ils vont alors permettre de prendre en compte les aberrations totales de l'œil, et se limitent à un traitement d'erreurs plus fines que dans le cas d'un traitement topo-guidé ("réglage fin").

Il existe néanmoins des limitations à l'efficacité de ce type de traitement. Tout d'abord, ils nécessitent un excellent alignement entre la surface mesurée et la surface ablatée sous peine de perdre de leur efficacité. Ensuite, la prise en compte de la biomécanique cornéenne est essentielle pour améliorer la précision de ces traitements ; mais cette donnée n'est actuellement pas utilisée par les lasers existants. Enfin, les résultats sont affectés par la cicatrisation cornéenne, capable de lisser certaines irrégularités.

The use of mitomycin in excimer refractive surgery

D'après la communication de Laura De Benito-Llopis.

Cette communication avait pour but de résumer les indications et les résultats des traitements par laser de surface associés à l'utilisation de la mitomycine C

ACTUALITÉS

Congrès

(MMC). Celle-ci est utilisée en chirurgie réfractive à une concentration de 0,02 % et pour une durée d'application de 12 secondes à 1 minute. Son mécanisme d'action fait intervenir des phénomènes antiprolifératifs et cytotoxiques.

D'après une étude publiée par Laura De Benito-Llopis en 2008, portant sur 114 yeux opérés de LASEK + MMC et 114 yeux opérés de Lasik, avec des corrections allant de - 7.00 à - 13.75D, il n'est pas retrouvé de différence entre les deux techniques en termes de meilleure acuité visuelle corrigée, de sécurité et d'efficacité. Un laser de surface associé à la MMC pourrait donc permettre de traiter des myopies fortes, équivalentes à celles opérées par Lasik. Il existe néanmoins un risque de surcorrection avec ce type de traitement ; c'est pourquoi, dans cette étude, une sous-correction de 10 % était planifiée dans le groupe LASEK + MMC. De plus, le Lasik reste légèrement supérieur en ce qui concerne la prédictibilité et surtout la rapidité de récupération visuelle. En cas de surcorrection après laser de surface associé à la MMC, il est recommandé d'attendre au moins 6 mois avant d'effectuer une retouche pour un traitement hypermétropique, alors qu'il est possible de retraiter à 3 mois postopératoire pour une correction myopique.

Il est également recommandé d'utiliser de la MMC pour tout laser de surface après chirurgie cornéenne (kératoplasties lamellaires et transfixiantes, kératotomies radiaires) ou pour traiter des

complications post-Lasik (stries, capot incomplet...). De même, il est recommandé d'utiliser de la MMC dans les traitements de surface après Lasik en raison du risque majeur de *haze* dense.

Enfin, l'utilisation de la MMC ne semble pas avoir d'effet délétère sur la cornée, de nombreuses études avec un suivi de 3 mois à 5 ans ayant montré l'innocuité de la MMC sur l'endothélium cornéen.

Corneal inlays to correct presbyopia

D'après la communication de Gunther Grabner.

Cette communication présentait les différents implants intracornéens existant pour le traitement de la presbytie.

Le principe des *inlays* intracornéens a été imaginé en 1949 par José Barraquer. Les avantages par rapport à d'autres techniques sont multiples : il s'agit d'une technique préservant le tissu cornéen (pas de photoablation), extraoculaire et réversible. Il existe deux types d'implants intracornéens : les **micro-lentilles intracornéennes** et l'**implant KAMRA**, micro-disque opaque muni d'une petite ouverture centrale de 1,6 mm fonctionnant sur le principe du sténopé. Il existe trois types de micro-lentilles intracornéennes : Raindrop, Icolens et Flexivue Microlens.

>>> L'implant **Raindrop** est constitué d'hydrogel et mesure 2,0 mm de dia-

mètre pour une épaisseur centrale de 32 µm. Mis en place sous un capot de Lasik, il induit une hyperprolaticité de la cornée responsable de l'effet réfractif.

>>> Les implants **Icolens** et **Flexivue Microlens** s'insèrent dans un tunnel réalisé au laser femtoseconde. Ils possèdent une zone centrale de 1,8 mm sans addition et une zone annulaire périphérique avec une addition de 1,5 à 5D. Ces trois implants s'utilisent sur l'œil non dominant, et permettent une amélioration de l'acuité visuelle de près en induisant en contrepartie une baisse d'acuité visuelle de loin sur l'œil traité.

>>> L'implant **KAMRA** est un micro-disque opaque de 3,8 mm de diamètre et épais de 5 µm. Il possède une ouverture centrale de 1,6 mm de diamètre. Il s'insère dans la cornée de l'œil non dominant et permet d'augmenter la profondeur de champ de celui-ci, améliorant ainsi la vision de près tout en induisant une diminution minimale de l'acuité visuelle de loin. Une étude sur 1 781 patients présentée à l'ESCRS 2013 retrouvait un taux de satisfaction à 1 an de 95 %. Le taux de retrait d'implant KAMRA serait, quant à lui, d'environ 2 %. À ce jour, environ 21 000 patients ont été implantés, et plus de 3 000 cas ont été publiés, avec un recul d'environ 5 ans. Cette technique de traitement de la presbytie semble donc être une bonne option, étant donné qu'elle est de plus réversible et qu'elle ne compromet donc pas l'utilisation future d'autres moyens de correction de la presbytie.

La famille Acuvue s'agrandit

Johnson & Johnson Vision Care nous annonce que de nouveaux formats de packs de lentilles sont disponibles à compter début septembre :

- pack 6 mois : 1-Day Acuvue Moist et 1-Day Acuvue TruEye disponibles en 180 lentilles ;
- pack 1 an : Acuvue Oasys disponible en 24 lentilles.

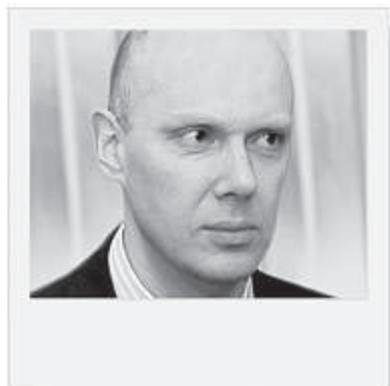
MISE AU POINT

Rétine

L'Eylea est-il un anti-VEGF original ?

RÉSUMÉ : La comparaison des anti-VEGF disponibles pour injections intravitréennes (IVT) est confrontée à de nombreuses problématiques. Le manque d'homogénéité des études de laboratoire gêne la comparaison des constantes pharmacocinétiques ou des paramètres associés à l'efficacité du blocage du VEGF. Sur le plan clinique, l'hétérogénéité des études ne facilite pas la comparaison de l'efficacité sur des lésions similaires. Depuis peu, la disponibilité des données du suivi à 96 semaines des études VIEW apporte quelques éléments comparatifs à travers une analyse *post hoc*. Enfin, l'hétérogénéité encore plus grande des néovascularisations observées en pratique clinique courante chez les patients atteints de DMLA reste un obstacle important pour une comparaison des molécules par les praticiens.

Nous avons cependant tenté de reprendre ici les quelques notions établies pour envisager un comparatif.



→ **T. DESMETTRE**

Centre de Rétine médicale,
MARQUETTE-LEZ-LILLE
Service d'Ophtalmologie,
hôpital Lariboisière, PARIS

Structure et pharmacocinétique

Parmi les 4 anti-VEGF commercialisés, seuls le Lucentis (ranibizumab) et l'Eylea (aflibercept) sont facilement utilisables en pratique clinique en France. À l'automne 2014, les données réglementaires concernant l'Avastin (bévacizumab) restent trop contradictoires pour permettre une utilisation qui serait équivalente à celle

du milieu des années 2000 en France ou à celle des États-Unis. Le Macugen (pegaptanib) n'est actuellement plus utilisé en France.

Des notions comparatives concernant la structure des 4 molécules ont été reprises par Stewart dans une revue récente [1]. Quelques notions essentielles ressortent de cette revue. En premier lieu, les profils de tolérance observés

	Pegaptanib	Ranibizumab	Bévacizumab	Aflibercept
Structure	Aptamer	Fragment Fab de l'anticorps monoclonal	Anticorps monoclonal recombinant	Protéine de fusion
Poids moléculaire (kDa)	50	48	149	115
Méthode de production	Synthèse chimique	<i>Escherichia coli</i>	Cellules ovariennes de hamster chinois	Cellules ovariennes de hamster chinois
Affinité exprimée en constante de dissociation (KD) pour le VEGF165 (pM)	50	46-192	58-1100	0,5
Cible	VEGF165	VEGF-A	VEGF-A	VEGF-A VEGF-B PIGF
Dose (volume)	0,3 mg (0,9 mL)	0,5 mg (0,05 mL)	1,25 mg (0,05 mL)	2 mg (0,05 mL)
Demi-vie intravitréenne (jours)	3,9 (singe)	2,6-2,88 (lapin) 3-3,2 (singe) 7,1 (humain)	4,32-6,61 (lapin) 3,1 (singe) 6,7-10 (humain)	4,5-4,7 (lapin)
Demi-vie plasmatique (jours)	10	0,25	21	18

TABLEAU I : Principales caractéristiques structurales et pharmacocinétiques des 4 anti-VEGF disponibles.

MISE AU POINT

Rétine

après tests *in vitro* sur des cellules rétinienne d'épithélium pigmentaire ou des cellules vasculaires choroïdiennes sont tout à fait acceptables et comparables pour chacune des molécules. De même pour les tests animaux *in vivo*.

En 2008, l'étude d'un modèle mathématique, incluant les demi-vies des anti-VEGF dans une cinétique de décroissance de premier ordre, avait permis à Stewart et Rosenfeld de discuter une hypothèse suivant laquelle l'activité anti-VEGF de l'aflibercept à 10 semaines était équivalente à celle du ranibizumab à 30 jours [2]. Les études *in vivo* réalisées plus récemment montrent cependant des demi-vies intravitréennes du même ordre de grandeur sur des modèles de la même espèce pour le ranibizumab et le bévacizumab.

Chez l'homme, la demi-vie intravitréenne du ranibizumab est de l'ordre de 7 jours, celle de l'aflibercept n'est pas disponible. Chez le lapin, la demi-vie intravitréenne de cette molécule est un peu plus prolongée que celle du ranibizumab, du même ordre que celle du bévacizumab. On estime généralement que la demi-vie intravitréenne de l'aflibercept serait de 9 jours.

Par ailleurs, la liaison de l'anti-VEGF à son ligand et donc la faculté de la molécule à inhiber l'activité du VEGF varie suivant les études, mais on retrouve le plus souvent la séquence d'affinité décroissante suivante :

aflibercept > ranibizumab > bevacizumab > pegaptanib.

Dans une étude *in vitro* publiée en 2012, Papadopoulos *et al.* ont observé une capacité de blocage de l'activation des récepteurs VEGF-R1 45 à 92 fois plus importante avec l'aflibercept comparée à celles du ranibizumab et du bévacizumab avec des IC50 beaucoup plus faibles : 15 et 16pM pour le blocage de l'activation du récepteur VEGF-R1 par respectivement le VEGF-A121 ou VEGF-A165 [3].

La demi-vie plasmatique du ranibizumab après injection intravitréenne est de 0,25 jours, ce qui contraste avec la demi-vie plasmatique plus prolongée des 3 autres anti-VEGF, en particulier 18 jours pour l'aflibercept. Les injections intravitréennes de bévacizumab et d'aflibercept (mais pas de ranibizumab) diminuent les concentrations plasmatiques du VEGF. L'implication clinique de ces différences reste inconnue.

Inhibition du VEGF-B et inhibition du PlGF

Les 4 anti-VEGF disponibles bloquent le récepteur au VEGF-A, mais seul l'aflibercept bloque également le récepteur au VEGF-B et le récepteur au *placental growth factor* (PlGF). Le VEGF-A est l'élément principal qui déclenche l'angiogenèse physiologique ainsi que l'angiogenèse pathologique et l'excès de perméabilité vasculaire observés au cours de la DMLA et des rétinopathies ischémiques (diabète, occlusions veineuses...). Contrairement au VEGF-A, le VEGF-B et le PlGF n'interviennent que lors de processus pathologiques. Ces deux cytokines ont été impliqués dans les processus de remodelage vasculaire [4, 5]. Actuellement, il reste difficile d'affirmer si les blocages du VEGF-B et du PlGF apportent un avantage clinique dans la DMLA.

Aspects cliniques : données fonctionnelles

Ces éléments pharmacocinétiques ont reçu une certaine validation par les études VIEW. Après une phase d'induction de 3 injections mensuelles, l'aflibercept, selon un schéma d'injections

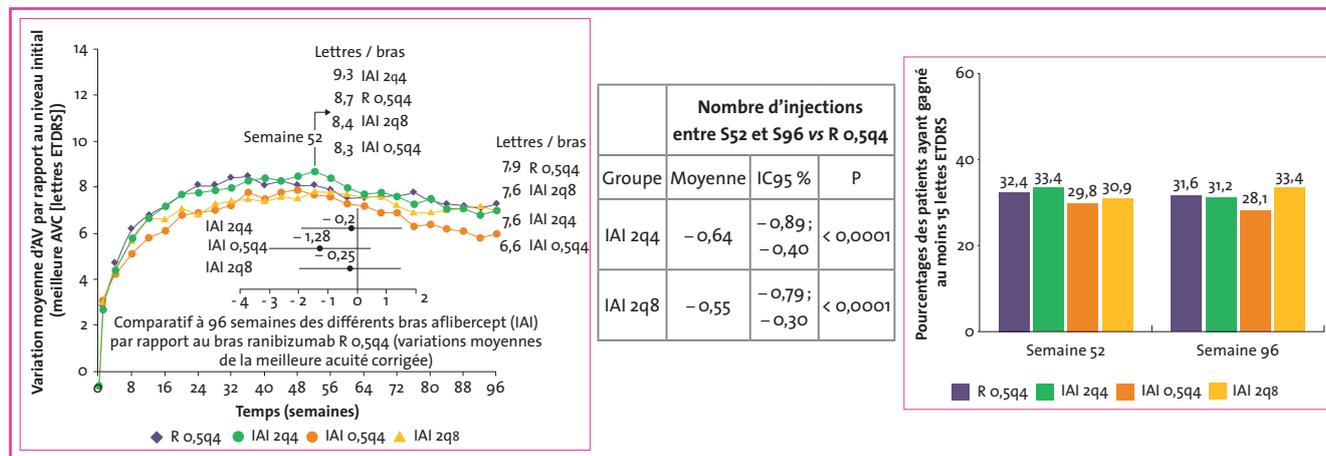


FIG. 1: Suivi à 96 semaines des patients des études VIEW. **À gauche:** Variation d'acuité visuelle (lettres ETDRS) au cours du temps et comparatif à la 96^e semaine des différents bras (◆ : ranibizumab toutes les 4 semaines (R 0,5q4); ● : aflibercept 2 mg toutes les 4 semaines (IAI 2q4); ▲ : aflibercept 2 mg toutes les 8 semaines (IAI 2q8); ● : aflibercept 0,5 mg toutes les 4 semaines (IAI 0,5q4)). **Au centre:** Risques relatifs des nombres d'ITV pour la seconde année de l'étude VIEW. **À droite:** Pourcentages des patients gagnant au moins 15 lettres ETDRS. **AV:** Acuité visuelle. **AVC:** Acuité visuelle corrigée.

bimestrielles (2q8), s'est révélé non inférieur et cliniquement équivalent au ranibizumab en injections mensuelles sur le pourcentage de perte ≤ 15 lettres ETDRS [6]. Après 52 semaines de traitement proactif, l'efficacité sur le gain d'acuité visuelle a été maintenue tout au long de l'étude avec un schéma de retraitement modifié et une injection au minimum tous les 3 mois.

