

# réalités



Mensuel #

222

• Avril 2015

Cahier 1

## OPHTALMOLOGIQUES

# L'ANNÉE

## OPHTALMOLOGIQUE

# QUOI DE NEUF EN 2014 ?



OZURDEX® est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant :

## OMD

**une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire# diabétique (OMD), chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.**

*Non agréé collectivités et non remboursé Sec. Soc. à la date du 1<sup>er</sup> janvier 2015 (demande d'admission à l'étude).*

## OVR\*

**un œdème maculaire# suite à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).**

*\*Occlusion Veineuse Rétinienne*

## UVÉITE

**une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse.**



**PLACEZ LE PATIENT AU CENTRE  
DE LA PRISE EN CHARGE  
DE L'ŒDÈME MACULAIRE#**

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

Les mentions obligatoires sont disponibles sur la base de données publique des médicaments à l'adresse <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



**Retenez dès aujourd'hui les dates des**

**9<sup>es</sup> JOURNÉES INTERACTIVES DE FORMATION  
DE RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES**

**JEUDI 28 ET VENDREDI 29 JANVIER 2016**

**PALAIS DES CONGRÈS – VERSAILLES**

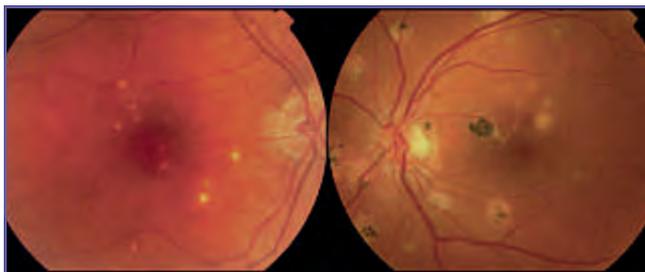


## Néovaisseaux choroïdiens idiopathiques et choroïdites multifocales

Depuis la publication en 1970 de l'article de Krill et Archer sur les pseudo-histoplasmoses oculaires [1], de très nombreux travaux ont décrit des tableaux cliniques assez similaires mais sous des noms différents. C'est en 2013 que Essex, Wong, Jampol, Dowler et Bird écrivent à 5 un éditorial de 4 pages dans *Retina* pour regrouper, sous une nomenclature unique, la quinzaine d'affections [2]. Les auteurs distinguent, d'une part, les foyers multiples vus le plus souvent chez des sujets féminins avec une discrète myopie (et un épisode d'inflammation du vitré ou du segment antérieur qui a pu passer inaperçu) et, d'autre part, les foyers survenant dans un contexte de maladie générale (infection [tuberculose, brucellose, coccidiomycose, candidose et autres infections fongiques, histoplasmoses...] ou maladie systémique [sarcoïdose...]).

Dans la première situation, la nomenclature riche recouvre finalement une seule entité qu'il vaut mieux appeler choroïdite multifocale idiopathique. Quelques mois plus tard, Spaide montre en particulier que, pour la choroïdite ponctuée interne (PIC) et la choroïdite multifocale (CMF), les sites impliqués (épithélium pigmentaire et couches externes de la rétine) sont les mêmes ; lorsque les foyers sont actifs, les aspects OCT et angiographique sont similaires, les traitements sont les mêmes. Il conclut qu'il n'apparaît pas très utile en pratique de continuer à différencier les deux affections [3]. Une différenciation dans la nomenclature a pu être faite lorsque les observateurs ont repéré des patients avec des lésions d'âge différent et un processus de cicatrisation plus ou moins évolué (*fig. 1*).

De manière intéressante, les auteurs de l'éditorial de 2013 signalent que de nombreux néovaisseaux choroïdiens dits "idiopathiques" compliquent une CMF passée inaperçue, ou peuvent en constituer la première manifestation [2]. À l'inverse, d'autres auteurs avaient aussi montré que le suivi à long terme de patients ayant eu des néovaisseaux choroïdiens idiopathiques pouvait révéler une CMF [4].



**FIG. 1** : Lésions diverses au pôle postérieur d'une choroïdite multifocale (Essex *et al.* 2010).

Deux articles publiés il y a quelques mois reprennent justement ce sujet des néovaisseaux choroïdiens idiopathiques et des CMF.

● **KIM H, LEE K, LEE CS *et al.* Subfoveal choroidal thickness in idiopathic choroidal neovascularization and treatment outcomes after intravitreal bevacizumab therapy. *Retina*, 2015;35:481-486.**

La pathogénie des néovaisseaux choroïdiens reste finalement très discutée. Chez les myopes forts, on évoque depuis longtemps le rôle de phénomènes inflammatoires au pourtour d'une ligne de rupture de la membrane de Bruch [5, 6]. À partir d'une série de cas d'exérèse chirurgicale, Grossniklaus avait montré en 1994 la présence d'un processus de prolifération proche du granulome inflammatoire [7]. Les néovaisseaux représenteraient une réaction tissulaire dépassant le stimulus initial.

Depuis l'avènement de l'*OCT spectral domain*, l'imagerie de la choroïde est facilitée, et d'autres hypothèses pathogéniques ont pu être avancées. Sur le Spectralis, l'utilisation du mode EDI a permis de compenser la faible étendue de la zone de mise au point et de démocratiser l'imagerie de la choroïde avec des mesures de l'épaisseur choroïdienne. En *swept source*, l'utilisation d'une source infrarouge permet encore d'affiner la visualisation des couches de la choroïde. Plusieurs auteurs ont analysé l'épaisseur choroïdienne chez les patients présentant des néovaisseaux choroïdiens. Ils montrent ainsi un amincissement choroïdien au cours des anastomoses chorioretiniennes [8] et chez les myopes forts [9]. Chez les myopes forts, le risque de néovascularisation choroïdienne serait même corrélé à l'amincissement choroïdien [10]. On peut envisager avec ces auteurs que l'amincissement choroïdien puisse être associé à une moindre perfusion et peut être des phénomènes ischémiques qui interviendraient dans la pathogénie des néovaisseaux.

La publication de cette équipe coréenne est intéressante à deux titres. D'une part, les auteurs montrent une réduction de l'épaisseur choroïdienne dans une série de 17 patients présentant des néovaisseaux choroïdiens idiopathiques. L'épaississement choroïdien est unilatéral, ce qui permet probablement de l'associer à la présence des néovaisseaux. D'autre part, les néovaisseaux ont été traités par Avastin, ce qui permet de discuter la réponse et le protocole de traitement par anti-VEGF pour ce type de néovaisseaux.

Il est remarquable que l'amincissement choroïdien observé par l'équipe coréenne contraste avec l'épaississement choroïdien habituel des pathologies inflammatoires, en particulier des choroïdites multifocales.

Les patients ont eu en moyenne 2,94 injections d'anti-VEGF au cours des 10 mois du suivi (ce qui est du même ordre que le nombre des injections nécessaires dans l'étude RADIANCE pour le traitement des néovaisseaux du myope fort avec le ranibizumab).

● AMER R, PRIEL E, KRAMER M. Spectral-domain optical coherence tomographic features of choroidal neovascular membranes in multifocal choroiditis and punctate inner choroidopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015 Jan 29 [Epub ahead of print]

Les néovaisseaux choroïdiens seraient la principale cause de baisse de vision au cours des CMF [11]. Lors d'une baisse de vision chez une patiente présentant une choréïdite multifocale, il peut cependant être difficile de bien distinguer des néovaisseaux d'une reprise de l'inflammation avec la survenue d'un nouveau foyer. Le terrain de la myopie peut lui-même être source de confusion [12]. En biomicroscopie comme en angiographie à la fluorescéine, les aspects ne sont pas toujours spécifiques. Depuis quelques années, la sémiologie en OCT spectral domain permet de mieux distinguer ces aspects.

Cette équipe israélienne a repris les cas de 8 yeux avec des néovaisseaux choroïdiens idiopathiques et 10 yeux avec une choréïdite multifocale. Les auteurs comparent les aspects en OCT. Ils montrent qu'une grande partie de la sémiologie est commune (infiltrat exsudatif de la rétine externe, ruptures de la ligne de l'épithélium pigmentaire et de l'ellipsoïde). En revanche, au cours des néovascularisations, on observait souvent un DSR, ce qui représentait un élément spécifique. Au cours des foyers inflammatoires simples, les éléments spécifiques étaient l'hyperréflexivité choroïdienne et surtout l'épaississement choroïdien (**tableau I**).

L'hyperréflexivité choroïdienne pourrait être expliquée par des lésions des photorécepteurs et des cellules de l'EP. Elle est associée à l'épaississement choroïdien focalisé.

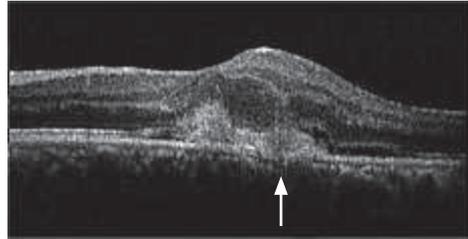
Enfin, sur ce thème, en dehors des choréïdites multifocales, on n'oubliera pas les autres causes "rares mais faciles" des néovaisseaux du sujet jeune : stries angioïdes, traumatismes, CRSC chroniques, tégangiectasies maculaires, ostéomes...

## Bibliographie

1. KRILL AE, ARCHER D. Choroidal neovascularization in multifocal (presumed histoplasmin) choroiditis. *Arch Ophthalmol*, 1970;84:595-604.
2. ESSEX RW, WONG J, JAMPOL LM *et al*. Idiopathic multifocal choroiditis: a comment on present and past nomenclature. *Retina*, 2013;33:1-4.
3. SPAIDE RF, GOLDBERG N, FREUND KB. Redefining multifocal choroiditis and panuveitis and punctate inner choroidopathy through multimodal imaging. *Retina*, 2013;33:1315-1324.

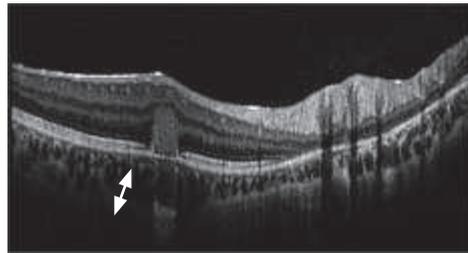
### Néovaisseaux

- Contingent sous-rétinien
- Infiltrat de la rétine externe
- Rupture de l'ellipsoïde
- DSR ± œdème
- Pas d'épaississement choroïdien
- Rupture de la Bruch



### Foyer inflammatoire

- Contingent sous-rétinien
- Infiltrat de la rétine externe
- Rupture de l'ellipsoïde
- Pas de DSR ± œdème
- Épaississement choroïdien
- Pas de rupture de la Bruch



**TABLEAU I :** Éléments spécifiques des néovaisseaux choroïdiens idiopathiques et des foyers inflammatoires des choréïdites multifocales (d'après Amer, 2015).

4. MACHIDA S, FUJIWARA T, MURAI K *et al*. Idiopathic choroidal neovascularization as an early manifestation of inflammatory chorioretinal diseases. *Retina*, 2008;28:703-710.
5. KLEIN RM, GREEN S. The development of lacquer cracks in pathologic myopia. *Am J Ophthalmol*, 1988;106:282-285.
6. GROSSNIKLAUS HE, GREEN WR. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina*, 1992;12:127-133.
7. GROSSNIKLAUS HE, HUTCHINSON AK, CAPONE A JR. *et al*. Clinicopathologic features of surgically excised choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology*, 1994;101:1099-1111.
8. YAMAZAKI T, KOIZUMI H, YAMAGISHI T *et al*. Subfoveal choroidal thickness in retinal angiomatous proliferation. *Retina*, 2014;34:1316-1322.
9. FUJIWARA T, IMAMURA Y, MARGOLIS R *et al*. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*, 2009;148:445-450.
10. IKUNO Y, JO Y, HAMASAKI T *et al*. Ocular risk factors for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:3721-3725.
11. KEDHAR SR, THORNE JE, WITTENBERG S *et al*. Multifocal choroiditis with panuveitis and punctate inner choroidopathy: comparison of clinical characteristics at presentation. *Retina*, 2007;27:1174-1179.
12. VANCE SK, KHAN S, KLANCNIK JM *et al*. Characteristic spectral-domain optical coherence tomography findings of multifocal choroiditis. *Retina*, 2011;31:717-723.

T. DESMETTRE

Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.  
Service d'Ophthalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

**DMLA**

Indiqué en **1<sup>ère</sup> intention** dans le traitement chez l'adulte de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge <sup>(1,2)</sup>

*Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

**OVCR****NOUVEAU**

Indiqué en **1<sup>ère</sup> intention** dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine <sup>(1,3)</sup>

Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écartier les formes ischémiques qui ne sont pas des indications des anti-VEGF. L'évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement, il est recommandé de la surveiller. <sup>(3)</sup> *Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

**OMD****NOUVEAU**

Indiqué dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire du diabétique <sup>(1)</sup>

*Indication non remboursée séc. soc. et non agréée coll. à la date du 14 novembre 2014 (demandes à l'étude)*

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



### EFFICACITÉ et INJECTIONS ESPACÉES possibles en phase de maintien <sup>(1,2,3)</sup>



Mentions légales disponibles sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> et sur le site Bayer HealthCare (<http://www.bayerhealthcare.fr>)

1. Résumé des caractéristiques du produit EYLEA®. 2. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 3 avril 2013. 3. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 11 juin 2014.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

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

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J.P. Adenis, Pr J.L. Arné, Pr Ch. Baudouin,  
Pr T. Bourcier, Pr A. Brézin, Pr A. Bron,  
Pr E.A. Cabanis, Pr G. Chaîne, Pr B. Cochener,  
Pr J. Colin, Pr Ch. Corbe, Pr G. Coscas,  
Pr C. Creuzot-Garcher, Pr P. Denis, Pr J.L. Dufier,  
Pr A. Gaudric, Pr T. Hoang-Xuan,  
Pr J.F. Korobelnik, Pr P. Le Hoang, Dr S. Liotet,  
Pr F. 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. Lebuisson, 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 OPHTHALMOLOGIQUES

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

### IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy  
95, boulevard d'Austrasie  
CS 10423 – 54001 Nancy cedex  
Commission paritaire : 0116 T 81115  
ISSN : 1242-0018  
Dépôt légal : 2<sup>e</sup> trimestre 2015



Cahier 1 #222  
Avril 2015

## L'ANNÉE OPHTHALMOLOGIQUE

### ↳ BRÈVES

**4** Néo vaisseaux choroïdiens idiopathiques et choroïdites multifocales  
T. Desmettre

### ↳ QUOI DE NEUF EN 2014 ?

**9** Quoi de neuf en glaucome ?  
F. Aptel

**15** Quoi de neuf en DMLA ?  
T. Desmettre

**23** Quoi de neuf en rétine ?  
Coordination : J. Benesty  
Coauteurs : S. Tick, S. Mrejen,  
I. Audo, P.-O. Barale  
P.-O. Barale

**31** Quoi de neuf en pathologie cornéenne ?  
P. Fournié

**37** Quoi de neuf en contactologie ?  
M. Delfour-Malecaze

**41** Quoi de neuf en cataracte ?  
T. Amzallag

**50** Quoi de neuf en surface oculaire ?  
A. Muselier, C. Creuzot-Garcher

**56** Quoi de neuf en allergie oculaire ?  
P. Charpentier, B. Mortemousque

**60** Quoi de neuf en inflammation ?  
A. Sauer

**63** Quoi de neuf en chirurgie réfractive ?  
D. Gatinel

● 4 encarts : TOPCON, EBC EUROPE, ASSOCIATION CORONA et SANOTEK

● Un cahier 2 "Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine" numéro 13.

● Un cahier 3 "Table ronde : Y a-t-il encore des raisons pour prescrire une association fixe antibiotique-corticoïde ?"

● Un numéro spécial "Clinique de la Vision".

sont routés avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 55.

Image de couverture : © LTDean/shutterstock.com.

RÉDUCTION DE LA PRESSION INTRAOCULAIRE ÉLEVÉE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE GLAUCOME À ANGLE OUVERT OU D'HYPERTONIE INTRAOCULAIRE

# Monoprost

LATANOPROST 0,005 %



## 1<sup>ère</sup> et SEULE PROSTAGLANDINE

## SANS CONSERVATEUR & REMBOURSÉE (1)

REFFÉRENCE: 14/1067303689/PM007 - MPT AP 0315

(1) Avis de la Commission de Transparence Monoprost - 29 mai 2013.



**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 macrogolglycérol 40, Sorbitol, Carbone 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). Très rare ( $< 1/10000$ ) : modifications périorbitaires et palpébrales se traduisant par un approfondissement du sillon palpébral. 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. Tél : 04.73.98.14.36. **AMM N°** : 34009 267 382 6 6 - 0,2 ml de solution en récipient unidose boîte de 30. **Prix** : 11,37 € Remb. Séc. 65 % - Collect. Liste I. **Pour de plus amples informations, se reporter au RCP disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>**

**Date de mise à jour du texte** : 16/02/2015.

## L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

# Quoi de neuf en glaucome ?



→ F. APTEL

Clinique Ophtalmologique  
Universitaire de Grenoble,  
Université Joseph-Fourier, GRENoble.

**L**es connaissances et pratiques cliniques dans le domaine du glaucome n'ont pas profondément changé ces dernières années, elles évoluent néanmoins progressivement.

Les conséquences fonctionnelles des glaucomes ont été, pendant longtemps, uniquement appréhendées par l'étude du champ visuel. De nombreux travaux réalisés ces dernières années se sont intéressés à l'impact des glaucomes sur les actes de la vie courante.

Sur le plan du diagnostic, le développement et la généralisation des OCT ont considérablement enrichi les possibilités d'étude des atteintes structurales. L'utilisation de ces méthodes d'imagerie est particulièrement pertinente lors du bilan ou du suivi d'un patient présentant une hypertonie

oculaire ou pour le diagnostic et le suivi des glaucomes débutants. *A contrario*, ces technologies sont parfois utilisées à des stades modérés ou évolués de la maladie glaucomateuse, et ont parfois même remplacé la réalisation des tests du champ visuel. Différents travaux ou conférences de consensus ont tenté de définir clairement la place et les limites de ces méthodes.

Enfin, sur le plan du traitement médical, la dernière version des *guidelines* de la Société Européenne du Glaucome prend en compte les nombreuses évolutions de ces dernières années (développement des combinaisons fixes, traitements sans conservateurs, traitements mieux tolérés, etc.), et présente des recommandations actualisées aidant à la prise en charge des glaucomes.

## Glaucome et qualité de vie

Les conséquences fonctionnelles des glaucomes ont pendant longtemps été uniquement appréhendées par l'étude du champ visuel. Il était couramment admis que les déficits débutants ou modérés du champ visuel n'étaient pas perçus par les sujets glaucomateux, et donc qu'un glaucome n'avait un retentissement fonctionnel qu'à un stade avancé.

De nombreux travaux réalisés ces dernières années se sont intéressés à l'impact des glaucomes sur les actes de la vie courante, et ont montré que les glaucomes affectaient de façon précoce les aptitudes des sujets qui en sont atteints à réaliser de nombreuses tâches simples telles que la lecture, la

conduite automobile, la marche, etc. [1]. Ces travaux sont importants, car ils nous montrent comment un glaucome affecte la vie d'un patient qui en est atteint, et soulignent la nécessité d'un traitement précoce et efficace pour empêcher la dégradation de la fonction visuelle.