Les données du suivi ultérieur des patients des études VIEW sont disponibles depuis peu [7]. L'aflibercept, utilisé selon le schéma d'injections bimestrielles (2q8), reste comparable au ranibizumab sur 96 semaines (Rq4), mais avec en moyenne 5 injections de moins. De même, dans cette analyse *post hoc* des patients de l'étude VIEW, le nombre d'injections a été significativement plus faible dans les groupes aflibercept 2q4 et 2q8 par comparaison au groupe ranibizumab entre les semaines 52 et 96 (fig. 1).

Aspects cliniques: données anatomiques

Pour un certain nombre de patients, les traitements anti-VEGF ne permettent pas de résoudre complètement les phénomènes exsudatifs. La persistance d'un fin décollement séreux rétinien (DSR) est cependant parfois compatible avec le maintien de l'acuité visuelle. Les données de l'analyse *post hoc* des patients des études VIEW apportent à ce niveau des éléments de comparaison entre le ranibizumab et l'aflibercept.

La figure 2 montre à gauche la proportion des patients dont les phénomènes exsudatifs étaient résolus à la 12^e semaine (à la fin de la phase d'induction); à droite, on note la proportion des patients avec persistance de phénomènes exsudatifs (œdème \pm DSR). On remarque la proportion significativement moindre de patients avec persistance de phénomènes exsudatifs

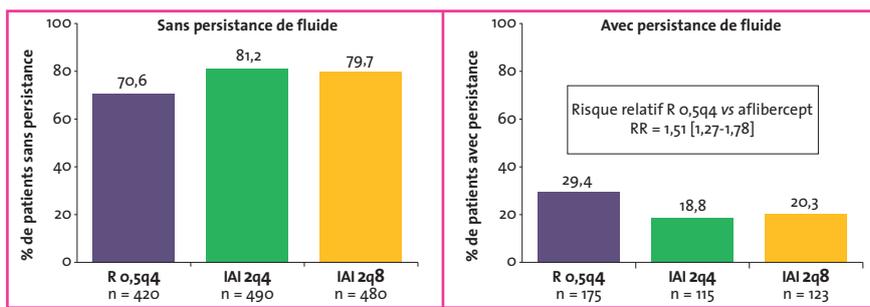


FIG. 2: Proportion des patients des études VIEW (n = 1815) avec et sans persistance de phénomènes exsudatifs à la 12^e semaine, à l'issue de la phase d'induction par ranibizumab ou par aflibercept.

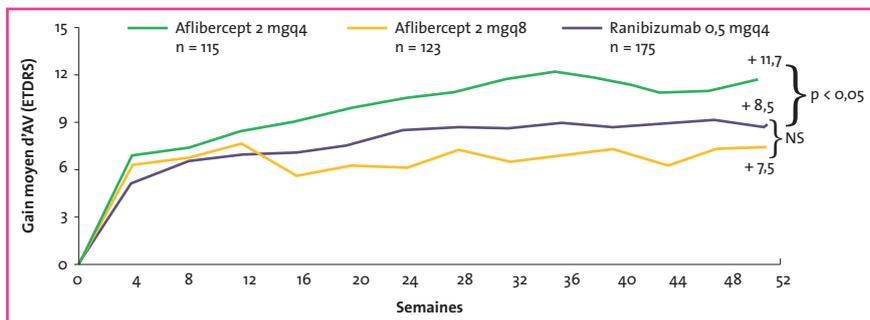


FIG. 3: Analyse *post hoc* des études VIEW. Évolution du gain moyen d'acuité visuelle dans le groupe des patients avec persistance de fluide intra- ou sous-rétinien. On n'observe pas de différence significative entre les bras ranibizumab et aflibercept bimestriel.

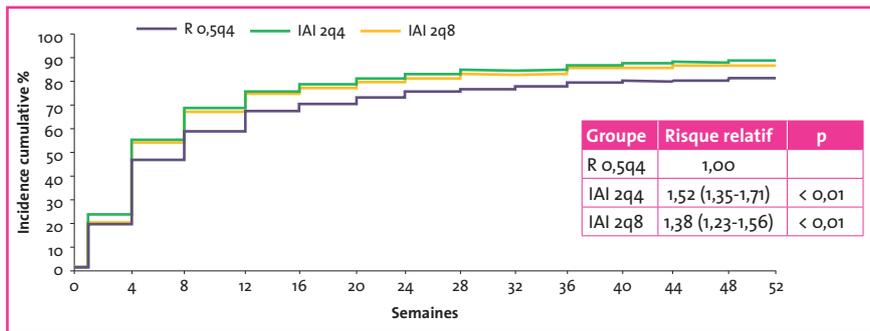


FIG. 4: Analyse *post hoc* des études VIEW. Incidence cumulative de la résolution des phénomènes exsudatifs au cours de la première année de traitement.

à l'issue de la phase d'induction dans les deux groupes aflibercept par rapport au groupe ranibizumab. Il s'agit d'un risque relatif avec une valeur descriptive sans lien de causalité établi. On notera sur la figure 3 que ces patients avec persistance de fluide ont des gains d'acuité visuelle qui sont maintenus dans le temps. Il existe une différence significative entre le bras aflibercept mensuel et les autres bras ranibizumab mensuel et aflibercept bimestriel

($p < 0,05$). En revanche, il n'y pas de différence significative de la variation moyenne d'acuité entre ranibizumab mensuel et aflibercept bimestriel pour ces patients avec persistance de phénomène exsudatif.

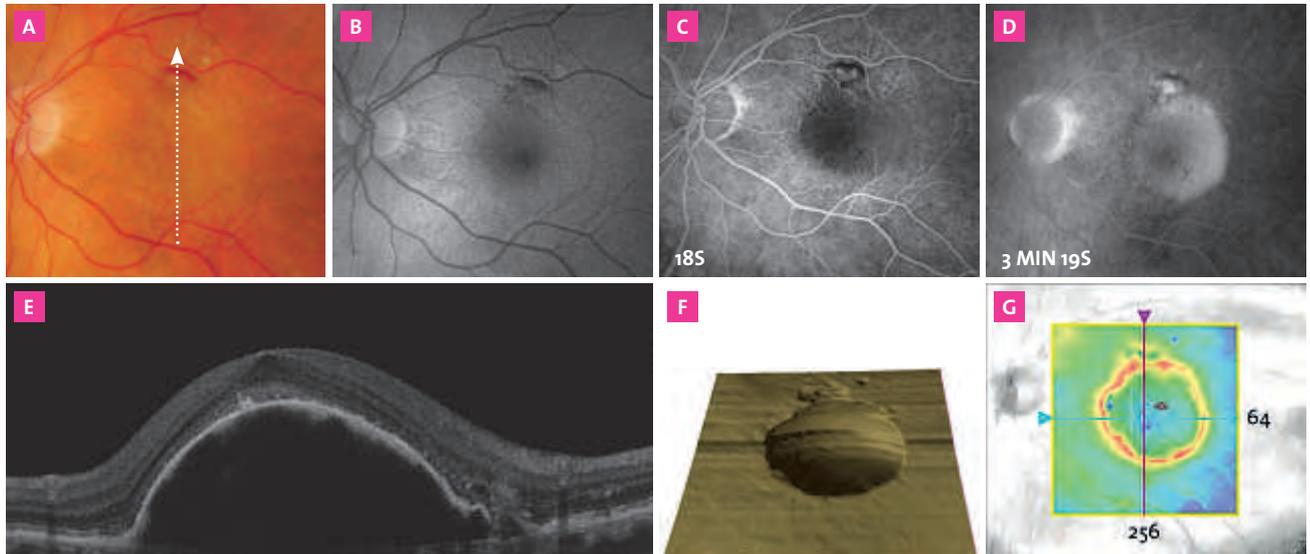
La figure 4 montre l'incidence cumulative de la résolution des phénomènes exsudatifs chez les patients des études VIEW. On note que, par rapport au groupe traité par ranibizumab, les patients des

MISE AU POINT

Rétine

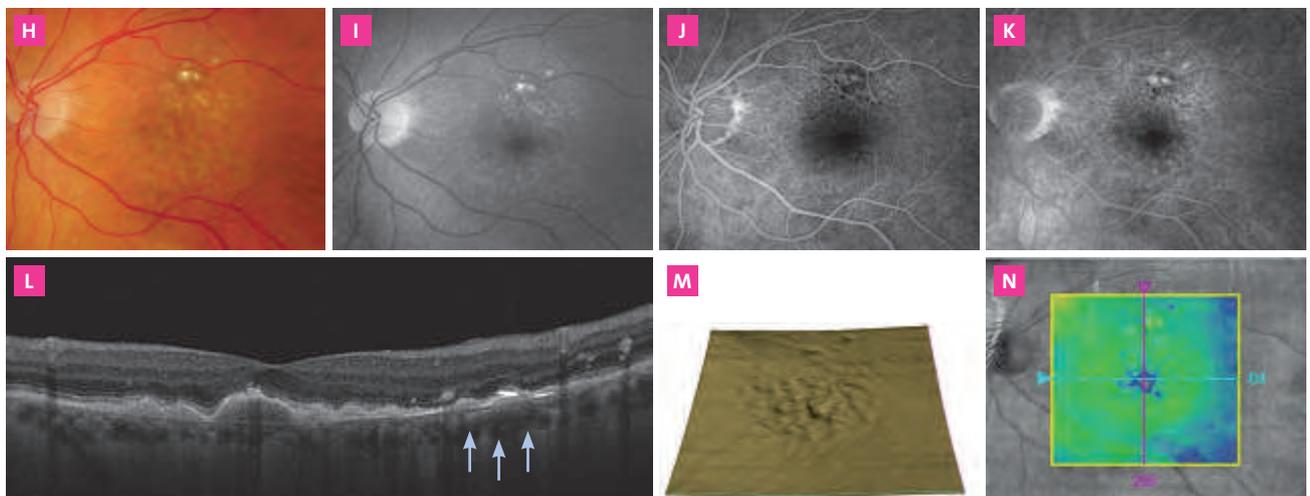
Aspect initial : DEP vascularisé

Cette patiente de 72 ans signale une gêne visuelle à gauche depuis 15 jours. L'acuité est mesurée à 6/10 de loin après correction d'une hypermétropie apparue récemment. Le cliché couleur (A) montre un effet maculaire de relief important. En autofluorescence (B), on remarque des altérations limitées de l'EP à la partie supérieure de la macula. En angiographie à la fluorescéine, on remarque d'une part la coloration progressive du DEP vascularisé, d'autre part une zone d'hyperfluorescence focale à la partie supérieure de la macula en regard des altérations pigmentaires (C, D). En OCT (E à G), on objective le soulèvement de l'épithélium pigmentaire.



Après traitement

Après 3 injections intravitréennes d'Eylea, l'acuité visuelle est remontée à 8/10 de loin et Parinaud 2 de près. Les clichés couleur (H) et bleu (I) montrent la résolution de l'effet de relief. En angiographie (J, K), le DEP n'est plus repéré. On note toujours la zone d'hyperfluorescence focale à la partie supérieure de la macula correspondant *a priori* au reliquat des néovaisseaux qui alimentaient le soulèvement de l'épithélium pigmentaire.



En OCT (L à N), on objective la résolution du DEP. On observe des drusen confluentes. Le reliquat des néovaisseaux, repéré en angiographie, est *a priori* en regard des flèches bleues. La réponse rapide et très favorable à l'anti-VEGF est probablement expliquée par la faible extension des néovaisseaux qui alimentaient le DEP. Les altérations de l'épithélium pigmentaire semblent ici peu étendues.

FIG. 5: Cas clinique.

groupes aflibercept 2q4 et 2q8 avaient en moyenne respectivement 52 % et 38 % de chances supplémentaires d'obtenir la résolution des phénomènes exsudatifs. Il s'agit là également du calcul *a posteriori* d'un risque relatif sans que l'on puisse établir une relation de causalité.

Aspects cliniques: le cas des décollements de l'épithélium pigmentaire

Les soulèvements de l'épithélium pigmentaire sont une entité très hétérogène par leur pathogénie, leur aspect clinique et logiquement par leur réponse aux traitements anti-VEGF. La difficulté du pronostic anatomique et fonctionnel après traitement avait par exemple conduit les concepteurs des études sur la Visudyne à les exclure de ces études.

Plusieurs publications ont montré des réponses favorables à l'aflibercept de ces DEP vascularisés, ce qui a incité à penser que cette molécule pouvait représenter une indication préférentielle dans ces cas. Cette notion reste actuellement discutée. Le cas clinique présenté sur la **figure 5** illustre cependant une réponse favorable de néovaisseaux occultes de la DMLA comportant un soulèvement particulièrement important de l'épithélium pigmentaire.

Dans l'analyse *post hoc* des études VIEW, sur les 1 349 patients qui présentaient initialement un DEP vascularisé, l'incidence cumulative de l'affaissement du DEP a été significativement plus élevée avec l'aflibercept 2q4 et 2q8 qu'avec le ranibizumab (**fig. 6**).

Suivant cette analyse présentée par Shah à l'ARVO 2014, par rapport au ranibizumab en schéma mensuel, les patients du groupe aflibercept en schéma mensuel 2q4 avaient en moyenne 43 % de chances supplémentaires d'atteindre à la fois la disparition du fluide et l'aplatissement du DEP (**fig. 7**) [8].