### >>> Marche, équilibre et risque de chutes :

Des études ont montré que des sujets atteints de glaucome bilatéral marchaient plus lentement et butaient plus souvent dans des obstacles que des sujets non glaucomateux de même âge [2-6]. Ces atteintes étaient corrélées à la sévérité des déficits du champ visuel de l'œil le plus atteint, et présentes parfois à des stades débutants de la maladie glaucomateuse. Dans une autre étude consistant en une interview de sujets glaucomateux, 49 % des personnes interrogées décrivaient des difficultés à monter ou descendre des escaliers, 42 % des difficultés à réaliser leurs courses et 36 % des difficultés pour traverser une rue ou un carrefour [4]. Plusieurs études ont retrouvé un risque de chutes deux à quatre fois plus élevé chez des sujets glaucomateux que des sujets de même âge et d'acuités visuelles identiques. Le risque de fractures osseuses consécutives à une chute est également plus important chez les sujets glaucomateux.

### >>> Lecture :

Des études ayant réalisé l'interview de patients glaucomateux montrent que ceux-ci rapportent souvent des difficultés à la lecture ou à réaliser des tâches sollicitant la vision de près, notamment lorsque les conditions d'éclairage ne sont pas bonnes [7]. Des études objectives montrent un

# GLAUCOME

ralentissement de la vitesse de lecture à des stades évolués de glaucome.

>>> **Conduite automobile :** Des études ayant réalisé l'interview de patients glaucomateux montrent que ceux-ci rapportent souvent des difficultés à la conduite automobile, notamment la nuit ou le soir, sur autoroute, par temps de pluie ou en cas de brouillard, ou lorsque le trafic est important. Des études épidémiologiques ont montré que les sujets glaucomateux cessaient de conduire plus précocement que les sujets non glaucomateux, et certaines études ont retrouvé un risque d'accidents automobiles 3 à 6 fois plus élevé chez des sujets glaucomateux que chez des sujets non glaucomateux d'âges comparables [1].

>>> **Autres conséquences des glaucomes :** Certaines études américaines, basées sur l'étude de registres de compagnies d'assurance, ont mis en évidence un risque de troubles anxieux ou de dépression plus élevé chez les sujets atteints de glaucomes [1].

Il a pendant longtemps été supposé que les sujets glaucomateux percevaient leurs atteintes du champ visuel comme

un "effet tunnel" ou comme des "taches noires". Une étude récente réalisée chez des sujets ayant une atteinte constituée du champ visuel a montré que cette conception était complètement erronée (*fig. 1*) [8]. Plus de la moitié des sujets décrivaient des zones floues mais néanmoins perçues dans leur champ visuel. Plus d'un quart des sujets ne percevaient pas de modifications de leur champ visuel. Enfin, aucun des 50 sujets étudiés ne rapportait d'effet tunnel ou de taches noires.

## Recommandations 2014 de l'European Glaucoma Society: quelles conséquences pour le traitement médical du glaucome?

La dernière version des *guidelines* de la Société Européenne du Glaucome présente des recommandations actualisées relatives à la prise en charge et au traitement des sujets atteints de glaucome [9]:

>>> La réduction de la pression intraoculaire reste la seule stratégie validée pour préserver la fonction visuelle. Plusieurs grandes études cliniques ont montré qu'à tous les stades de la maladie, quel que

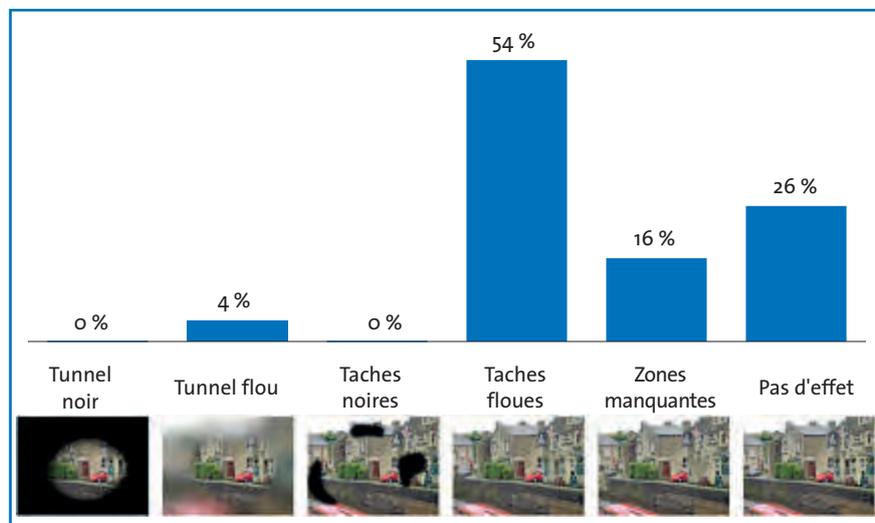
soit le type de glaucome et quelle que soit la modalité thérapeutique, réduire la pression intraoculaire réduit le risque d'apparition d'un glaucome chez un patient atteint d'hypertonie oculaire, et réduit le risque de progression du glaucome en cas de glaucome avéré (*fig. 2*).

>>> La pression intraoculaire cible est définie dans les *guidelines* de l'EGS comme étant le niveau maximal de pression intraoculaire permettant de maintenir le rythme de progression suffisamment bas pour conserver une fonction visuelle et une qualité de vie acceptables pendant toute la vie d'un sujet glaucomateux. Les éléments suivants doivent être pris en compte pour déterminer la pression intraoculaire cible : le stade du glaucome, le niveau de la pression intraoculaire avant traitement, l'âge et l'espérance de vie, le taux de progression, la présence de facteurs de risque de progression (syndrome pseudo-exfoliatif, myopie, etc.), les effets secondaires des traitements, l'anxiété des patients quant à une dégradation de sa fonction visuelle et leurs attentes quant à l'efficacité et la tolérance du traitement.

>>> Le traitement médical est, dans la majorité des cas, le traitement de première intention du glaucome primitif à angle ouvert.

>>> La trabéculoplastie laser est néanmoins une alternative pertinente, et peut être envisagée comme traitement initial.

>>> Les critères à considérer pour le choix du traitement de première intention sont les suivants : le mode d'action de la classe thérapeutique, la réduction pressioonelle attendue, les modalités d'administration, les effets secondaires possibles, le profil du patient (âge, activité professionnelle, observance au traitement, etc.), la présence de conservateurs dans le traitement, le coût du traitement.



**FIG. 1 :** Perception des déficits du champ visuel par les sujets glaucomateux. D'après Crabb *et al. Ophthalmology*, 2013;120:1120-1126 [8].



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

En première intention chez vos patients  
nouvellement diagnostiqués

**BIMATOPROST**

Une solution de choix  
dans le glaucome<sup>1,2</sup>



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).

Remboursé Séc. Soc. 65% - Agréé Collect.

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.

**LUMIGAN 0,1 mg/ml, collyre en solution. Composition qualitative et quantitative :** 1 ml de solution contient 0,1 mg de bimatoprost. **Excipients\* :** chlorure de benzalkonium. **Forme pharmaceutique\*.** **Données pharmaceutiques\*.** **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 recommandée : 1 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 :** sécurité et efficacité non établies. **Insuffisance hépatique ou rénale :** utiliser avec précautions. **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 suspectés d'être liés au chlorure de benzalkonium ayant conduit à une interruption de traitement. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi\* :** **Oculaires :** informer les patients 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. Certains de ces changements peuvent être définitifs et peuvent entraîner des différences d'apparence entre les yeux si un seul œil est traité. Des cas d'œdème maculaire cystoïde ont été rapportés peu fréquemment 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. 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 ou d'uvéïte/iritis. **Cutanées :** Une augmentation de la pilosité peut survenir aux endroits de contacts répétés de la solution LUMIGAN avec la peau. **Respiratoires :** 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 doit être utilisé avec précaution par les patients présentant des prédispositions à un rythme cardiaque lent ou à une pression artérielle basse. **Informations complémentaires :** 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. Comme LUMIGAN 0,1 mg/ml contient du chlorure de benzalkonium, 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. 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'interactions\* :** aucune étude d'interaction n'a été réalisée. **Fertilité, grossesse et allaitement\* :** **Grossesse :** ne pas utiliser pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. **Allaitement :** 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 :** pas de données. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines\*.** **Effets indésirables\*.** Dans l'étude clinique de phase III, 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 rapportés pendant les essais cliniques sur LUMIGAN 0,1 mg/ml, collyre en solution ou après sa commercialisation sont listés ci-après. La plupart étaient oculaires, d'intensité légère et aucun n'était grave. **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. D'autres effets indésirables rapportés avec LUMIGAN 0,3 mg/ml peuvent se produire avec LUMIGAN 0,1 mg/ml. **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. **Surdosage\* :** en cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être mis en place. **Propriétés pharmacologiques\* :** Classe pharmacothérapeutique : produits ophtalmiques, analogues à la prostaglandine, code ATC : S01EE03. **Données pharmaceutiques\*.** **Conservation :** 2 ans. 4 semaines après la première ouverture. **Données administratives\* :** Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Allergan Pharmaceuticals Ireland. ANMM n° EU/1/02/205/003 - CIP n° 34009 3598529 3 (3 ml en flacon blanc opaque (PE)). Prix Public TTC : 17,52 € - Boîte de 1 flacon. CTJ = 0,66 € (en France métropolitaine incluant les honoraires de dispensation). **Agréé aux collectivités - Remboursé. Sécurité Sociale. 65 %.** **Date de première autorisation :** 7/01/2010. **Date de mise à jour du texte :** 1er Janvier 2015. LUMIO.1C01\_15. **Représentant local :** Allergan France -12, place de la Défense - 92 400 COURBEVOIE.

\*Pour une information complète, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du produit disponible auprès du laboratoire.

# GLAUCOME

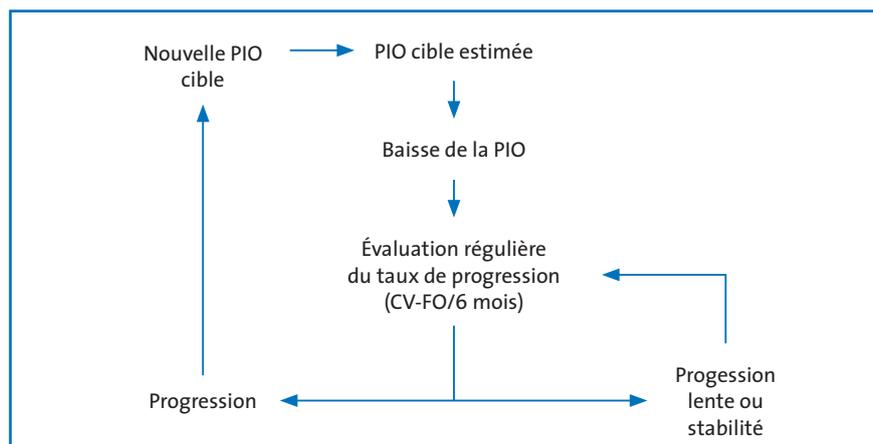


FIG. 2: Ajustement de la pression intraoculaire en fonction du taux de progression.

>>> En règle générale, le traitement est débuté par une monothérapie. Une bithérapie peut être prescrite d'emblée en cas de glaucome évolué et/ou lorsque la pression intraoculaire est élevée, mais dans ce cas une trabéculoplastie laser ou une chirurgie filtrante peuvent être également discutées.

>>> Il existe environ cinq à six classes thérapeutiques. Les analogues de prostaglandines et les bêtabloquants sont habituellement choisis comme monothérapie de première intention. La classe thérapeutique des analogues de prostaglandines est la plus efficace pour réduire la pression intraoculaire.

>>> Lorsque le traitement utilisé en première intention n'est pas efficace ou mal toléré, il est recommandé de permuter la première molécule avec une deuxième molécule d'une classe thérapeutique différente et également utilisée en monothérapie.

>>> En cas de bonne pressionnelle satisfaisante et de bonne tolérance, mais de pression intraoculaire cible pas atteinte (glaucome évoluant trop rapidement lors du suivi), une bithérapie doit être envisagée.

>>> Lorsqu'une bithérapie est prescrite, celle-ci doit l'être de préférence sous

forme d'une association fixe, combinant deux principes actifs dans un même flacon.

>>> L'association de plusieurs principes actifs dans un même flacon présente plusieurs avantages : elle permet une simplification du schéma thérapeutique (moins de flacons différents et moins d'instillations quotidiennes) et favorise ainsi une meilleure observance thérapeutique, elle permet d'éviter le risque de *washout* de la première goutte par une deuxième goutte instillée peu de temps après lors de l'utilisation de flacons différents, et enfin elle diminue la quantité totale de chlorure de benzalkonium administrée.

>>> Certaines associations ont un effet synergique en termes de réduction pressionnelle (exemples : combinaison prostaglandines et bêtabloquants, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et bêtabloquants, alpha-agonistes et bêtabloquants, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et alpha-agonistes) et doivent donc être privilégiées à celles pour lesquelles l'effet global est inférieur à la somme des effets des deux principes actifs prescrits de façon isolée (exemples : sympathomimétiques et alpha-agonistes, sympathomimétiques et inhibiteurs de l'anhydrase carbonique). Si la combinaison thérapeu-

tique utilisée n'est pas suffisamment efficace, il est préférable de changer pour une autre combinaison plutôt que d'augmenter les doses ou d'avoir d'emblée recours à une trithérapie.

>>> La combinaison de trois classes thérapeutiques différentes peut parfois être utilisée.

## Workshop de l'American Glaucoma Society : place de l'imagerie pour le diagnostic et le suivi des glaucomes

L'analyse de la structure dans le domaine du glaucome a considérablement **évolué ces 10 dernières années** avec le développement et la généralisation des OCT, permettant de mesurer l'épaisseur de la couche des fibres optiques péripapillaires, de mesurer l'épaisseur du complexe ganglionnaire maculaire et d'étudier l'anatomie tridimensionnelle de la papille. Ces méthodes d'imagerie sont particulièrement importantes et performantes lors du bilan ou du suivi d'un patient présentant une hypertension oculaire (pour rechercher une neuropathie glaucomateuse débutante), ou pour le diagnostic et le suivi des glaucomes débutants. Pour différentes raisons (appareils OCT largement diffusés en Europe et aux États-Unis, facilité d'utilisation, intérêts financiers à la réalisation d'exams, etc.), ces technologies sont parfois utilisées à des stades modérés ou évolués de la maladie glaucomateuse, et ont parfois remplacé la réalisation des tests du champ visuel.

La Société américaine du Glaucome et la *Food and Drug Administration* ont souhaité présenter quelques recommandations conjointes relatives à la place et à l'intérêt de l'imagerie pour le diagnostic et le suivi des glaucomes [10]:

>>> L'imagerie de la structure par OCT (couche des fibres optiques péri-

EN PRATIQUE, **ON RETIENDRA**

- ↳ Le glaucome affecte précocement de nombreuses tâches simples de la vie courante, telles que la marche et l'équilibre, la lecture, la conduite automobile.
- ↳ La réduction de la pression intraoculaire reste la seule stratégie validée pour préserver la fonction visuelle.
- ↳ Le traitement médical est, dans la majorité des cas, le traitement de première intention du glaucome primitif à angle ouvert. En règle générale, le traitement est débuté par une monothérapie.
- ↳ Une bithérapie peut être prescrite d'emblée en cas de glaucome évolué et/ou lorsque la pression intraoculaire est élevée.
- ↳ Lorsque plusieurs traitements sont prescrits, l'utilisation d'associations fixes doit être privilégiée

papillaires, complexe ganglionnaire maculaire, papille optique) permet une mesure objective, quantitative et reproductible de différents paramètres anatomiques précocement atteints en cas de glaucome. De ce fait, ces technologies sont particulièrement intéressantes lors du bilan ou du suivi d'un patient présentant une hypertension oculaire (pour rechercher une neuropathie glaucomateuse débutante), ou pour le diagnostic et le suivi des glaucomes débutants. Elles complètent l'examen clinique ou les photographies, et permettent une recherche plus sensible et/ou évaluation plus précise d'éventuels déficits structuraux.

>>> Aucun de ces tests structuraux ne permet de distinguer de façon certaine un œil sain d'un œil présentant un glaucome débutant. De ce fait, le diagnostic de glaucome est toujours réalisé à partir de la combinaison d'examens cliniques, d'examens du champ visuel et éventuellement d'examens de la structure par OCT. La réalisation d'examens du champ visuel est donc indispensable en cas de glaucome débutant, pour préciser

l'importance de la neuropathie et pour rechercher une éventuelle progression lors du suivi.

>>> En cas d'évolution d'un glaucome débutant, l'OCT peut montrer une évolution des paramètres anatomiques évalués alors que l'examen du champ visuel reste inchangé. L'intérêt de réaliser une adaptation du traitement médical en cas de modifications isolées des paramètres anatomiques mesurés en OCT n'est néanmoins pas formellement validé. Au minimum, les examens par OCT devront être répétés afin de montrer une tendance nette à la dégradation de la structure avant une éventuelle adaptation thérapeutique.

>>> Lorsque la périmétrie standard achromatique (champ visuel blanc-blanc) est fiable et montre des anomalies consécutives à une neuropathie glaucomateuse, cet examen est plus fiable et plus sensible pour rechercher une progression de la neuropathie glaucomateuse que l'imagerie de la structure. De ce fait, l'examen de référence pour le suivi des glaucomes dits "périmé-

triques" (avec anomalies du champ visuel blanc-blanc) reste l'examen du champ visuel.

>>> Au stade de glaucome "périmétrique", une utilisation inappropriée de l'imagerie par OCT peut conduire à des dépenses inutiles.

### Bibliographie

1. RAMULU P. Glaucoma and disability: which tasks are affected, and at what stage of disease? *Curr Opin Ophthalmol*, 2009;20:92-98.
2. RAMULU PY, MAUL E, HOCHBERG C *et al.* Real-world assessment of physical activity in glaucoma using an accelerometer. *Ophthalmology*, 2012;119:1159-1166.
3. RAMULU PY, HOCHBERG C, MAUL EA *et al.* Glaucomatous visual field loss associated with less travel from home. *Optom Vis Sci*, 2014;91:187-193.
4. NELSON P, ASPINALL P, O'BRIEN C. Patients' perception of visual impairment in glaucoma: a pilot study. *Br. J. Ophthalmol*, 1999;83:546-552.
5. RAMULU PY, VAN LANDINGHAM SW, MASSOF RW *et al.* Fear of falling and visual field loss from glaucoma. *Ophthalmology*, 2012;119:1352-1358.
6. ARORA KS, BOLAND MV, FRIEDMAN DS *et al.* The relationship between better-eye and integrated visual field mean deviation and visual disability. *Ophthalmology*, 2013;120:2476-2484.
7. RAMULU PY, WEST SK, MUNOZ B *et al.* Glaucoma and reading speed: the Salisbury Eye Evaluation project. *Arch Ophthalmol*, 2009;127:82-87.
8. CRABB DP, SMITH ND, GLEN FC *et al.* How does glaucoma look?: patient perception of visual field loss. *Ophthalmology*, 2013;120:1120-1126.
9. European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes. Edition 2014. <http://www.eugs.org/>.
10. JAMPEL HD. Imaging the optic nerve and posterior pole in glaucoma. *Ophthalmology*, 2014;121:2079-2080.