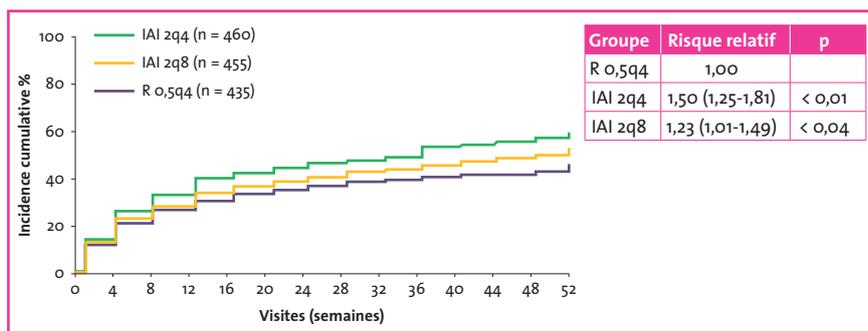


FIG. 6 : Étude *post hoc* des patients des études VIEW: incidence cumulative de l'affaissement des DEP dans les différents bras des études VIEW.

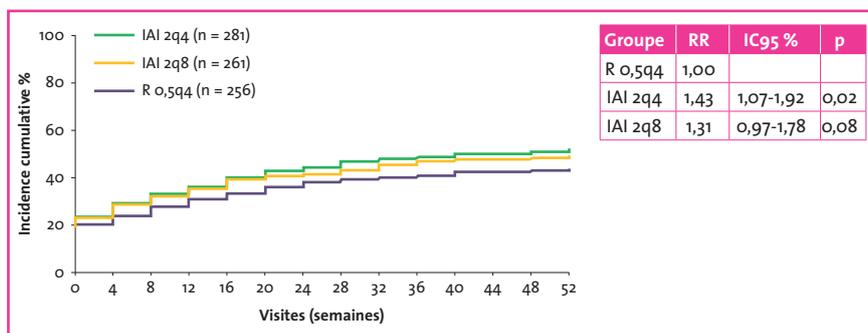


FIG. 7 : Incidence cumulative de l'aplatissement du DEP et de la disparition du fluide.

Conclusion

La forme de la molécule d'aflibercept avec une liaison stochio-isométrique au VEGF est un élément très original qui distingue cette molécule des autres anti-VEGF disponibles en ophtalmologie. Cette forme originale peut expliquer une affinité particulière pour le VEGF. Les données des études fondamentales confirment d'ailleurs l'affinité plus importante de l'aflibercept. Il est pourtant encore difficile d'affirmer l'importance de cet élément en pratique clinique.

Le passage systémique plus important de l'aflibercept pourrait théoriquement impliquer davantage d'effets secondaires généraux par rapport aux autres anti-VEGF. Dans les études VIEW, le profil de sécurité de l'aflibercept est cependant tout à fait superposable à celui du ranibizumab.

L'analyse *post hoc* des patients des études VIEW apporte des éléments précieux qui

comparent favorablement l'aflibercept au ranibizumab. Les éléments statistiques n'ont cependant qu'une valeur descriptive et non causale qu'il faudra interpréter avec prudence.

Enfin, en pratique courante, les néovaisseaux choroïdiens sont hétérogènes de par leur type, leur étendue, les lésions associées et surtout la qualité de l'épithélium pigmentaire en regard. Cette disparité des lésions implique aussi un comparatif difficile par les praticiens qui utilisent pourtant les anti-VEGF au quotidien.

À la lumière des études exposées ici, on pourra ainsi conclure que l'aflibercept est bien un anti-VEGF original avec des éléments favorables de comparaison par rapport aux autres molécules, mais que le recul manque encore pour affirmer que ces éléments de comparaison seront toujours traduits de façon significative en clinique.

MISE AU POINT Rétine

Bibliographie :

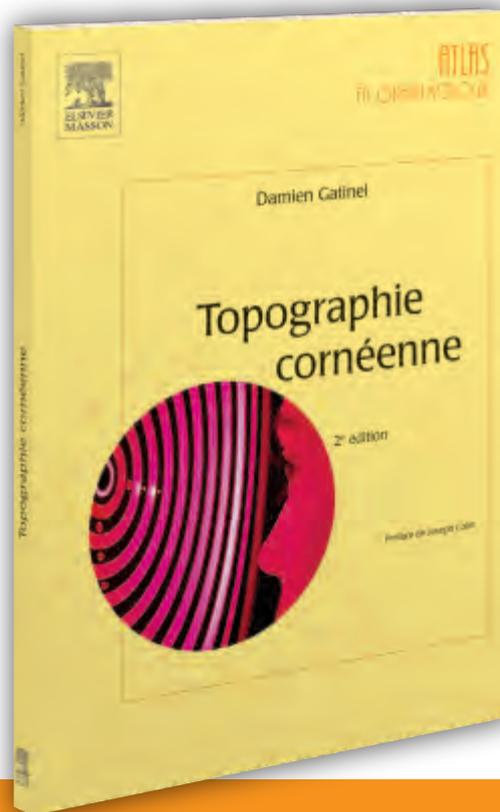
1. STEWART MW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2014;7:167-180.
2. STEWART MW, ROSENFELD PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol*, 2008;92:667-668.
3. PAPAIOPOULOS N, MARTIN J, RUAN Q *et al*. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*, 2012;15:171-185.
4. CARMELIET P, MOONS L, LUTTUN A *et al*. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med*, 2001;7:575-583.
5. CAO Y. Positive and negative modulation of angiogenesis by VEGFR1 ligands. *Sci Signal*, 2009;2:re1.
6. HEIER JS, BROWN DM, CHONG V *et al*. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012;119:2537-2548.
7. SCHMIDT-ERFURTH U, KAISER PK, KOROBELNIK JF *et al*. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*, 2014;121:193-201.
8. SHAH C. Impact of Retinal Pigment Epithelial Elevation at Baseline on Visual Outcomes in the VIEW Studies. *IOVS*, 2014; ARVO E:Abstract 3934.

L'auteur a déclaré être consultant pour les laboratoires Bausch + Lomb, Bayer et Novartis.

TOPOGRAPHIE CORNÉENNE

NOUVELLE ÉDITION

- Édition augmentée de plus de 80 pages
- De nouvelles illustrations
- Les dernières avancées sur la chirurgie de la cataracte



www.elsevier-masson.fr



Évaluation d'EyeBrid Silicone par les ophtalmologistes et leurs patients

RÉSUMÉ : Les ophtalmologistes disposent de deux grands choix de lentilles : les lentilles souples et les lentilles rigides, moins utilisées [1], pour équiper les amétropies plus complexes.

Une nouvelle alternative nous est aujourd'hui proposée avec la mise sur le marché de nouvelles lentilles hybrides, possédant une zone optique rigide perméable et une jupe en Silicone Hydrogel, et de renouvellement trimestriel. Ce nouveau concept est séduisant, et nous avons mené une étude prospective afin d'évaluer la performance de la nouvelle lentille hybride – EyeBrid Silicone – du laboratoire LCS.

→ M. DELFOUR MALECAZE
TOULOUSE.

Nous avons voulu évaluer les indications précises des EyeBrid Silicone ainsi que leur performance, jugée par le patient (confort, manipulation et qualité visuelle) et par le médecin (satisfaction globale et pourcentage de prescription). Enfin, le nombre de lentilles essayées a également été mesuré.

Méthodologie

16 médecins ophtalmologistes français ont participé à l'enquête entre décembre 2013 et mars 2014. Les données de 156 patients ont été recueillies.

Chaque médecin devait remplir un questionnaire pour chaque patient, nouveau ou ancien porteur de lentilles. Après une consultation classique, étaient recueillis : l'amétropie du patient, le type de lentilles portées et l'indication posée en fonction de la kératométrie/réfraction/interrogatoire du patient.

Les lentilles EyeBrid Silicone étaient ensuite commandées auprès du laboratoire, posées et évaluées en cabinet

jusqu'à obtention d'une adaptation satisfaisante. Le médecin devait noter le nombre de lentilles essayées, puis évaluer différents critères subjectifs, sur une échelle de satisfaction de 1 (insuffisant) à 5 (excellent). Enfin, le médecin notait sa satisfaction sur l'équipement EyeBrid Silicone (avec la même échelle de 1 à 5), et il notait s'il avait prescrit les lentilles EyeBrid Silicone.

Les données des 156 patients ont été saisies dans une base de données et analysées par Fovéa, sur les données descriptives pour chacune des variables et par sous-groupes afin de déterminer d'éventuels facteurs de succès : les

anciens vs les nouveaux porteurs, les porteurs de lentilles souples vs les porteurs de lentilles rigides, les myopes forts vs les astigmates, et les kératocônes.

Résultats

Cette enquête portait sur 156 patients, avec une majorité d'anciens porteurs de lentilles (73 %), et une majorité de kératocônes (58 %) (fig. 1) [2].

La performance de la lentille EyeBrid Silicone était très bonne, avec une note globale moyenne de 3,9 sur 5. Les résultats sur chacun des critères étu-

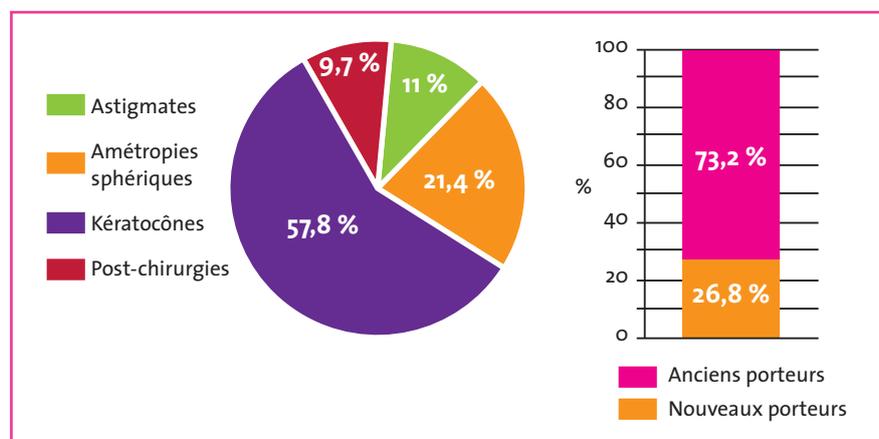


FIG. 1.

MISE AU POINT

Contactologie

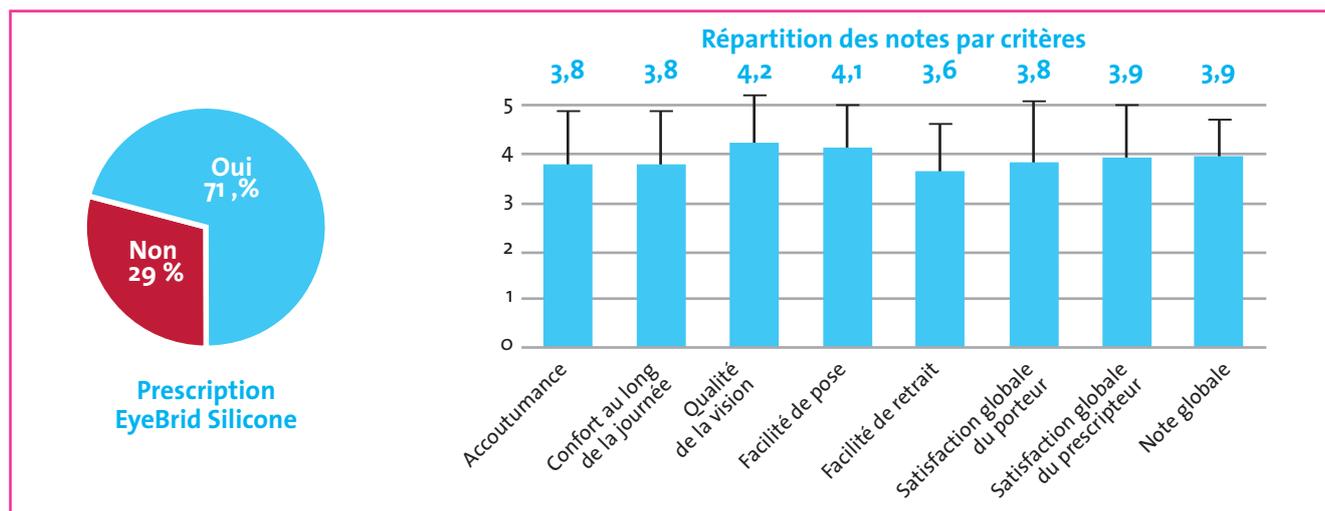


FIG. 2.

diés étaient très homogènes (de 3,6 à 4,2) sans différence significative entre les notes, que ce soient les évaluations subjectives des patients ou l'évaluation finale donnée par les investigateurs. On a noté que la meilleure note – 4,2 – était donnée à la performance visuelle, même si cette différence n'est pas significative (fig. 2) [2].

Les investigateurs étaient très satisfaits et ont prescrit les lentilles EyeBrid Silicone dans 71 % des cas. Ils ont utilisé en moyenne 1,47 lentilles d'essai par œil, pour adapter les patients avec succès.

Nous avons observé que le taux de succès était plus élevé (prescriptions dans 82 % des cas) chez les patients atteints de kératocône, et que cette population appréciait davantage, et de façon significative, les lentilles EyeBrid Silicone sur le plan de l'accoutumance et de la satisfaction globale.

Le succès était aussi plus élevé auprès des anciens porteurs de lentilles rigides (80 % de prescriptions) qu'auprès des anciens porteurs de lentilles souples (55 % de prescriptions).

Cette enquête a montré que les indications principales des lentilles EyeBrid

Silicone étaient les amétropies fortes et les cornées irrégulières. Elle a également démontré la très bonne performance de EyeBrid Silicone chez les anciens porteurs de lentilles rigides symptomatiques (80 % des prescriptions), notamment chez les kératocônes (82 % de prescriptions).

Les médecins ont apprécié aussi la facilité d'adaptation des lentilles EyeBrid Silicone – avec seulement 1,47 lentilles d'essai utilisées – et cela même pour des adaptations très complexes, comme le kératocône évolué et décentré. La période d'accoutumance courte permet de réaliser des adaptations plus rapidement qu'avec des lentilles rigides.

Conclusion

Les lentilles hybrides, telles que EyeBrid Silicone, à haut Dk, vont probablement devenir dans les années à venir les lentilles de première intention pour corriger les amétropies non couvertes par les lentilles souples à renouvellement fréquent. Elles nous seront aussi très utiles pour rééquiper les anciens porteurs de lentilles rigides en manque de confort et les perspectives seront grandes pour le rééquipement des abandonnistes.