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



## L'ENGAGEMENT SANTÉ qui fait sens

### Le sens de la prise en charge de la malvoyance

Vieillesse de la population et évolution des modes de vie sont à l'origine du nombre croissant de personnes malvoyantes. Pour apporter du confort dans la vue et la vie des personnes malvoyantes, **Optic 2000 a mis en place des Centres Agréés Spécialistes Basse Vision et le Centre BASSE VISION Cecom.**

### Le sens de la proximité

Les Centres Agréés Spécialistes Basse Vision, ce sont **140 espaces dédiés à la prise en charge optique du handicap visuel partout en France.** Sur rendez-vous avec un opticien spécialisé Basse Vision, la personne malvoyante est accompagnée dans l'accomplissement de son projet de vue.



### Le sens du professionnalisme et de l'accompagnement

Unique en France, le Centre BASSE VISION Cecom propose gratuitement sur rendez-vous, pour chaque malvoyant, une analyse de ses capacités visuelles avec un opticien et un orthoptiste. Information spécifique, analyse personnalisée et conseils utiles répondant aux besoins spécifiques de chaque malvoyant.

**Pour bénéficier d'un rendez-vous personnalisé : 13 rue Moreau, 75012 PARIS. Tél : 01 53 46 26 90. Ouvert les lundi, jeudi et vendredi, de 9h30 à 12h30 et de 14h à 18h.**



# Quoi de neuf en DMLA ?



→ **T. DESMETTRE**  
Centre de Rétine médicale,  
MARQUETTE-LEZ-LILLE.  
Service d'Ophtalmologie,  
Hôpital Lariboisière, PARIS.

**E**n rétine médicale, et plus particulièrement dans le domaine de la DMLA, l'année 2014 a surtout été marquée en France par l'évaluation de rythmes de retraitements optimisés avec les deux anti-VEGF disponibles.

L'antibiothérapie autour des IVT qui était discutée depuis plusieurs années est progressivement marginalisée, certaines publications ayant même montré davantage d'endophtalmies sous antibiotiques.

En imagerie, comme chaque année, les progrès sont réguliers, mais l'arrivée de l'angio-OCT est certainement l'élément le plus marquant.

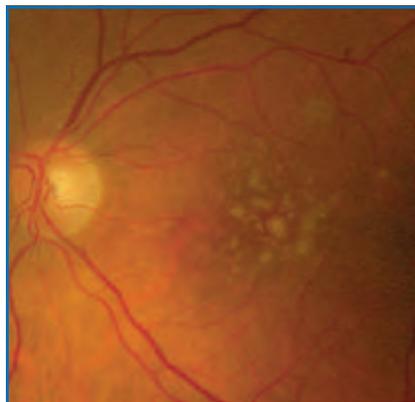
Ce module qui s'ajoute à un OCT classique, actuellement uniquement chez Optovue, est la source de nouveaux défis d'interprétation.

## Formes de début

### 1. Facteurs de risques de la maladie

Il est actuellement bien établi que la DMLA est une maladie multifactorielle. Les facteurs génétiques sont apparus prépondérants avec des allèles à risque sur les gènes codant pour le facteur H du complément (CFH) et sur le gène ARSM2. Dans la plupart des études épidémiologiques l'âge, le tabagisme, le manque d'activité physique et l'obésité ont aussi été corrélés avec l'incidence de la maladie. Les principaux mécanismes de progression et d'aggravation de la maladie qui ont été identifiés sont le stress oxydatif et l'inflammation.

Plusieurs auteurs ont comparé les facteurs d'aggravation des formes précoces (maculopathie liée à l'âge [MLA]) (*fig. 1*) et de la DMLA. Un rapport de la *Beaver Dam Eye Study*, publié en 2005, n'avait pas montré de corrélation entre les marqueurs d'inflammation systémique et l'inci-



**FIG. 1:** Maculopathie liée à l'âge (MLA) : drusen séreux (cliché TD)

dence de la DMLA cumulée sur 10 ans [1]. Dans une étude plus récente, réalisée sur un sous-échantillon de la *Beaver Dam Eye Study* et comportant 975 participants publiée en 2014, Klein *et al.* ont classé les patients en fonction de la présence de facteurs de risques génétiques (CFH, ARSM2 et deux gènes codants pour des protéines du complément [C2 et C3]) et ont évalué la relation entre l'incidence de la MLA et la présence de marqueurs de l'inflammation et/ou de marqueurs du stress oxydatif et/ou de marqueurs de dysfonctionnement endothélial [2].

Dans cette étude, l'incidence cumulée sur 20 ans de la MLA était de 23 %. Les auteurs ont mis en évidence une corrélation positive entre le niveau sérique des marqueurs de l'inflammation et l'incidence de la MLA.

Il est difficile d'affirmer s'il s'agit d'une relation de cause à effet ou si les marqueurs d'inflammation sont un simple reflet de la maladie. Les mécanismes expliquant ces corrélations peuvent être discutés : des épisodes inflammatoires répétés au cours de la vie, sur un terrain génétique particulier pourraient ainsi générer une inflammation localisée au niveau de l'épithélium pigmentaire et de la membrane de Bruch.

Par ailleurs, dans cette étude, les auteurs n'ont montré qu'une très faible relation entre les marqueurs du stress oxydatif et l'incidence de la MLA, ce qui est finalement cohérent avec l'absence de bénéfice démontré de la formulation AREDS pour les stades précoces de la maladie dans le rapport 8 [3].

# DMLA

## 2. Tests génétiques et micronutrition

Dans le domaine de la micronutrition, il est intéressant de noter une controverse entre l'équipe d'Emily Chew (Bethesda) et celle de Carl Awh (Nashville). Cette controverse initialement polémique s'est fait progressivement plus appuyée. Le jeu des prépublications électroniques fait que le dernier numéro de *Ophthalmology* comporte un article original de Carl Awh et aussi une longue réponse de Emily Chew qui contredit cet article point par point.

L'équipe de Chew avait publié en 2001 le rapport 8 de l'AREDS [3]. L'étude AREDS a été subventionnée par le NIH (*National Institutes of Health*) pour laquelle travaille le Dr Chew, et on notera que l'équipe du NIH perçoit des royalties pour les ventes des compléments alimentaires par Bausch + Lomb par le biais d'une licence. Le Dr Awh de son côté est consultant, membre du *board* et détient des parts de la société ArcticDx. Cette société commercialise un test génétique permettant de déterminer le CFH et l'ARMS2. Le test permettrait de guider les prescriptions de la formulation AREDS en fonction du terrain génétique.

Schématiquement, Carl Awh *et al.* ont réalisé une analyse rétrospective incluant les patients de l'étude AREDS pour lequel un échantillon d'ADN était disponible. À partir de quatre groupes constitués en fonction de la valeur du CFH et de l'ARMS2 et en distinguant les effets des antioxydants associés ou non au zinc, ils montrent que les bénéficiaires de la formulation "semblent" limités à un seul groupe, alors que pour les autres groupes l'effet est soit neutre soit défavorable [4].

D'après l'équipe d'Emily Chew, les résultats obtenus par Awh sont surtout biaisés par la constitution de groupes de patients *a posteriori* de l'AREDS [5]. Les analyses statistiques de sous-

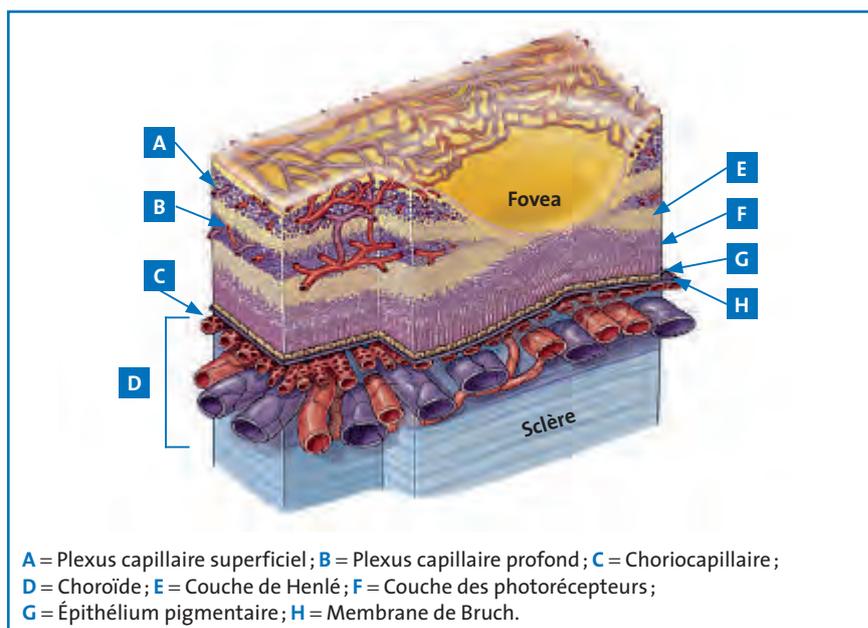
groupes sont toujours d'interprétation difficile lorsque ces sous-groupes ont été constitués à l'avance. Mais pour des sous-groupes constitués *a posteriori*, il est impossible de déterminer la signification des "p".

Actuellement, les tests génétiques pour la DMLA ne sont pas pris en charge par le Medicare. L'équipe de Awh propose de faire prendre en charge ces tests pour mieux cibler les prescriptions de la formulation AREDS à ceux qui sont susceptibles d'en bénéficier. Au contraire, l'équipe de Chew explique que la généralisation de ce type de test représenterait un coût élevé pour un bénéfice actuellement non démontré. Awh a bien dit qu'une étude prospective serait nécessaire pour avoir un résultat définitif. L'éventuel remboursement par le Medicare des tests génétiques proposés par les médecins est soumis à une recommandation de la part de *l'American Academy of Ophthalmology* dans laquelle sont impliqués de nombreux rétiniologues, y compris les deux protagonistes.

## Imagerie

L'angiographie à la fluorescéine est, depuis une cinquantaine d'année, considérée comme le standard absolu pour l'imagerie des vaisseaux rétiens. Le colorant circule rapidement après injection intraveineuse, et la transparence de la rétine pour les rayonnements du spectre visible implique *a priori* la visualisation de l'ensemble des vaisseaux perfusés.

Pourtant, quelques publications ont depuis longtemps montré une discordance entre les images histologiques et les clichés angiographie à la fluorescéine [6, 7]. Le réseau capillaire péripapillaire radiaire de même que le plexus rétinien profond ne sont habituellement visualisés que de façon très incomplète en angiographie à la fluorescéine, peut-être en raison d'une diffusion de la lumière d'excitation ou d'émission fluorescente [8, 9] (*fig. 2*). Il est possible que la fluorescence de fond attribuée à la choroïde vienne en partie de ces réseaux capillaires.



**FIG. 2 :** Rappel anatomique de la région fovéolaire avec les structures vasculaires. Le plexus capillaire superficiel est repéré en angiographie à la fluorescéine contrairement au plexus capillaire profond qui reste non visible même aux temps précoces (d'après Kur J *et al. Prog Retin Eye Res*, 2012).

Depuis peu, l'utilisation d'un logiciel de décorrélation d'amplitude (SSADA) permet d'obtenir des images des réseaux vasculaires à partir des flux vasculaires analysés avec les données de l'OCT. Ce système "d'angio-OCT" élaboré pour l'appareil Optovue (RTVue XR Avanti) bénéficie d'un brevet. Le système permet d'individualiser des réseaux vasculaires à différents niveaux de profondeur dans les couches rétinienne [10]. L'équipe de Rick Spaide a récemment comparé les images d'angiographie-OCT et des images d'angiographie à la fluorescéine pour illustrer ces discordances entre l'angiographie à la fluorescéine et l'angio-OCT [11].

On peut considérer que l'angiographie à la fluorescéine permet d'obtenir des informations sur la dynamique vasculaire et sur l'état des vaisseaux à travers les phénomènes de fuite et de diffusion du colorant. La technologie est relativement simple. Les incidents liés à l'injection de la fluorescéine sont exceptionnels mais possibles. Au contraire, en angiographie-OCT, il manque ces informations sur la dynamique de remplissage ou sur les altérations vasculaires mais l'examen permet d'individualiser successivement chaque réseau vasculaire par un traitement d'image (*fig. 3*).

Ces images trouveront bien sûr leur place dans notre pratique clinique.

L'étude de Rick Spaide illustre finalement l'absence de méthode d'imagerie standard de la vascularisation rétinienne à laquelle l'angio-OCT pourrait être comparée. Les développements futurs de cette technologie devront comporter des analyses de flux qui manquent encore, des améliorations de la rapidité d'acquisition et de traitement des images.

## Traitements des formes néovasculaires

### 1. Intérêts des traitements précoces

Plusieurs équipes allemandes ont montré l'intérêt d'un traitement précoce des néovaisseaux de la DMLA [12, 13]. En Allemagne, une fois le diagnostic établi, il est en effet nécessaire d'obtenir un accord pour la prise en charge des anti-VEGF. Ces équipes ont montré que délai entre le diagnostic et le début du traitement pouvait altérer le pronostic visuel. Cette notion concorde avec le fait que le niveau initial de l'acuité visuelle est considéré comme le principal facteur pronostique des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA [14-16].

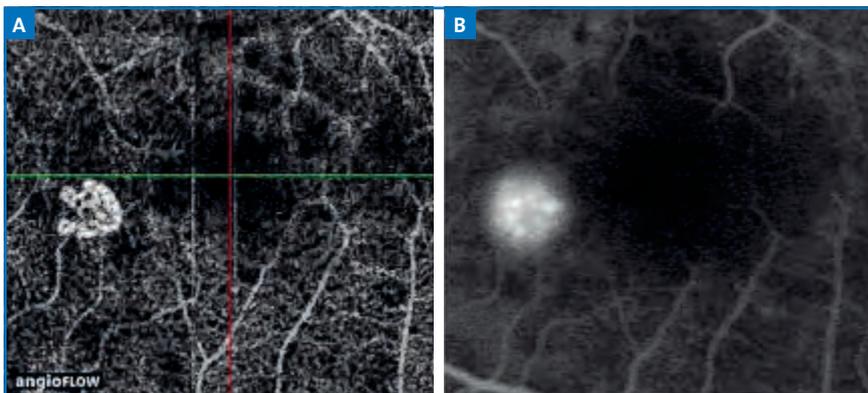
### 2. Les facteurs du pronostic visuel

Outre l'acuité initiale, certains auteurs ont montré que l'acuité visuelle mesurée 3 mois après le début du traitement

pouvait être un facteur important du pronostic [17]. Les facteurs génétiques interviennent également de façon notable: les patients présentant un polymorphisme à risque sur le CFH ou sur l'ARMS2/HTRA1 auraient une réponse moins favorable au traitement anti-VEGF [18]. Pour la majorité de nos patients, ces éléments génétiques ne sont pas actuellement recherchés. L'aspect initial des néovaisseaux en imagerie est en revanche un élément facilement accessible. La grande taille des néovaisseaux a été proposée comme facteur pronostique [18]. Elle est cohérente avec l'augmentation du délai avant prise en charge. Toutefois, l'aspect en autofluorescence qui comporte pourtant des éléments originaux associés à "l'état de santé" de l'épithélium pigmentaire n'entrerait pas parmi les facteurs du pronostic fonctionnel, au moins à court terme [19].

L'équipe de Schmidt Erfurth à Vienne a noté à plusieurs reprises l'association défavorable de l'œdème intrarétinien pour le pronostic visuel des néovaisseaux. Dans deux articles publiés en 2014, ils montrent que l'œdème rétinien initial est un facteur de mauvais pronostic visuel [20, 21]. Ce facteur pronostique est retrouvé quel que soit l'anti-VEGF utilisé [22, 23]. Dans ces études, la présence d'un décollement séreux rétinien (DSR) n'avait pas d'effet sur le pronostic visuel sauf s'il était récurrent. La présence d'un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) initial n'était un facteur de mauvais pronostic visuel qu'en association avec un œdème rétinien et un DSR.

L'implication de multiples facteurs rend difficile l'évaluation du pronostic visuel lors de la consultation initiale. C'est pourtant une notion importante à établir pour le patient comme pour le médecin. Elle permet de mieux motiver le patient pour un traitement chronique lorsque le pronostic visuel est plutôt favorable et pour un traite-



**FIG. 3 :** Néovaisseaux choroïdiens. **A.** Angio-OCT; **B.** Angiographie à la fluorescéine, temps tardif (cliché TD).

# DMLA

ment à plus brève échéance lorsque le pronostic est plus réservé.

### 3. La réponse globale aux anti-VEGF

L'équipe de Bloch avait montré la diminution des cécités légales au Danemark concomitante avec l'avènement des anti-VEGF [17]. La nette amélioration du pronostic visuel des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA apportée par les anti-VEGF est pourtant un peu occultée par le caractère contraignant des traitements. La longueur du trajet vers le centre où sont réalisées les injections intravitréennes représenterait le principal facteur d'interruption du traitement pour Pauleikhof [24]. Cet auteur notait un arrêt du traitement pour 38 % des patients au terme d'une étude de 2 ans réalisée chez 191 patients (210 yeux).

Dans les études à long terme reprenant les résultats des anti-VEGF utilisés dans les conditions de pratique clinique habituelle, on note globalement 15 à 20 % de patients répondant de façon très favorable au traitement avec peu d'injections d'entretien et le maintien d'une bonne acuité. Une proportion quasi équivalente de patient ne répond que de façon très médiocre au traitement avec la poursuite des baisses d'acuité visuelle malgré des injections fréquentes. Enfin, pour la majorité des patients (2/3 environ), un suivi et des retraitements réguliers demeurent nécessaires pour maintenir une acuité visuelle améliorée par rapport à l'acuité initiale, mais souvent un peu moindre qu'à la fin de la phase d'induction [25, 26]. L'étude SEVEN UP analysant à long terme les patients des études MARINA et ANCHOR montre des résultats du même ordre [27]. Il est un peu difficile de bien mettre en parallèle le nombre d'injections nécessaire au maintien de l'acuité dans les études à long terme [28-31]. Une notion intéressante pour l'exercice quotidien est la mise en évidence récente de

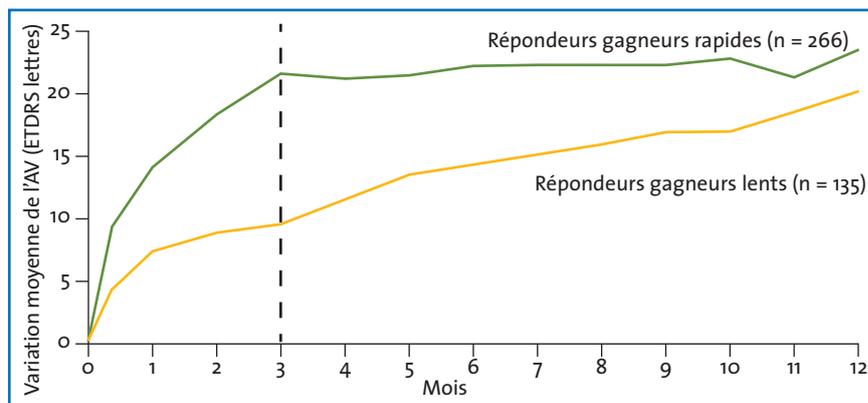
“répondeurs lents”. Pour 15 % environ des patients, le gain d'acuité n'est obtenu qu'à la fin de la première année de traitement. Cette notion d'abord observée dans l'étude HARBOR a également été retrouvée dans les études ANCHOR, MARINA ET CATT [32] (fig. 4 et 5).