Il restera à évaluer la performance des lentilles EyeBrid Silicone à plus long terme, mais d'ores et déjà nous pouvons dire que cette nouvelle catégorie de lentilles hybrides ouvre de nouvelles indications et perspectives aux porteurs et nous permet d'aller encore plus loin dans les adaptations. **EyeBrid Silicone est déjà devenue indispensable et incontournable dans nos adaptations.**

Bibliographie

1. MORGAN PB1, EFRON N. The evolution of rigid contact lens prescribing. *Cont Lens Anterior Eye*, 2008;31:213-4. doi: 10.1016/j.clae.2008.05.006. Epub 2008 Jul 2.
2. Fovéa, Data Management et Analyse Statistique.

Remerciements : Nous remercions le laboratoire LCS, le promoteur de cette étude, ainsi que tous les médecins qui ont participé aux essais : Docteurs F. Abry, H. Bertrand, L. Bloise, C. Brodaty, A. Champetier-Lhermitte, F. Comet-Mateu, D. Gayot, F. Jourdan, E. Le Blond, F. Malet, C. Mandelbaum, R. Mély, H. Meunier, J. Narduzzi et C. Peyre

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

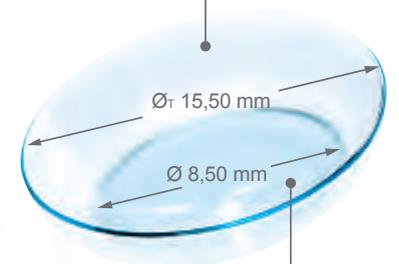
NOUVEAU

*1^{re} lentille hybride haut Dk
à renouvellement trimestriel*

EyeBrid™ Silicone

La nouvelle solution de confort
pour les porteurs de lentilles rigides,
les cornées irrégulières et
les fortes amétropies

Jupe souple
en Silicone hydrogel
pour un confort optimal



Zone
centrale rigide
**pour une
vision stable
et performante**



WWW.LABORATOIRE-LCS.COM

VOS LENTILLES DE CONTACT
MADE IN FRANCE



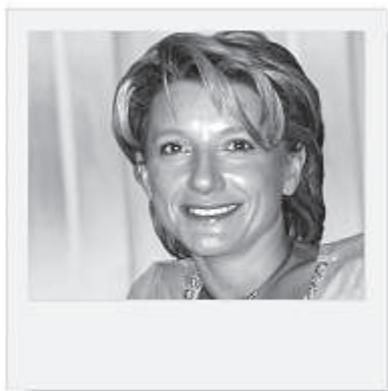
LCS

Intérêt de la filtration de la lumière bleue : update 2014

RÉSUMÉ : Des données scientifiques récentes ont apporté des éléments de compréhension importants pour revisiter de manière très argumentée les connaissances sur l'intérêt de la filtration de la lumière bleue. Les deux données les plus importantes sont la découverte assez récente des cellules ganglionnaires à mélanopsine et la distinction, au sein de la lumière bleue, de longueurs d'onde d'impact variable.

La première a permis de mieux comprendre le rôle de l'œil et de la rétine, en particulier comme capteur de la lumière pour les structures cérébrales impliquées dans notre vie de relation. La seconde permet de distinguer des longueurs d'onde utiles (fin du spectre bleu) ou, au contraire, potentiellement nocives pour la macula (phototoxicité de début de spectre bleu).

Cet article a pour but de mieux appréhender la synthèse de ces connaissances, appliquées à l'œil et à notre pratique courante, notamment au moment de la chirurgie de la cataracte pour un choix optimal d'implant blanc ou jaune.



→ C. DOT

Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Desgenettes, LYON.

La phototoxicité à la lumière bleue (LB) est un sujet largement abordé dans les années 2000 avec la mise sur le marché des premiers implants jaunes. Sujet alors plus ou moins controversé surtout par une équipe, celle de Mainster [1]. La littérature nous a apporté depuis des éléments de compréhension importants pour revisiter de manière très argumentée les connaissances sur ce sujet.

Rappels sur la lumière bleue

1. Définition

La LB correspond au début du spectre de la lumière visible, celle qui nous per-

met de percevoir le monde en couleur. Les longueurs d'onde de lumière du spectre visible s'étendent de 400 nm à 700 nm, la LB correspond à la fenêtre 400-500 nm (entre les ultraviolets et la lumière verte) (fig. 1). La borne basse pour certains serait plutôt à 380 nm mais cela a peu d'importance *in fine* pour la compréhension.

Dans la vie courante, nous sommes exposés à cette LB essentiellement par les rayons du soleil (lumière naturelle) mais aussi par les rayonnements de lumière artificielle (domestique, professionnelle, écrans) émis notamment par les ampoules LED et à fluorescence. D'ici à 2020, il est estimé que ces deux dernières sources représenteraient 90 %

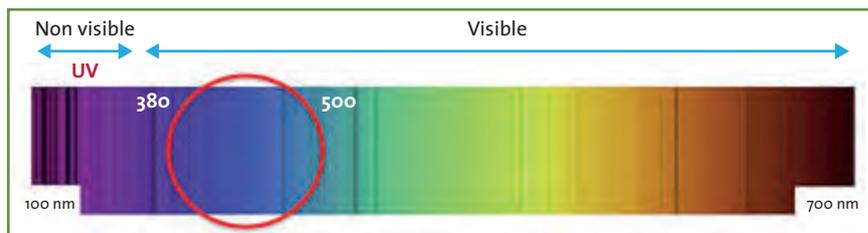


FIG. 1: Spectre électromagnétique de la lumière, la LB correspond à la fenêtre 380-500 nm (cercle rouge).

de notre éclairage artificiel. *A contrario*, les lumières halogènes n'émettent quasiment pas dans le bleu. Il est aussi intéressant de noter que les profils d'émission de certains écrans de téléphones portables et de tablettes rétroéclairées bien connues ont aussi un pic net dans le bleu.

Le profil d'émission n'est certes pas le seul facteur à considérer pour juger de l'éventuel danger d'une exposition. Il faut aussi connaître la luminance du rayonnement qui est sans commune mesure entre le soleil (15 000 lux par temps couvert contre 500 lux pour un éclairage artificiel dense). Ce dernier point apporte un bémol sur notre exposition finale à ces objets *high-tech*; néanmoins, nous n'avons aucune donnée scientifique à ce jour pour garantir leur innocuité sur une exposition chronique et longue, notamment chez les enfants.

2. Que retenir sur la phototoxicité oculaire ?

Les effets délétères de la lumière ont été décrits dès l'antiquité par Socrate (observation d'éclipses). Mais c'est au XX^e siècle et à partir des années quatre-vingt que les connaissances progressent sur ses mécanismes fondamentaux grâce au développement d'une nouvelle source lumineuse : le laser, et de son application en ophtalmologie.

Ainsi, deux types de phototoxicité rétinienne sont décrits :

– le type I concerne les photorécepteurs et les cônes bleus, en particulier (pic d'absorption de la rhodopsine à 507 nm). Il nécessite un seuil d'exposition important ;

– le type II concerne les cellules de l'épithélium pigmentaire (RPE), la phototoxicité est médiée par le chromophore de la lipofuscine (A2E) du RPE dont le pic d'absorption est à 430-440 nm. C'est ce type de toxicité qui nous intéresse dans cet article, elle est encore nommée "*blue-light hazard*" [2, 3].

Plus récemment, il a été établi deux faits importants sur le spectre. Tout d'abord, les seuils de toxicité rétinienne pour les UV et la LB sont moindres, soulignant leur plus grande dangerosité. **Par ailleurs, au sein de la LB, certaines longueurs d'onde sont plus nocives que d'autres** [4-6]. Ham *et al.* le rapportent chez le singe, et Arnault *et al.* complètent en 2013 l'analyse *in vitro* de ce résultat important avec une méthodologie précise qui permet de cibler la phototoxicité maximale sur le RPE pour les longueurs d'onde de 415 à 455 nm. **Nous sommes donc confrontés à une phototoxicité de début de spectre de la LB.**

3. Si la LB peut être toxique, elle est néanmoins utile !

Nous sommes là au cœur de l'ambiguïté qui a tant fait couler d'encre.

La lumière a des vertus non visuelles qui sont bien mieux comprises depuis la découverte en 2002 des cellules ganglionnaires à mélanopsine. Elles représentent seulement 1 à 2 % des cellules ganglionnaires mais sont importantes pour plusieurs raisons. Elles sont sensibles à la LB car leur pic d'absorption est à 480 nm, soit la fin du spectre de la LB. Elles peuvent également être considérées comme un nouveau photorécepteur. Leurs projections cérébrales n'empruntent pas les voies anatomiques visuelles et concernent des structures cérébrales impliquées dans le sommeil, la vigilance, l'humeur, la synchronisation de l'horloge biologique, le réflexe pupillomoteur... Cela explique qu'en l'absence d'exposition à la LB (de 480 nm), on puisse observer des dysfonctionnements comportementaux chez l'homme [7, 8]. Ainsi, l'œil ne sert pas seulement à voir, il constitue un véritable capteur pour notre organisme et nos fonctions non visuelles. **Toute la subtilité consistera donc à laisser passer la lumière utile (480 nm) et à limiter la lumière bleue toxique (430 nm), c'est là l'enjeu de la filtration sélective de la lumière bleue.**

Données cliniques actuelles sur la phototoxicité oculaire ?

>>> **L'exposition aiguë** nous renvoie en pratique à la phototoxicité de type I. Elle est bien décrite lors d'observation d'éclipse. Bien que moins connue, elle est aussi rapportée dans les lésions secondaires aux coups d'arc à souder [9-11].

>>> **L'exposition chronique nous renvoie à la phototoxicité de type 2.** Les données de la littérature sur ce sujet concernent exclusivement l'exposition à la lumière solaire. Nous ne disposons pas, à ce jour et à notre connaissance, de données d'exposition chronique à la lumière domestique ou artificielle. **À l'inverse de la LB, les UV atteignent peu la rétine, excepté en cas d'aphaques.** Chez le patient phaque, le taux d'UV atteignant la rétine est estimé à 1-2 % chez l'adulte *versus* 5 % chez l'enfant (UV absorbés par la cornée et le cristallin). Pour la LB, les résultats diffèrent : 40 % de la LB atteint la rétine chez l'adulte de 60-70 ans *versus* 65 % chez l'enfant (rôle protecteur du cristallin jaunissant) [12]. Nous pouvons facilement comprendre que le patient pseudophaque, ayant perdu l'effet protecteur naturel de son cristallin et implanté avec un "implant blanc UV-blocker", subisse une exposition à la LB majorée (**tableau I**). Cet effet est consacré dans la littérature par les Anglo-Saxons par l'expression "*dramatic change in ocular transmittance in pseudophakic eyes*". Tanito *et al.* ont évalué l'irradiance rétinienne de la LB au travers de plusieurs implants blancs et jaunes ; les tendances sont rapportées dans le **tableau I** [13].

Si les données sur l'impact du soleil sont concordantes pour conclure à l'augmentation de cataracte corticale chez les sujets exposés, elles ont été et restent pour certains plus controversées pour le risque de maculopathie.

REVUES GÉNÉRALES

Cataracte

Transmission à la rétine	UV	LB
Phaque adulte (60 ans)	1-2 %	40 %
Phaque enfant	5 %	65 %
Pseudophaque IOL blanc	-	↗ +3 à 35 %*
Aphaque	↗	↗ +60 %**
Pseudophaque IOL jaune	-	↘ -35 %***

* différence entre phaqué adulte et pseudophaque IOL blanc selon les implants, d'après Tanito *et al.*
 ** différence entre phaqué et aphaqué, d'après Tanito *et al.*
 *** différence entre IOL blanc SA60AT et IOL jaune SN60; d'après Tanito *et al.*

TABEAU I : Transmission de la lumière UV et LB à la rétine selon le statut cristallinien et l'âge.

Une étude récente semble toutefois incontournable, il s'agit de la première méta-analyse sur ce sujet [14]. Elle collige et rassemble 14 études internationales de bonne facture pour retenir le soleil comme facteur de risque de maculopathie pour 12 d'entre elles, avec une significativité statistique pour 6. Le risque de maculopathie est augmenté en moyenne de 38 %, et il serait même sous-estimé pour les auteurs puisque les études ont eu lieu dans des pays favorisés où des moyens de protection oculaire sont plus utilisés.

Deux autres études très originales rapportent l'effet de la sous- et sur-exposition à la lumière. La première concerne 1 242 nones de l' *Irish Study*, la seconde 100 guides de haute montagne. Elles concluent respectivement à la diminution des drusen maculaires en cas de sous-exposition et à leur augmentation en cas de surexposition chronique [15, 16].

Moyens actuels de protection contre la toxicité de la LB?

Il existe deux modes de protection :

- **La protection naturelle** du cristallin jaunissant avec l'âge (plus le cristallin

jaunit, plus il filtre la LB et moins la LB atteint la rétine) (**fig. 2**).

- **La protection artificielle** avec :
 - le port de verres filtrants (verres solaires, verres photochromiques, verres blancs à filtration sélective);
 - les implants intraoculaires jaunes filtrant une part plus ou moins importante de la lumière bleue (**tableau II**).

De nombreux implants jaunes sont à notre disposition sur le marché dont le but est de mimer un cristallin naturel protecteur jaune (**fig. 3**).

Leur teinte jaune est plus ou moins foncée ce qui leur confère un profil de filtration variable, surtout sur la fenêtre 430 nm de "LB toxique". Tanito *et al.* ont montré que l'irradiance de la rétine avec un implant blanc était supérieure à celle

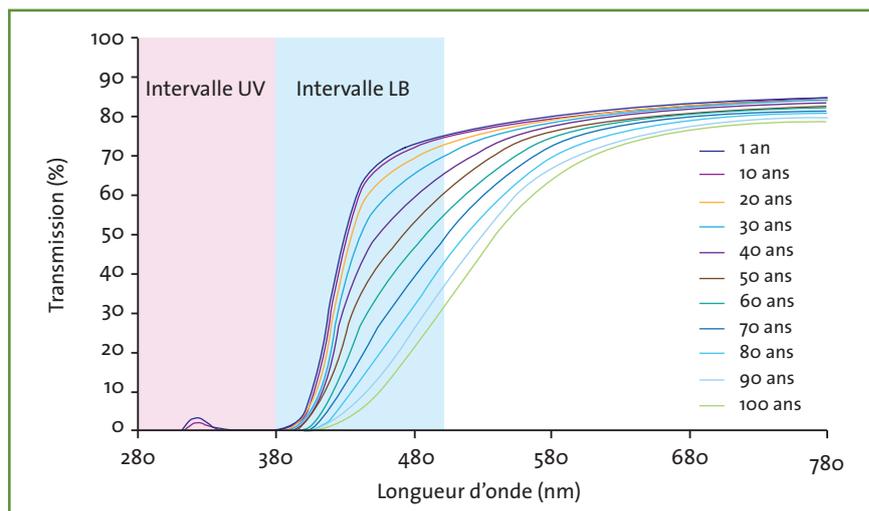


FIG. 2 : Transmission en % de la LB à la rétine en fonction de l'âge.