### 4. Protocoles de retraitement

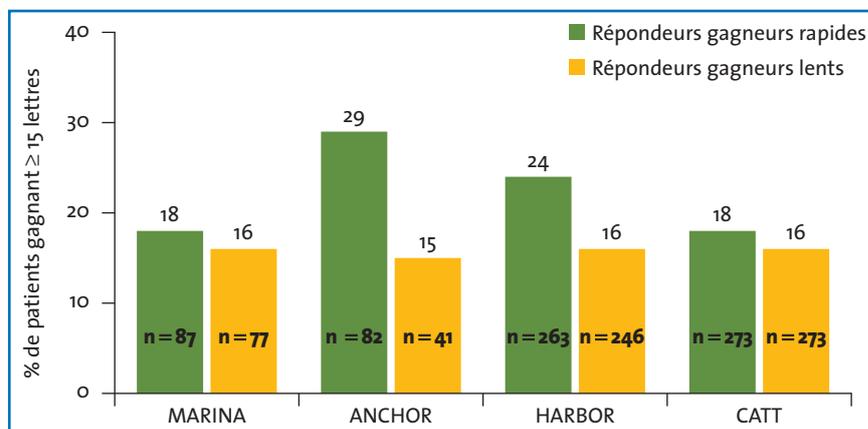
Après la phase d'induction comportant trois injections d'anti-VEGF espacées d'un mois, le débat reste ouvert concer-

nant la meilleure stratégie de retraitement permettant de conserver le résultat fonctionnel acquis, avec des injections aussi peu fréquentes que possible.

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 pro re nata (p. r. n.)** repose



**Fig. 4 :** Étude HARBOR : variation moyenne de l'acuité visuelle chez les répondeurs avec gain  $\geq 15$  lettres ETDRS. Les répondeurs gagnés rapides atteignent des gains  $\geq 15$  lettres entre l'inclusion et le 3<sup>e</sup> mois et maintiennent ce gain à M12. Les répondeurs gagnés lents ne parviennent pas à la même amélioration au 3<sup>e</sup> mois, mais gagnent encore et progressivement de l'acuité jusqu'au 12<sup>e</sup> mois (d'après Gale R, WOC 2014, Tokyo).



18 %-29 % : répondeurs gagnés rapides à M3; 15 %-16 % : répondeurs gagnés lents à M12.

**Fig. 5 :** Proportion de patients répondeurs rapides ou tardifs avec des injections mensuelles de ranibizumab dans les études MARINA, ANCHOR, HARBOR et CATT. On note la proportion de répondeurs rapides au 3<sup>e</sup> mois qui varie entre 18 %-29 %. La proportion de répondeurs lents reste assez stable dans les différentes études 15 %-16 % (d'après Gale R, WOC 2014, Tokyo).

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 [33]. 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.

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. Il a été récemment mieux validé par plusieurs publications [30, 31].

En Suisse, l'équipe de Mantel a récemment développé le protocole **Observe and Plan** qui peut être assimilé à un p.r.n renforcé après une période de surveillance stricte. L'auteur a d'abord montré que l'intervalle entre la fin de la période d'induction et la première récurrence était relativement constant, et pouvait être une base fiable pour établir le rythme des retraitements [34]. Cet élément a permis aux mêmes auteurs de proposer un rythme de traitement reposant sur une période d'observation après la phase d'induction puis des retraitements régulièrement réévalués (**fig. 6**) [35]. Les résultats de cette étude prospective, monocentrique, sans groupe témoin comportant 115 yeux sont plutôt favorables. À 3 mois, le gain moyen est de 8,7 lettres; à 12 mois, il est de 9,8 lettres pour une moyenne de 7,8 IVT annuelles, 3,9 visites après la phase d'induction et un intervalle moyen entre les IVT de 1,97 mois.

### 5. Antibiothérapie prophylactique

En 2008, d'après les données du Medicare, on relevait déjà environ

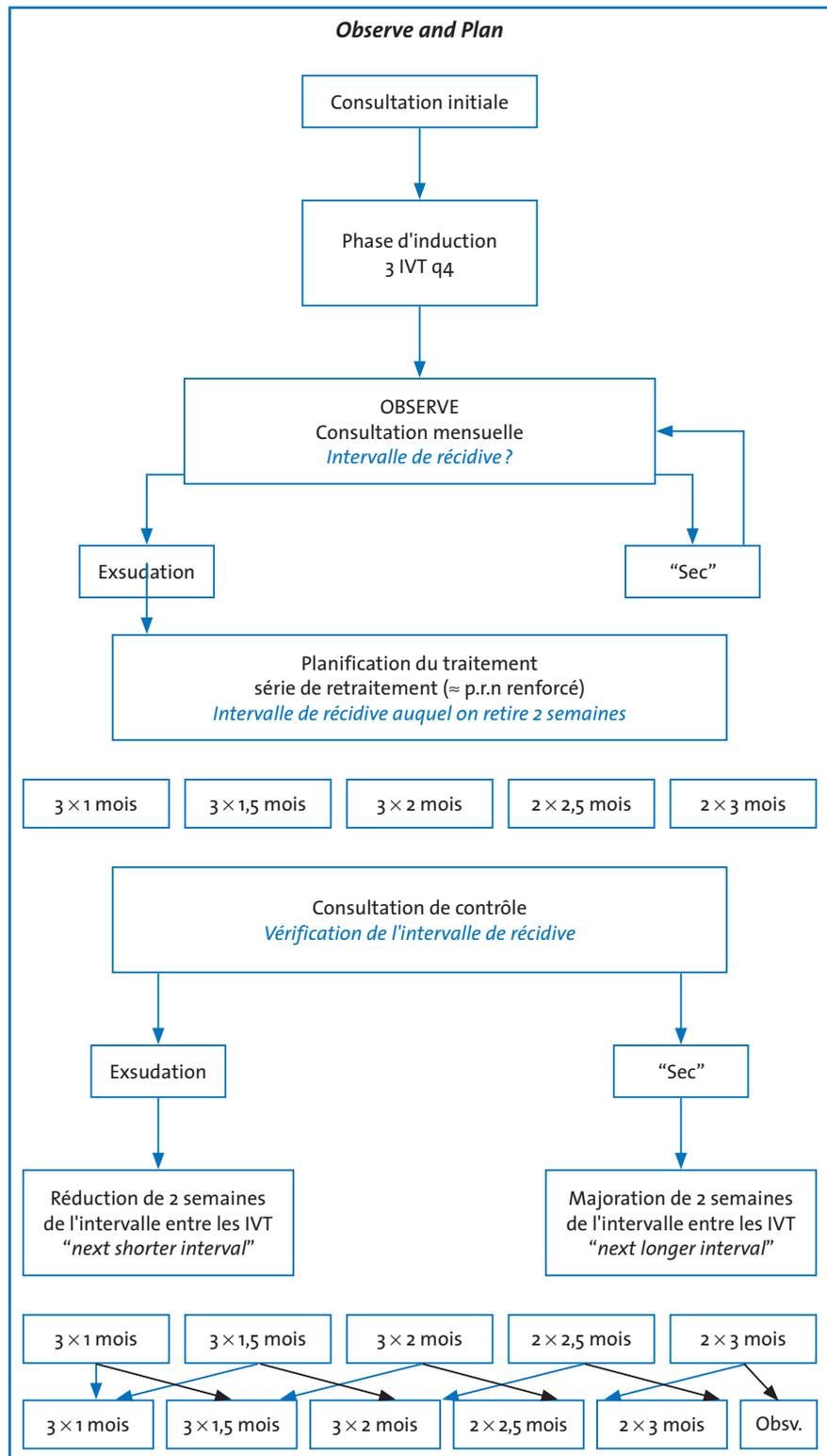


FIG. 6 : Schéma Observe and Plan publié par Mantel (d'après Mantel, *Brit J Ophthalmol* 2014).

# DMLA

## EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

- ↳ La DMLA est une maladie multifactorielle :
  - les facteurs génétiques sont apparus prépondérants avec des allèles à risque sur les gènes codant pour le facteur H du complément (CFH) et sur le gène ARSM2.
  - l'âge, le tabagisme, le manque d'activité physique et l'obésité ont aussi été corrélés avec l'incidence de la maladie.
  - les principaux mécanismes de progression et d'aggravation de la maladie qui ont été identifiés sont le stress oxydatif et l'inflammation.
- ↳ Actuellement, il n'est pas démontré que des tests génétiques portant sur le CFH et sur l'ARSM2 pourraient avoir un intérêt pour mieux cibler les indications des compléments alimentaires. Cette hypothèse fait cependant actuellement l'objet d'une controverse aux États-Unis.
- ↳ L'angio-OCT, actuellement disponible uniquement sur le système Avanti d'Optovue, permet d'individualiser des réseaux vasculaires à différents niveaux de profondeur dans les couches rétinienne. Ces images trouveront progressivement leur place dans notre pratique clinique.
- ↳ Le protocole *Observe and Plan* récemment développé peut être assimilé à un p.r.n renforcé après une période de surveillance stricte. Les résultats publiés sur une série de 115 yeux traités selon ce protocole sont plutôt favorables avec un gain moyen est de 9,8 lettres à 12 mois pour une moyenne de 7,8 injections intravitréenne (IVT) annuelles.
- ↳ L'antibiothérapie autour des IVT semble de plus en plus marginalisée. Deux séries comparatives ont montré une majoration de l'incidence des endophtalmies après IVT chez les patients recevant une antibiothérapie topique. En France, dans les recommandations de bonne pratique des injections intravitréennes, l'ANSM a supprimé en février 2014 la mention *"avant traitement le patient doit être informé qu'il doit s'auto-administrer un collyre antibactérien 4 fois par jour pendant 3 jours avant et après chaque injection"*.