	Externes			Internes	
	Verre sélectif/Previncia	Verres solaires	Verres photochromiques	IOL jaune	IOL photochromique
Port	Permanent	Intermittent	Permanent	Permanent	Permanent
Transmission de la LB	80 % à 430 nm	15 % teinte C	De 15 % à 100 %	Variable selon IOL++ 18 à 51 % à 430 nm	Si activé 55 % de 400 à 480 nm
Teinte	Blanc	Teinte constante	Variable	Jaune constante	Variable

TABEAU II : Synthèse des modes de protection oculaire contre la lumière bleue.



FIG. 3 : Exemple des différents modèles sur le marché français, comparés à un un cristallin de 50 ans (coll. Pr Dot).

avec un implant jaune. Tous les implants jaunes testés filtrent davantage la LB que le cristallin naturel ; cependant, il existe des différences entre les IOL jaunes [13]. Le **tableau III** présente une synthèse de la transmission de la lumière pour les deux longueurs d'ondes importantes – 430nm (LB toxique) et 480 nm (LB utile) – pour les principaux implants jaunes utilisés en France (données laboratoires).

% Transmission de la LB	430 nm	480 nm
Alcon SN6o	29 %	70 %
Croma EyeCee One	45 %	75-80 %
Hoya NY-6o	35 %	81 %
PhysIOL PodEye	51 %	70 %
Ophtec*	18 %	55 %
Zeiss Lucia 6o1PY	NT	NT

* N'est plus commercialisé, NT : non transmis.

TABLEAU III : Transmission de la LB en % à la rétine (données laboratoires).

La filtration de la lumière bleue ralentit-elle la maculopathie liée à l'âge ?

À ce jour, aucune étude n'a démontré directement l'effet de protection de la filtration de la LB sur la progression de la maculopathie liée à l'âge (MLA). Cependant, de nombreuses études apportent des éléments cohérents pour soutenir cette hypothèse; elles sont résumées sur la **figure 4** et ci-dessous.

>>> Comme nous l'avons vu, l'exposition à la lumière (dont le spectre bleu) est retenu par Sui *et al.* [14] comme facteur de risque pour la maculopathie (OR : 1,38). Dans les conditions de surexposition à la lumière (côté droit de la **figure 4**), rencontrées en altitude, El Chehab *et al.* ont retrouvé une augmentation significative des drusen maculaires chez les guides de haute montagne de Chamonix (p = 0,002) [16]. Une autre population surexposée est celle des pêcheurs. Taylor *et al.* ont rapporté une plus forte exposition à la lumière visible au cours des

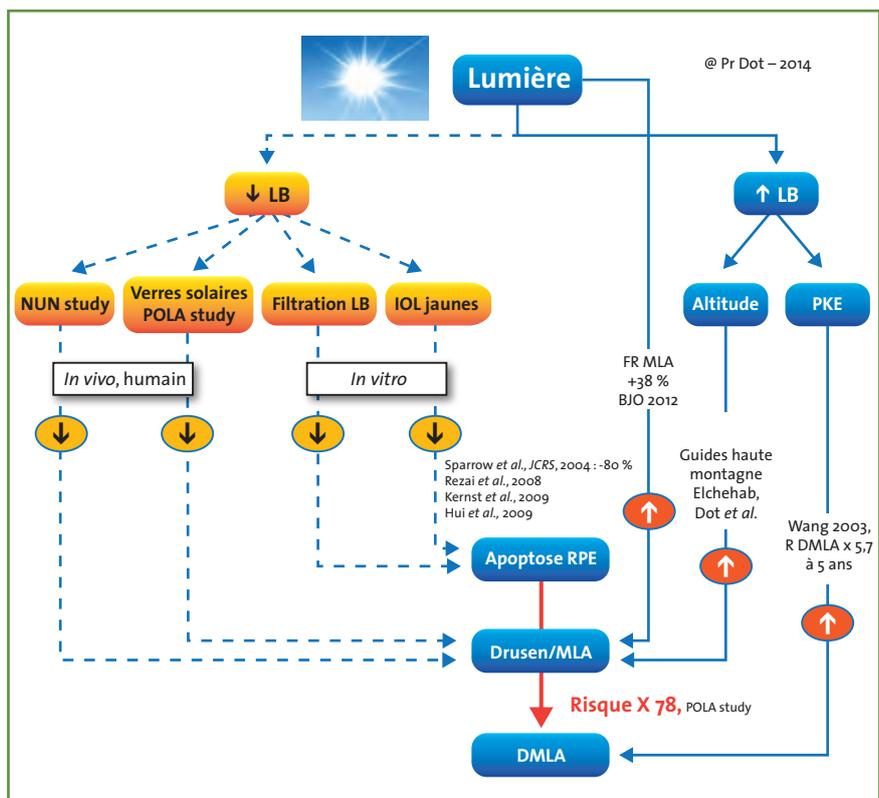


FIG. 4 : Synthèse des connaissances sur la relation lumière-maculopathie.

REVUES GÉNÉRALES

Cataracte

20 dernières années chez des pêcheurs vivant dans la Chesapeake Bay et porteurs d'une DMLA [17].

En cas de chirurgie de la cataracte, comme nous l'avons vu également, la rétine des sujets aphaques est particulièrement exposée à la LB et celle des pseudophaques porteurs d'implants blancs davantage qu'avant leur opération. Wang *et al.* ont "poolé" les populations de la *Blue Mountain Eye Study* et celle de la *Beaver Dam Eye Study* (soit 6 019 patients) et analysé le sous-groupe des patients opérés. Ils concluent à un risque de DMLA multiplié par 5,7 à 5 ans postopératoire (7 % de DMLA dans le groupe pseudophaque et aphaque *versus* 0,7 % chez les patients phaqes) [18]. Enfin, deux études ont retenu, comme période à risque d'exposition, l'état de jeune adulte pour la MLA : Tomany *et al.* (OR : 2,2 ; p = 0,04) et Klein *et al.* (OR : 1,4 ; p = 0,02) [19, 20]. Ces résultats rejoignent les nôtres chez les guides [16]. Ils seront importants à considérer pour l'implantation du sujet jeune.

>>> Au contraire, en cas de diminution à l'exposition (côté gauche de la **figure 4**), de nombreuses études concluent à la diminution du risque maculaire. *In vivo*, chez l'humain, une étude chez des nonnes irlandaises montre une diminution des drusen maculaires chez celles ne sortant pas ou peu du cloître, mais aussi une relation positive dose-effet entre la présence de drusen et l'exposition à la lumière naturelle [15]. L'étude POLA française, réalisée à Sète, a montré l'effet protecteur du port de verres solaires, diminuant significativement l'exposition de la rétine à la LB (-85 % de LB pour une teinte C, (OR : 0,8) [21]. *In vitro*, la filtration de la LB diminue l'apoptose des cellules de l'EP, soit grâce à des verres filtrants (données d'Essilor), soit avec des implants jaunes [22-24]). Ainsi, Sparrow *et al.* ont conclu à une diminution de 80 % de l'apoptose de RPE humain exposé à la LB [23].

POINTS FORTS

- ↳ Deux chiffres importants : 430 nm (LB toxique) et 480 nm (LB utile).
- ↳ La découverte des cellules ganglionnaires à mélanopsine en 2002 ayant un pic d'absorption à 480 nm.
- ↳ La LB de fin de spectre (480 nm) est utile pour notre synchronisation biologique, le sommeil, les fonctions cognitives, notre vie de relation.
- ↳ La LB de début de spectre (430 nm) a au contraire une toxicité cumulative pour la macula.
- ↳ La protection optimale est une filtration sélective qui bloque le début de spectre (420-430 nm) et qui préserve la fin du spectre (480 nm).
- ↳ Les implants jaunes présentent entre eux des différences de filtration sensibles sur le début du spectre, et transmettent de manière équivalente la fin du spectre.
- ↳ L'implantation jaune n'a pas d'impact négatif sur le sommeil, l'humeur et les fonctions cognitives.
- ↳ En 2014, il est licite de préconiser une implantation jaune en fonction de l'âge du patient et de ses facteurs de risque maculaires.

Enfin, nous savons tous aussi que le *primum movens* de la DMLA est l'altération du RPE sous l'effet de multiples facteurs y compris génétiques. À l'altération du RPE succèdent l'apparition de drusen (stade MLA) et, pour certains, la complication vers le stade de la DMLA. Delcourt *et al.* ont montré dans l'étude POLA que le risque de DMLA était multiplié par 78 en cas de MLA... [25].

L'ensemble des ces études forment un faisceau d'argument cohérent pour soutenir l'hypothèse de la nécessité de protéger notre rétine contre l'exposition chronique à la LB, à condition que cette protection soit sélective et centrée sur les 430 nm.

Que retenir pour le choix de l'implant à l'occasion de la chirurgie de cataracte en 2014 ?

Si l'effet protecteur de la filtration de la LB apparaît maintenant licite pour la rétine, la filtration peut-elle être aussi

délétère, notamment sur l'humeur, le sommeil... ? Une revue de littérature récente, réactualisée par Davison *et al.*, conclut à l'absence de différence significative entre implants blancs UV-blockers et implants jaunes concernant l'acuité visuelle, la vision colorée (dont la réalisation du champ visuel bleu/jaune), la vision nocturne, le rythme circadien et la qualité du sommeil. Concernant la vision du contraste et l'éblouissement, il ne semble pas non plus y avoir de différence et, si elle existe, elle serait plutôt en faveur des implants jaunes [26]. Ces résultats rassurants sur les performances et les sphères cognitives et supérieures sont une fois de plus cohérents avec les connaissances actuelles : le spectre de transmission des implants jaunes respecte, pour la majorité, la longueur d'onde 480 nm (**tableau III**).

Schmoll *et al.* ont rapporté récemment une amélioration des fonctions cognitives après chirurgie de cataracte quel que soit l'implant : blanc (AMO) ou

jaune (Alcon WF), sans différence entre les deux. Il est intéressant de noter que cet effet est majeur dès le 1^{er} œil opéré, soulignant la grande sensibilité des cellules ganglionnaires à mélanopsine [27]. La qualité du sommeil est aussi améliorée après implantation, sans différence entre les implants selon Ichakawa *et al.* qui rapportent ces résultats à partir de 1 367 questionnaires de patients. Plus étonnant, un effet bénéfique est également retrouvé sur la tension artérielle systolique dans ce travail [28-29].

Alors quelle attitude préconiser en 2014 sur ces données scientifiques? Au moins deux critères sont importants à retenir pour notre pratique :

– la toxicité rétinienne de la LB est cumulative, chronique sur une exposition de plusieurs années. **L'âge du patient au moment d'implantation est donc déterminant ;**

– **les autres facteurs de risque de DMLA** tels que le tabagisme, les facteurs génétiques, la présence d'une MLA, la vie en région très ensoleillée jouent un rôle important... La combinaison des facteurs de risque augmente le risque de passage vers une DMLA. Ces données représentent un argument pour le choix d'un implant jaune.

En conséquence, il apparaît licite de proposer un arbre décisionnel simple, déclinant trois situations basées avant tout sur l'âge du patient à opérer (*fig. 5*).

Conclusion

Les connaissances récentes apportent de nouvelles considérations sur ce sujet longtemps controversé. Elles permettent d'établir un faisceau positif de présomptions pour les implants jaunes, en faveur de la protection maculaire après une chirurgie de la cataracte, d'autant plus que l'espérance de vie augmente. L'essor de la chirurgie réfractive de la cataracte motivant souvent un geste chirurgical plus précoce doit tenir compte en 2014 de ces avancées scientifiques, afin de choisir l'implant le plus adapté au patient. En association, les moyens de protection externes (verres, visière) optimiseront la protection oculaire lors d'activités exposées.



Fig. 5 : Arbre décisionnel personnalisé guidant le choix d'un implant en 2014. L'espérance de vie à partir de 75 ans doit être reconsidérée au cas par cas (en moyenne à 60 ans : +22,6 ans pour un homme et +27,2 ans pour une femme – INED 2013). Le choix de l'implant doit tenir compte de l'ensemble des facteurs de risque maculaire. Le problème majeur sera aussi de ne pas aggraver par la chirurgie et la nouvelle exposition maculaire, une MLA ou DMLA existante.

Bibliographie

1. MAINSTER MA, TURNER PL. Blue-blocking IOLs decrease photoreception without providing significant photoprotection. *Surv Ophthalmol*, 2010;55:272-283.
2. SPARROW JR, NAKANISHI K, PARISH CA. The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000;41:1981-1989.
3. RUFFOLO JJ, HAM WT JR, MUELLER HA *et al.* Photochemical lesions in the primate retina under conditions of elevated blood oxygen. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1984;25:893-898.
4. HAM WT, MUELLER HA, RUFFOLO JJ *et al.* Action spectrum for retinal injury from near-ultraviolet radiation in the aphakic monkey. *Am J Ophthalmol*, 1982;93:299-306.
5. KNELS L, VALTINK M, ROEHLECKE C *et al.* Blue light stress in retinal neuronal (R28) cells is dependent on wavelength range and irradiance. *Eur J Neurosci*, 2011;34:548-558.
6. ARNAULT E, BARRAU C, NANTEAU C. Phototoxic action spectrum on a retinal pigment epithelium model of age-related macular degeneration exposed to sunlight normalized conditions. *PLoS One*, 2013;23;8:e71398.
7. GRONFIER C. Consequences and physiological effects of light : sleep and biological clock in night and shift work. *Arch MalProf Environ*, 2009;70,253-261.
8. HATTAR S, KUMAR M, PARK A *et al.* Central projections of melanopsin-expressing

Le point sur les rétines artificielles en 2014

RÉSUMÉ : D'un simple concept au début des années 1990, la stimulation rétinienne des patients aveugles par dégénérescence des photorécepteurs est devenue une réalité. Plusieurs systèmes d'implants sous-rétiens et prérétiens sont sortis des laboratoires pour atteindre le stade des essais cliniques multicentriques, voire de la commercialisation.

Les résultats sont modestes dans l'absolu, mais permettent cependant d'améliorer l'autonomie de certains aveugles profonds, avec un retentissement significatif sur la qualité de vie. Le seul essai clinique actuellement en cours en France, celui de Pixium Vision, devrait confirmer les résultats de la stimulation prérétinienne qui a l'avantage, par rapport au système sous-rétinien, d'une relative simplicité d'implantation. Ce dernier, une fois débarrassé de la contrainte représentée par le câble d'alimentation, pourrait cependant devenir une voie d'avenir.



→ Y. LE MER
Fondation ophtalmologique
Adolphe de Rothschild, PARIS.

Parmi les méthodes décrites pour essayer de faire "re-voir" les aveugles, seuls les systèmes de *rétine artificielle* ont passé le stade de l'anecdote pour atteindre celui des essais cliniques. Les faux espoirs suscités par la stimulation corticale directe de la fin des années 1970 ou les résultats restés sans suite de la stimulation du nerf optique ont été abandonnés.

Au début des années 1990, il a été démontré que, contrairement à ce que l'on pensait, la dégénérescence des photorécepteurs laissait, même des années après l'apparition de la cécité, le système de transmission rétinien intact et fonctionnel. Jusque-là, la conviction générale était que, dans les maladies comme la rétinopathie pigmentaire (RP), la disparition des bâtonnets puis des cônes entraînait une dégénérescence des cellules de transmission intrarétinienne.

En 1992, des études *post-mortem* sur les yeux de patients aveugles par rétinopathie pigmentaire retrouvaient la persistance dans la rétine de neurones d'association (cellules horizontales, bipolaires, ganglionnaires et amacrines),

même en regard de zones où les photorécepteurs avaient disparu depuis de nombreuses années.

Quelques années plus tard, J. de Juan montrait que la stimulation électrique épirétinienne de patients en cécité totale par RP pouvait provoquer la perception de phosphènes, confirmant donc l'histologie : malgré une cécité par disparition des photorécepteurs, un sujet atteint garde les étages de transmission rétinienne fonctionnelle. Cette démonstration est à l'origine des systèmes actuels de stimulateurs rétiens, terme plus approprié que le mot de *rétine artificielle*.

Le préalable indispensable est donc que les connexions neuronales et les voies visuelles aient été utilisées de façon optimale avant que la cécité ne s'installe. En effet, en cas de cécité congénitale, il n'y a aucune chance de produire des stimulations utilisables par le patient. Seules les maladies dégénératives progressives laissant un système de transmission de la rétine interne et une mémoire des formes intacts peuvent bénéficier de cette approche.

REVUES GÉNÉRALES

Recherche

Deux voies se sont dès lors développées pour obtenir le même résultat : les stimulateurs sous-rétiniens et les systèmes épirétiniens.

Les stimulateurs sous-rétiniens

L'idée initiale est simple : les photorécepteurs ayant disparu, il suffit de les remplacer par des électrodes positionnées à leur place, entre l'épithélium pigmentaire et la rétine, pour provoquer des stimulations qui vont suivre le même trajet que celui que pouvaient suivre les informations données par les photorécepteurs *naturels*.

Plusieurs projets ont été développés sur ce principe et, finalement, seul celui du Pr Zrenner (Retina Implant AG) est arrivé à une phase d'étude multicentrique, en cours en Allemagne, en Grande-Bretagne, à Hong Kong et en Hongrie. Plutôt que des électrodes de stimulation, le système utilise des photodiodes, stimulées directement par les images du système optique du patient, comme cela se passe pour les photorécepteurs. Les images formées suivent donc le trajet habituel des cellules bipolaires puis ganglionnaires jusqu'au nerf optique, ce qui simplifie l'apprentissage et l'utilisation des images par le patient.

Le seul problème vient de la source d'énergie, qui est externe : l'implant glissé sous la rétine est relié par un câble transscléral à la source d'énergie que le patient porte sur lui. Ce câble passe dans l'orbite, puis suit un trajet sous-cutané sur la paroi de l'orbite jusque derrière l'oreille où se trouve une bobine électrique reliée par un système magnétique transcutané à la source d'énergie principale (**fig. 1 et 2**). La mise en place chirurgicale du système est donc complexe, nécessitant 6 à 8 heures d'intervention. Les premiers patients opérés avaient tous eu une vitrectomie avec tampon-

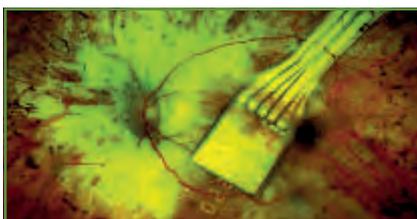


FIG. 1 : Implant sous-rétinien en position, relié par un câble transscléral.



FIG. 2 : Vue en radiographie conventionnelle du trajet orbitaire puis sous-cutané du câble d'alimentation de l'implant sous-rétinien.

nement permanent par huile de silicone pour éviter les risques de décollement de la rétine. Ce tamponnement deviendrait facultatif dans l'essai multicentrique en cours.

Le stimulateur sous-rétinien peut donc être activé par les images rétinienne, ce qui est un avantage car le patient peut utiliser les microsaccades physiologiques pour améliorer la qualité des images, mais pourrait aussi être une limitation dans les performances par rapport aux autres systèmes utilisant une caméra et un traitement de l'image, comme nous le verrons plus loin.

La seule action sur le résultat visuel, du fait du câble nécessaire à l'apport d'énergie au système, est le contrôle de la luminosité et du contraste de l'image par la variation du voltage des photodiodes. Celles-ci sont au nombre de 1 500, regroupées de façon à offrir un champ de vision de 15° centraux environ. La vision semble se faire sur 5 à 6 niveaux de gris.

Les stimulateurs prérétiniens

Ils sont fondés sur le même principe de stimulation des étages de transmission rétinienne restés intacts, mais en contournant la difficulté de l'implantation chirurgicale par la fixation du stimulateur à la surface de la rétine, les électrodes tournées vers la limitante interne.

Plusieurs équipes travaillent en parallèle sur ce projet dans le monde. La compagnie américaine Second Sight a produit l'Argus II qui a obtenu un marquage CE en 2011 et l'approbation par la FDA début 2013. Pixium, une société française ayant repris une partie du travail de la société allemande Intelligent Medical Implant en l'améliorant, vient de lancer une étude multicentrique en France, Allemagne et Autriche.

Le principe général de ces stimulateurs rétiniens est le même : une caméra, fixée sur des montures de lunettes, envoie un signal vidéo qui est transformé en signal électrique par un micro-ordinateur fixé à la ceinture du patient. Le signal généré est retransmis aux montures de lunettes duquel il est envoyé par infrarouge à un composant scléral d'où part un câble qui traverse la sclère pour aller sur le stimulateur prérétinien final (**fig. 3**). Cet implant rétinien comporte de 49 à 60 électrodes, chacune pouvant stimuler la zone de rétine sous-jacente.

Le système n'utilise donc pas le système optique du patient mais le signal d'une caméra, et la différence entre les stimulateurs tient à la densité des électrodes mais aussi à la qualité du logiciel de codage des images. Par ailleurs, grâce à la caméra, il est facile de modifier la luminosité, le contraste, mais aussi d'utiliser une vision nocturne ou des images en négatif si ceci peut améliorer l'utilisation.

L'inconvénient théorique majeur réside dans le fait de ne pas utiliser les voies optiques naturelles : la stimulation doit

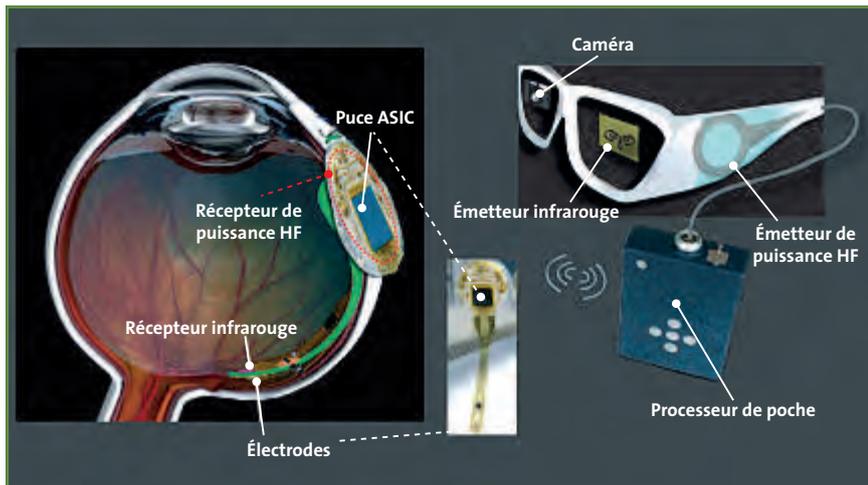


FIG. 3 : Schéma résumé de fonctionnement du système IRIS 1 de Pixium.

d'abord traverser les axones avant de stimuler les cellules ganglionnaires, ce qui est source de parasites, et cette stimulation ne correspond plus à la rétinotopie naturelle. Du fait de la distance, le stimulus touche plusieurs cellules en même temps, ce qui est éloigné du fonctionnement physiologique où la connexion entre photorécepteurs et cellules bipolaires se fait directement. On sait que le rôle des cellules horizontales est de gérer le fonctionnement des associations de cellules visuelles en modulant l'activité de cellules voisines, certaines étant inactivées quand d'autres sont activées. Ce système initial de traitement de l'information n'est plus respecté. Il y a donc une longue phase de réglages et d'apprentissage pour que le patient soit capable d'interpréter correctement les informations visuelles générées par l'implant pré-rétinien. Ces réglages servent également à déterminer la plus faible stimulation minimale efficace, électrode par électrode, pour diminuer les risques de lésions rétinienne.

Les résultats

Ils sont modestes dans l'absolu en termes d'acuité visuelle, mais les essais cliniques actuels ne s'adressent qu'à des

patients profondément aveugles, n'ayant au mieux qu'une perception lumineuse plus ou moins orientée.

Tous les essais ont en commun de recruter des patients adultes, gardant une mémoire des formes, sans autre pathologie associée à la dégénérescence rétinienne et qui ont été capables de voir normalement dans l'enfance ou l'adolescence. L'évaluation avant l'implantation comporte un examen ophtalmologique complet, une électrophysiologie confirmant l'extinction de l'ERG, des OCT vérifiant la préservation de la rétine interne et éventuellement des tests de mobilité pour évaluer le plus objectivement possible les capacités du patient à s'orienter. Une acuité visuelle utilisant des grilles de barres noires et blanches (*grating test*) a été retenue dans toutes les études comme mesure objective des capacités visuelles pour pouvoir mesurer une éventuelle différence après implantation. Aucune reconnaissance de l'orientation des barres ne doit être possible en préopératoire.

Les tests après chirurgie comportent, en plus des critères précédents, des tests de reconnaissance des formes et de localisation d'objets, soit réels, soit présentés sur

écran informatique, et des tests de mobilité spontanée du patient étudiée dans des reconstitutions de situations réelles.

Les résultats visuels après implantations ont tous été contrôlés en les mesurant à plusieurs reprises, avec l'implant activé et désactivé. Les périodes d'observations reportées vont de 3 à 9 mois pour les implants sous-rétiniens et sont de 36 mois pour les implants pré-rétiniens.

1. Implants sous-rétiniens

La publication la plus récente porte sur les 9 patients opérés avant le début de l'étude multicentrique actuelle et va de 3 à 9 mois après l'implantation. Un patient ayant perdu toute perception visuelle par traumatisme sur la papille optique durant l'implantation, seuls 8 sujets ont pu être évalués.

Dans tous les cas, la perception de la lumière était améliorée. Sept patients pouvaient reconnaître un carré lumineux sur un écran, 5 percevaient les déplacements d'un carré lumineux sur un écran, l'acuité visuelle au *grating test* devenait possible chez 6 patients et, pour 2, une acuité visuelle de 20/2000 et 20/546 était mesurée.

Cinq patients disaient pouvoir voir des formes au loin, reconnaître la présence de silhouettes ou des expressions de visage.

2. Implants pré-rétiniens

Les résultats portent sur les 30 patients inclus dans l'étude multicentrique de l'Argus II avec un recul de 6 mois à 3 ans. Cette étude a d'ailleurs permis d'obtenir le marquage CE puis l'approbation par la FDA début 2013. Ce marquage a permis la mise à disposition commerciale du système, et plusieurs dizaines de patients ont, depuis, été implantés en Europe, que ce soit en Italie, en Allemagne ou en France. Une éventuelle prise en charge par l'assurance maladie pourrait d'ailleurs être obtenue dans

REVUES GÉNÉRALES

Recherche

POINTS FORTS

- ➔ Les rétines artificielles sont des stimulateurs rétinien qui ne s'adressent qu'aux patients ayant perdu la vue par dégénérescence des photorécepteurs.
- ➔ Des progrès considérables ont été faits en 10 ans et, si les résultats restent modestes en termes d'acuité visuelle, ils sont néanmoins importants pour l'aide à la vie quotidienne de certains patients.
- ➔ Les stimulateurs sous-rétiniens sont en théorie plus physiologiques, mais leur implantation est actuellement très difficile.
- ➔ Les stimulateurs prérétiniens sont relativement plus faciles à poser, mais nécessitent une longue rééducation visuelle du patient.

quelques mois, permettant de compenser le prix prévu de l'ordre de 100 000 €.

Deux patients ont perdu la mauvaise perception lumineuse qu'ils avaient avant l'implantation mais, chez l'un, cette perte s'est faite sur les deux yeux, donc probablement sans rapport avec l'opération. Parmi les patients implantés, 96 % sont capables de reconnaissance de la localisation des objets, 57 % perçoivent les mouvements et 23 % ont une acuité visuelle mesurable au *grating test*. La meilleure acuité visuelle obtenue est de 20/1 260. Pour les tests de mobilité, à 24 mois, 60 % des patients étaient capables de trouver la localisation d'une porte contre 8 % avec le système éteint, 54 % pouvaient suivre une ligne sur le sol contre 15 % avec le système éteint.

Conclusion

Les résultats des deux voies d'abord, sous-rétinienne et prérétinienne, donnent dans un premier temps la preuve que le concept est correct : en stimulant la rétine interne laissée intacte par une dégénérescence de la rétine externe, on peut redonner une capacité visuelle à des patients aveugles et totalement incurables jusqu'à présent. Cette information est récente, et le chemin parcouru entre sa conception et sa mise en pratique est déjà considérable.

Les résultats restent cependant modestes, mais une amélioration de la qualité de vie et des possibilités d'autonomie est obtenue chez la majorité de ces patients sévèrement handicapés. Il semble qu'à long terme les résultats restent identiques, ce qui lève quelques craintes sur les risques de lésions provoquées par la répétition des stimulations et le contact permanent des implants avec la rétine.

Plusieurs points restent cependant difficiles à comprendre quand on compare les deux systèmes :

- l'implant sous-rétinien, théoriquement plus physiologique et avec une densité de stimulateurs 20 fois supérieure aux implants prérétiniens, donne des résultats sensiblement identiques. Savoir si la limitation est technique ou liée à l'atteinte rétinienne est une inconnue qu'il faudra résoudre avant d'envisager le développement de nouveaux systèmes plus performants ;
- une augmentation de la densité des électrodes de stimulation peut-elle permettre une meilleure aide visuelle ? La comparaison habituelle de la densité de la stimulation rétinienne avec une image informatique, mesurée en pixels, n'est peut-être pas adaptée à la physiologie de la rétine, qui semble davantage fonctionner en détection des bords, des contrastes et des mouvements pour donner une information utilisable par

le cerveau qu'en simple densité optique, peut-être plus accessoire. Dans ce cas, il y aurait plus d'avenir dans le développement des logiciels de transformation de l'image en stimulus rétinien qu'en la simple augmentation du nombre d'électrodes actives ;

– pourquoi les stimulateurs rétinien sont-ils plus efficaces pour certains patients que pour d'autres ? À état fonctionnel et anatomique semblant équivalents, aucun critère ne permet *a priori* de déterminer le résultat. L'ancienneté de la cécité, sa vitesse d'apparition et son importance ne paraissent pas non plus déterminantes. Il semble que la volonté du sujet à utiliser les nouvelles informations visuelles soit un des éléments subjectifs fondamentaux, peut-être à relier avec la plasticité cérébrale.

Au total, les stimulateurs rétinien représentent une réelle avancée dans le traitement compensatoire des cécités provoquées par dégénérescence des photorécepteurs. Les séries publiées en 2013 ne concernent que quelques dizaines de patients avec un recul restant faible mais, s'il ne faut pas attendre de miracle et une restitution d'une acuité visuelle chiffrable pour l'instant, la voie est certainement ouverte pour le développement de ces technologies. Elles sont seules capables actuellement de restaurer une capacité visuelle utilisable pour certains patients totalement aveugles.

Bibliographie

1. HUMAYUN MS, DE JUAN E JR, DAGNELIE G *et al*. Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch Ophthalmol*, 1996;114:40-46.
2. STINGL K, BARTZ-SCHMIDT KU, BESCH D *et al*. Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS. *Proc Biol Sci*, 2013;280:20130077.
3. HUMAYUN MS, DORN JD, DA CRUZ L *et al*. Interim results from the international trial of Second Sight's visual prosthesis. *Ophthalmology*, 2012;119:779-788.

L'auteur a déclaré être consultant auprès de Pixium Vision.

Formes frontières de DMLA exsudative

RÉSUMÉ : De nombreuses maculopathies posent un problème de diagnostic différentiel avec la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), en raison de certaines similitudes cliniques ou de l'âge de l'apparition de la maladie. Ces formes frontières se présentent comme un continuum entre leur forme clinique typique à la phase d'état et la DMLA. L'analyse de l'angiographie, de l'OCT, de l'âge de survenue et du contexte permettent souvent d'orienter le diagnostic.



→ **J. ZERBIB, N. PUCHE**
Service d'Ophtalmologie
du Pr Souied,
Hôpital Intercommunal,
CRÉTEIL.

Dystrophie pseudo-vitelliforme

C'est surtout à la phase de fragmentation du matériel, que se pose le problème de diagnostic différentiel avec des néovaisseaux occultes. En effet, à ce stade, la dystrophie pseudo-vitelliforme présente à l'OCT un fin décollement de l'épithélium pigmentaire associé à un décollement séreux rétinien, mimant ainsi des néovaisseaux occultes. Le cliché en autofluorescence ne permet pas toujours de redresser le diagnostic, au stade de fragmentation, l'autofluorescence caractéristique du matériel vitelliforme s'estompe et peut être en partie masquée par le pigment xanthophylle. L'angiographie à la fluorescéine ne permet pas toujours d'affirmer le diagnostic de l'une ou de l'autre des hypothèses : en montrant dans le cas de dystrophie une hyperfluorescence avec coloration et, dans le cas de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative, une hyperfluorescence avec diffusion. L'angiographie au vert d'indocyanine prend ici toute sa place ; dans le cas d'une dystrophie vitelliforme, la lésion est hypofluorescente dans les formes typiques, à l'opposé de la plaque de néovaisseaux occultes qui apparaît hyperfluorescente sur les temps tardifs. C'est aussi l'histoire de la maladie (et l'existence de précédents clichés d'imagerie rétinienne) qui peuvent être d'une aide précieuse en montrant ou non la présence de matériel. Nous présentons en **figure 1** un cas de dystrophie pseudo-vitelliforme.

firmier le diagnostic de l'une ou de l'autre des hypothèses : en montrant dans le cas de dystrophie une hyperfluorescence avec coloration et, dans le cas de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative, une hyperfluorescence avec diffusion. L'angiographie au vert d'indocyanine prend ici toute sa place ; dans le cas d'une dystrophie vitelliforme, la lésion est hypofluorescente dans les formes typiques, à l'opposé de la plaque de néovaisseaux occultes qui apparaît hyperfluorescente sur les temps tardifs. C'est aussi l'histoire de la maladie (et l'existence de précédents clichés d'imagerie rétinienne) qui peuvent être d'une aide précieuse en montrant ou non la présence de matériel. Nous présentons en **figure 1** un cas de dystrophie pseudo-vitelliforme.

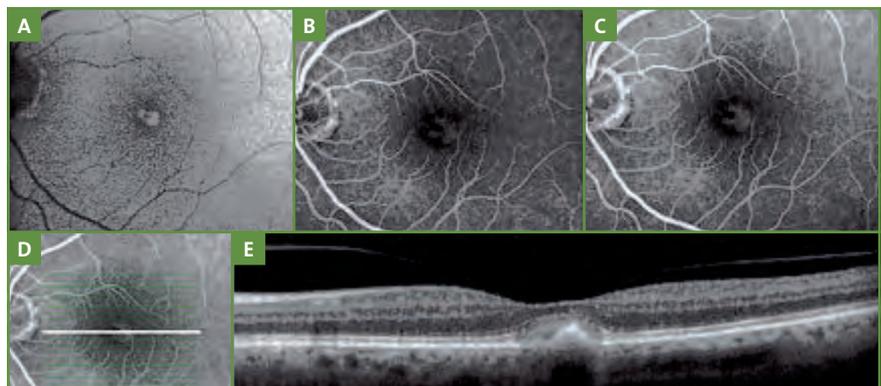


FIG. 1 : Homme de 55 ans présentant une dystrophie pseudo-vitelliforme. **A :** Cliché en autofluorescence : la lésion est hyper-autofluorescente. **B et C :** Clichés en angiographie à la fluorescéine (temps précoce et tardif), la lésion se colore sans diffusion. **D :** À l'OCT, on note une hyperréflexivité entre la couche de l'épithélium pigmentaire et la couche des PR sans logettes.

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

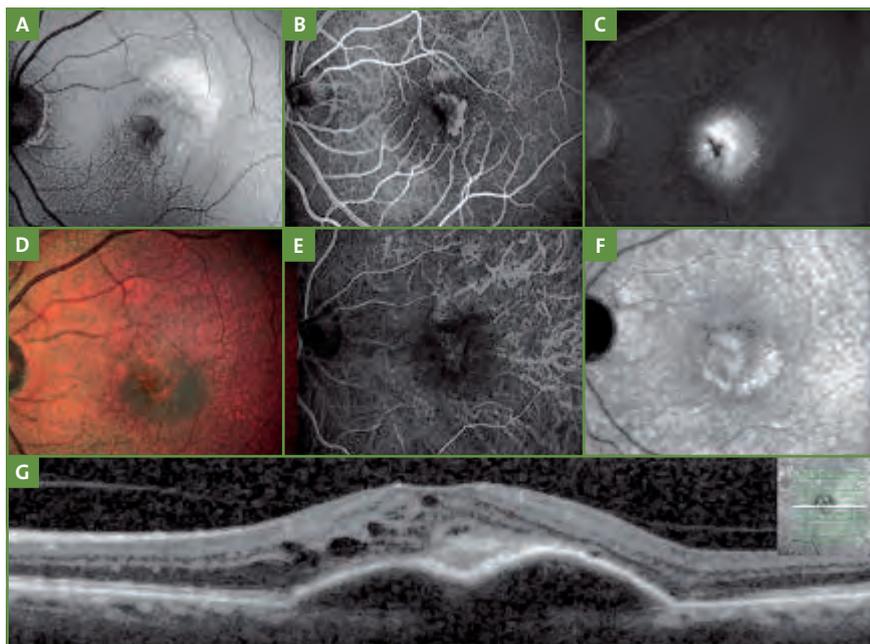


FIG. 2 : Même patient que la figure 1, 6 mois plus tard. Le patient présente une complication néovasculaire. **A :** Cliché en autofluorescence, l'hyper-autofluorescence disparaît. **B ET C :** Clichés en angiographie à la fluorescéine (temps précoce et tardif). Au temps précoce, on visualise le lacis néovasculaire avec diffusion sur les temps tardifs. **D :** Le cliché couleur ne retrouve pas d'hémorragie. **E et F :** Clichés en angiographie au vert d'indocyanine (temps précoce et tardif). Au temps précoce, on observe le lacis néovasculaire avec une plaque sur les temps tardifs. **G :** À l'OCT, on note un décollement de l'épithélium pigmentaire avec signes exsudatifs, logettes intrarétiniennes et décollement séreux rétinien.

Au stade vitelliforme et au stade pseudo-hypopion, le diagnostic est souvent plus aisé. En effet, dans le premier stade, l'hyper-autofluorescence est caractéristique, au stade de pseudo-hypopion, il existe un niveau horizontal.

Une complication néovasculaire choroïdienne peut apparaître à tous les stades de l'évolution de la dystrophie pseudo-vitelliforme de l'adulte (**fig. 2**). L'aspect clinique peut alors évoquer une DMLA exsudative. Au fond d'œil, des hémorragies rétinienne évoquent des néovaisseaux.

L'examen en OCT identifie, en plus du matériel vitelliforme, des signes exsudatifs, avec apparition ou majoration du décollement séreux rétinien et infiltration liquidienne rétinienne. Les indications de retraitement peuvent, en revanche, être moins aisées devant l'existence d'une hyporeflectivité sous-rétinienne pouvant correspondre à un décollement séreux rétinien exsudatif ou à une résorption du matériel (**fig. 3**).

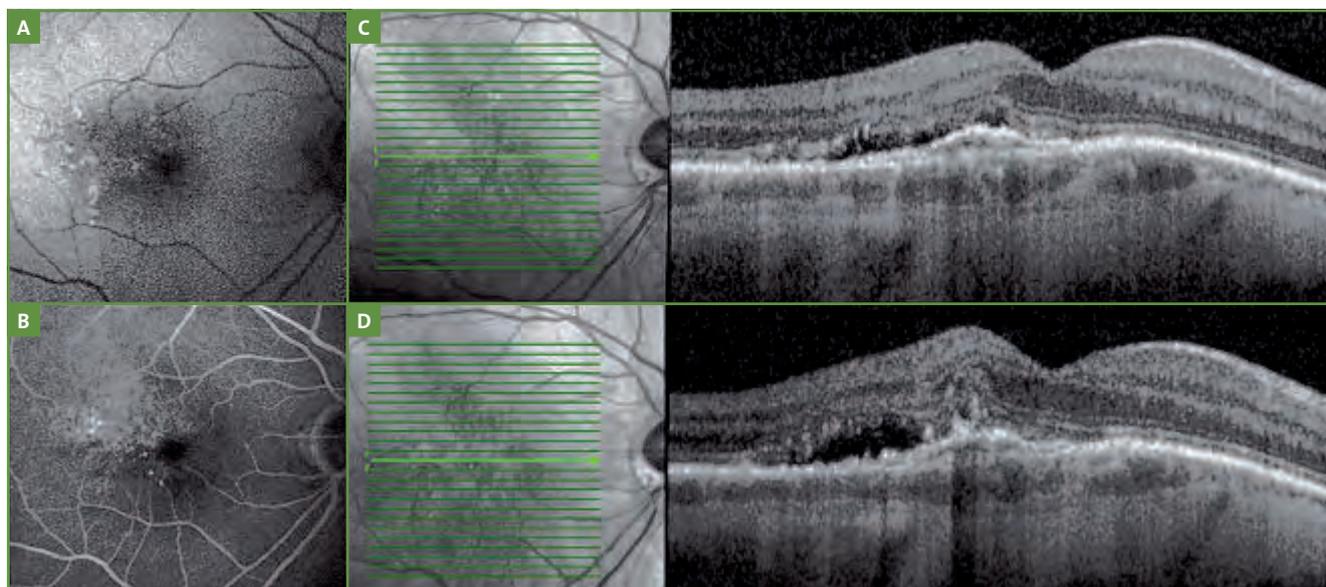


FIG. 3 : Il s'agit d'un patient en cours de traitement pour des néovaisseaux choroïdiens occultes associés à du matériel. **A :** On observe sur le cliché en autofluorescence une hyper-autofluorescence en temporal de la macula correspondant au matériel. Il existe une hyperfluorescence en angiographie à la fluorescéine associée à quelques *pin points*. **C :** Devant la stabilité du décollement séreux rétinien après plusieurs injections intravitréennes et une excellente acuité visuelle, l'hypothèse d'une hyporeflectivité sous-rétinienne liée à la résorption du matériel a fait suspendre les injections 1 mois. **D :** Au contrôle à 3 semaines, une majoration de l'hyporeflectivité associée à une majoration des métamorphopsies a fait poursuivre les injections intravitréennes.

Choriorétinite séreuse centrale

Certains cas de choriorétinite séreuse centrale (CRSC) peuvent être voisins des néovaisseaux choroïdiens occultes. Les deux formes sont proches, et l'on sait que les néovaisseaux peuvent compliquer les formes chroniques de CRSC [1]

La CRSC peut survenir après l'âge de 50 ans. L'OCT peut retrouver des décollements de l'épithélium pigmentaire,

des décollements séreux rétinien, une dégénérescence cystoïde rétinienne dans la CRSC. Une augmentation de l'épaisseur choroïdienne en OCT est alors évocateur du diagnostic de CRSC. En angiographie à la fluorescéine, les lésions de CRSC comportent une combinaison de zone d'hyperfluorescence par coloration et des points de diffusion, plus ou moins actifs, ou encore d'éventuels décollements de l'épithélium pigmentaire. L'angiographie au vert d'indocyanine peut être d'une grande aide.

En effet, on retrouve des zones d'hyperperméabilité choroïdienne avec une hyperfluorescence inhomogène, dilatation des veines choroïdiennes, un retard artériel localisé et un *wash out* tardif, il n'a pas de lacis néovasculaire au temps précoce ni de plaque hyperfluorescence au temps tardif.

Nous présentons en **figure 4** un cas de CRSC, en **figure 5** un cas difficile de diagnostic différentiel entre CRSC et néovaisseaux occultes.

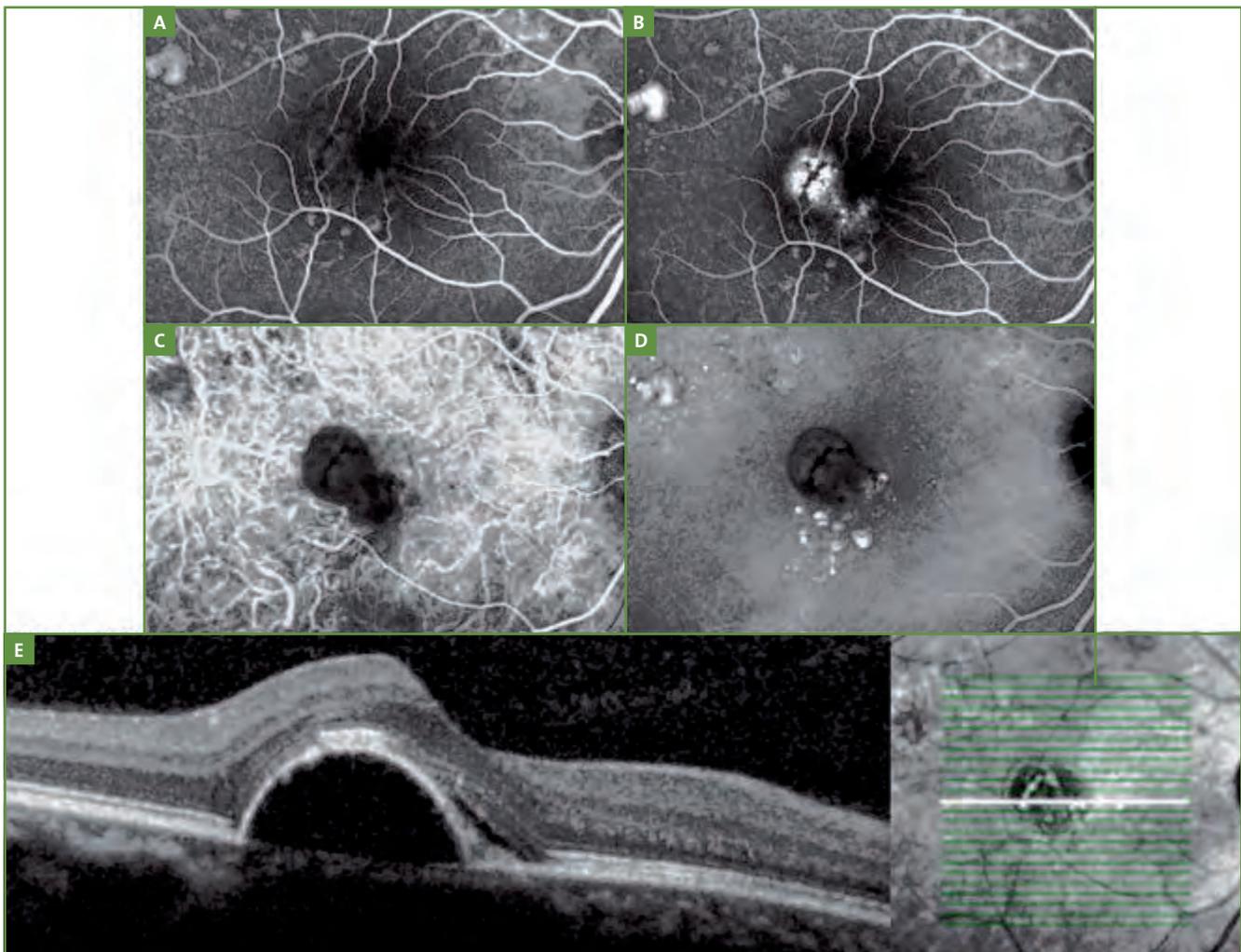


FIG. 4 : Homme de 50 ans présentant une CRSC. **A et B :** Clichés en angiographie à la fluorescéine : on note une diffusion majeure. **C et D :** Clichés en angiographie au vert d'indocyanine, on retrouve une hypofluorescence centrale persistant sur les temps tardifs. **E :** À l'OCT, le décollement de l'épithélium pigmentaire est homogène et hyporéfléctif avec un décollement séreux rétinien sans infiltration des couches rétinien. Après un traitement par PDT, l'OCT (disparition du DSR et du décollement de l'épithélium pigmentaire) et l'acuité visuelle se sont normalisés.

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

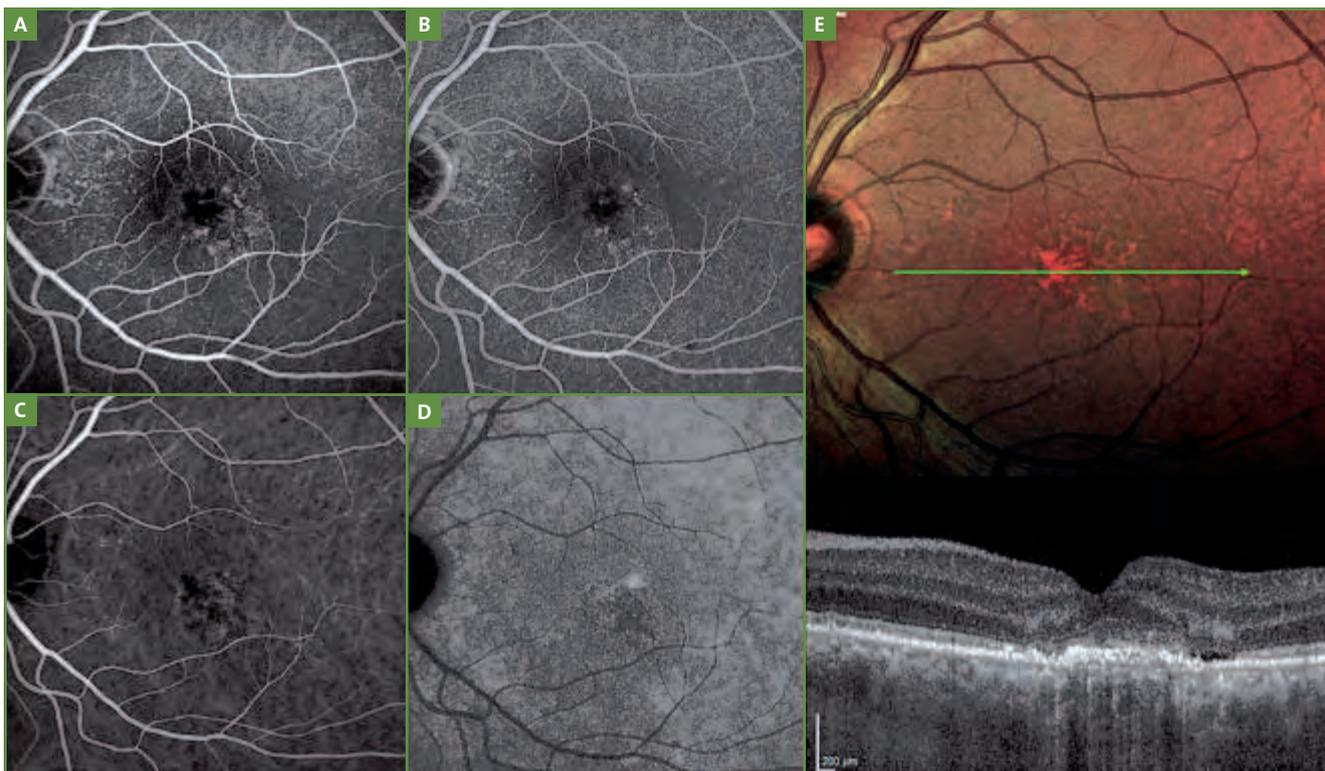


Fig. 5 : Il s'agit d'un patient de 63 ans, avec un antécédent de CRSC, 5 ans auparavant, de résolution spontanée, qui consulte pour l'apparition depuis quelques mois d'une petite baisse de l'acuité visuelle associée à des métamorphopsies. **A et B :** Temps moyen et tardif de l'angiographie à la fluoréscéine : on observe l'augmentation de la fluorescence diffuse et inhomogène au cours de la séquence angiographique associée à une imprégnation de drusen. **C :** Sur le temps précoce de l'ICG, on n'identifie pas clairement de lacis néovasculaire. **D :** Sur le temps tardif de l'ICG, il existe une hyperfluorescence bien visible pour correspondre à un point de fuite. **E :** À l'OCT, on observe une discrète lame de DSR associée à un fin décollement de l'épithélium pigmentaire. L'évolution ultérieure a été en faveur du diagnostic de CRSC.

POINTS FORTS

- ➔ Le diagnostic de DMLA peut parfois être un diagnostic difficile avec d'autres étiologies comme le matériel dans les dystrophies pseudo-vitelliformes ou certains cas de chorioretinopathie séreuse centrale (ou CRSC) chronique.
- ➔ C'est l'analyse de l'imagerie multimodale et l'évolution qui permettent de redresser parfois le diagnostic.

L'analyse de l'imagerie étaye le diagnostic de DMLA et la distingue des autres entités. Certaines de ces formes peuvent se présenter comme un continuum entre leur forme clinique typique et la DMLA

Bibliographie

1. FUNG AT, YANNUZZI LA, FREUND KB. Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2012;32:1829-1837.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

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

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



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

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

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

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

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

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

sont considérés comme liés au traitement par OZURDEX. Affections du système nerveux : Fréquent : Maux de tête, Affections oculaires : Très fréquents : Augmentation de la pression intraoculaire, hémorragie conjonctivale ; Fréquents : Hypertension oculaire, décollement du vitré, cataracte, cataracte sous-capsulaire, hémorragie du vitré, trouble de la vision, opacités du vitré (notamment corps flottants du vitré), douleurs oculaires, photopsie, œdème conjonctival, inflammation de la chambre antérieure (effet Tyndall cellulaire), hyperémie conjonctivale ; Peu fréquents : Déchirure rétinienne, inflammation de la chambre antérieure (effet Tyndall protéique). Le profil de tolérance chez les 341 patients suivis après une seconde injection d'OZURDEX était similaire à celui faisant suite à la première injection. L'incidence globale des cataractes était plus élevée après 1 an qu'après les 6 premiers mois de traitement. **UVÉITE** : L'hémorragie conjonctivale (30,3 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (25,0 %) et la cataracte (11,8 %) étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu OZURDEX dans une étude clinique de phase III. Au cours de cette étude, les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés comme liés au traitement par OZURDEX. Affections du système nerveux : Fréquent : Migraine ; Affections oculaires Très fréquents : Augmentation de la pression intraoculaire, cataracte, hémorragie conjonctivale ; Fréquents : Décollement de la rétine, myodésopsies, opacités du vitré, blépharite, hyperémie de la sclère, altération de la vision, sensation anormale dans l'œil, prurit de la paupière. Effets indésirables considérés comme liés à la procédure d'injection intravitréenne plutôt qu'à l'implant de dexaméthasone lui-même. **Expérience post-commercialisation** : Affections oculaires : Endophthalmie (liée à l'injection), hypotonie de l'œil (associée à une issue du vitré due à l'injection), décollement de la rétine ; Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Complication de l'implantation du dispositif (mauvais positionnement de l'implant), migration de l'implant avec ou sans œdème de la cornée. **SURDOSAGE*** Surveiller la pression intraoculaire et la corriger par un traitement, si le médecin le juge nécessaire. **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES*** Classe pharmacothérapeutique : ophtalmologie, anti-inflammatoires, Code ATC : S01BA01. **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES*** **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES*** **DONNEES PHARMACEUTIQUES*** Durée de conservation : 3 ans. OZURDEX est à usage unique. **DONNEES ADMINISTRATIVES** CIP N° 3400949407118 ; implant intravitréen avec applicateur - Boîte de 1 sachet (aluminium). Prix public TTC : 1069,27 €. Médicament d'exception. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Agréé aux collectivités. Remboursé Sec. Soc. à 100%. Liste I. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Mai 2013 - OZURR02_13. **Représentant local du titulaire de l'AMM** : ALLERGAN FRANCE SAS 12, place de la Défense 92 400 COURBEVOIE. * Pour une information complète, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du produit disponible auprès du laboratoire.

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

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

The screenshot shows the homepage of the website 'réalités OPHTALMOLOGIQUES'. The browser address bar displays 'realites-ophtalmologiques.com'. The page features a navigation menu with items like 'Accueil', 'Dossiers', 'Articles', 'Photothèque/Vidéotheque', 'Flux de presse', 'Patrimoine', and 'Contact'. A search bar is located on the right. The main content area includes several articles:

- Préchargement et motorisation des injections en chirurgie de la cataracte (I)**: De nombreux nouveaux modèles d'injecteurs préchargés ont été commercialisés récemment, utilisant des concepts très différents. Ils sont de plus en plus utilisés surtout en France. Les avantages de l'injection préchargée sont nombreux et évidents. [Realtà ...](#)
- PIO après IVT d'un implant à libération prolongée de dexaméthasone pour le traitement de l'œdème maculaire compliquant une OVR**: par V. L'Escaus le 29 juin 2014 dans [Fibrose](#)
- Chirurgie réfractive au laser femtoseconde intrastromal**: par J.F. Figue le 28 juillet 2014 dans [Chirurgie réfractive](#)

On the right side, there is a section for social media: 'SUIVEZ-NOUS SUR FACEBOOK ET TWITTER' with 'S'abonner' and 'Suivre @realitesophta' buttons. Below that is a logo for 'JIFRO' (Journées Interactives de Formation de Réalités Ophtalmologiques). At the bottom right, there is a 'FEUILLETEZ LE N°213 (JUIN 2014) DE REALITES OPHTALMOLOGIQUES' section with an image of the magazine cover.

+ riche + interactif + proche de vous