1 million d'injections intravitréennes (IVT) [36]. Actuellement, on peut estimer que plus de 2 millions d'IVT sont réalisées tous les ans sur la planète [37]. La complication la plus redoutée des IVT reste la survenue d'une endophtalmie parce qu'elle peut conduire à la perte fonctionnelle de l'œil. L'incidence des endophtalmies a augmenté avec la généralisation des injections, et l'IVT est devenue la seconde cause d'endophtalmie après la chirurgie de la cataracte [38]. Les taux d'endophtalmie après injections intravitréennes (IVT) varient beau-

coup selon les publications entre 1/60 et 1/14 000 [39].

Puisque le traitement des endophtalmies est basé sur une antibiothérapie, il était apparu logique de tenter de prévenir les endophtalmies post-IVT par une antibiothérapie topique. Ainsi, l'utilisation d'un antibiotique est restée la règle en France jusqu'à très récemment [40, 41]. Pourtant, dans la littérature internationale, les données concernant l'intérêt d'une antibiothérapie topique autour des injections intravitréennes (IVT) demeurent extrêmement contro-

versées. Aucune étude randomisée n'a montré l'intérêt d'une antibiothérapie topique pour diminuer le risque d'endophtalmie [42, 43].

De plus, l'exposition régulière des patients à un antibiotique topique pourrait être une voie de développement de germes résistants, aggravant les endophtalmies qui surviennent malgré cette antibiothérapie [42].

Une étude récente sur près de 20 000 IVT a montré des taux faibles d'endophtalmie, alors qu'aucune antibiothérapie prophylactique n'était utilisée [44]. Surtout, Cheung en 2012 et Storey en 2014 ont publié des séries comparatives montrant une majoration de l'incidence des endophtalmies après IVT chez les patients recevant une antibiothérapie topique [45, 46].

En France, dans les recommandations de bonne pratique des injections intravitréennes, l'ANSM a supprimé en février 2014 la mention *"avant traitement le patient doit être informé qu'il doit s'auto-administrer un collyre antibactérien 4 fois par jour pendant 3 jours avant et après chaque injection"*.

## DMLA atrophique

Outre le risque faible de survenue d'une endophtalmie, les traitements par anti-VEGF des néovaisseaux de la DMLA pourraient comporter un risque de majoration d'une atrophie géographique en raison de la suppression chronique du rôle neurotrophique du VEGF. Plus récemment, lors de la publication des résultats à 2 ans de l'étude CATT en 2012, les auteurs avaient noté que les groupes en traitement mensuel développaient davantage d'atrophie géographique que les groupes traités en p.r.n., et que cet effet était plus marqué dans le groupe ranibizumab mensuel, mieux asséché que dans le groupe bevacizumab mensuel [47].

Chez les patients de l'étude CATT, les plages d'atrophie étaient développées en dehors de la zone fovéale, mais elles pouvaient être associées à une certaine majoration de la gêne fonctionnelle. Les auteurs avaient fait remarquer qu'un équilibre devait vraisemblablement être recherché entre une résolution des phénomènes exsudatifs potentiellement associée au développement d'une atrophie et la persistance de fluides intra ou sous-rétiniens eux-mêmes délétères pour la rétine neurosensorielle [28]. Plus récemment, les mêmes auteurs ont évalué de façon spécifique le risque du développement d'une atrophie géographique dans l'étude CATT. Ils concluent qu'environ 1/5<sup>e</sup> des patients de l'étude a développé une AG dans les 2 ans de l'étude.

Deux études récentes apportent quelques nuances aux résultats de l'étude CATT. Bressler a rapporté les résultats d'une étude incluant 75 patients (81 yeux) avec des néovaisseaux de la DMLA qui ont bénéficié d'un traitement anti-VEGF dans le cadre des études pivots et qui ont bénéficié d'une extension de suivi d'au moins 3 ans 1/2 après initiation du traitement. Le suivi moyen est de 4,9 ans et d'au moins 6 ans pour 40 % des patients. Les auteurs ont évalué l'incidence des hémorragies et de l'atrophie géographique. Les auteurs concluent d'abord que ces patients traités par anti-VEGF pour des néovaisseaux choroïdiens peuvent développer des hémorragies dans les 3 ans 1/2 suivant le début du traitement ou même après. En revanche, la survenue de nouvelles plages d'atrophie géographique en dehors des limites de la lésion initiale semble peu probable s'il n'y a pas initialement déjà des zones d'atrophie en dehors de cette lésion [48].

Enfin, tout récemment, Nancy Holekamp reprenait pour la Macula Society les résultats concernant l'atrophie de l'étude HARBOR. Il s'agit d'une

étude prospective développée par Genentech, comportant 1 095 patients et qui comparait le ranibizumab 0,5 mg ou 2 mg mensuel ou p.r.n pour le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA. Dans l'analyse post-hoc de l'étude, ces auteurs observent que la présence ou le développement d'une atrophie n'empêchait pas les patients de gagner de l'acuité visuelle. L'absence de DSR, la présence d'un œdème maculaire, la présence d'une atrophie sur l'œil adelphe étaient des facteurs associés au développement d'une atrophie géographique sur l'œil traité [49]. Il s'agit d'une étude post-hoc sans groupe témoin et sans d'homogénéité parfaite des patients ni des traitements. On peut cependant retenir qu'avec les données actuelles sur les yeux traités par anti-VEGF, il n'est pas démontré que l'atrophie maculaire se développe de façon naturelle, en raison de la présence de néovaisseaux ou en raison de l'inhibition thérapeutique du VEGF. Dans l'étude HARBOR, le développement de l'atrophie n'est pas apparu contrebalancer l'effet bénéfique du ranibizumab au cours des 2 ans de l'étude.

Au vu de l'âge de nos patients, il semble aussi difficile d'imaginer la sanction pratique qui résulterait d'un risque de majoration de l'atrophie par le traitement qui permet aux patients de stabiliser leur acuité visuelle à court terme.

## Conclusion

Ce tour d'horizon des nouveautés incite à faire la part de ce qui restera et de ce qui est davantage accessoire. Le choix des rythmes de traitement reste une préoccupation de notre quotidien. La bonne compréhension des facteurs de pronostic et le choix d'un traitement adaptés à chaque patient aident à garder un discours qui mobilise les patients pour conserver le résultat fonctionnel acquis après la phase d'induction.

Les progrès représentés par l'avènement de l'angio-OCT apportent une autre dimension à notre activité avec une technique qui va à l'avenir s'implanter sur la plupart de nos appareils d'OCT et compléter la sémiologie de nos examens habituels.

## Bibliographie

1. KLEIN R, KLEIN BE, KNUDTSON MD *et al.* Systemic markers of inflammation, endothelial dysfunction, and age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol*, 2005;140:35-44.
2. KLEIN R, MYERS CE, CRUICKSHANKS KJ *et al.* Markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction and the 20-year cumulative incidence of early age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:446-455.
3. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:1417-1436.
4. AWH CC, HAWKEN S, ZANKE BW. Treatment response to antioxidants and zinc based on CFH and ARMS2 genetic risk allele number in the Age-Related Eye Disease Study. *Ophthalmology*, 2015;122:162-169.
5. CHEW EY, KLEIN ML, CLEMONS TE *et al.* Genetic testing in persons with age-related macular degeneration and the use of the AREDS supplements: to test or not to test? *Ophthalmology*, 2015;122:212-215.
6. WEINHAUS RS, BURKE JM, DELORI FC *et al.* Comparison of fluorescein angiography with microvascular anatomy of macaque retinas. *Exp Eye Res*, 1995;61:1-16.
7. MICHAELSON I. *Retinal Circulation in Man and Animals*. Springfield, IL. Charles C Thomas 1954.
8. PINHAS A, DUBOW M, SHAH N *et al.* In vivo imaging of human retinal microvasculature using adaptive optics scanning light ophthalmoscope fluorescein angiography. *Biomed Opt Express*, 2013;4:1305-1317.
9. MENDIS KR, BALARATNASINGAM C, YU P *et al.* Correlation of histologic and clinical images to determine the diagnostic value of fluorescein angiography for studying retinal capillary detail. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:5864-5869.
10. ENFIELD J, JONATHAN E, LEAHY M. In vivo imaging of the microcirculation of the volar forearm using correlation mapping optical coherence tomography (cmOCT). *Biomed Opt Express*, 2011;2:1184-1193.
11. Spaide RF, Klancnik JM, Jr., Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:45-50.

12. MUETHER PS, HOERSTER R, HERMANN MM *et al.* Long-term effects of ranibizumab treatment delay in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:453-458.
13. RAUCH R, WEINGESSEL B, MACA SM *et al.* Time to first treatment: The significance of early treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2012;32:1260-1264.
14. MARTIN DF, MAGUIRE MG, YING GS *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2011;364:1897-1908.
15. YING GS, HUANG J, MAGUIRE MG *et al.* Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2013;120:122-129.
16. HEIER JS, BROWN DM, CHONG V *et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012;119:2537-2548.
17. BLOCH SB, LA COUR M, SANDER B *et al.* Predictors of 1-year visual outcome in neovascular age-related macular degeneration following intravitreal ranibizumab treatment. *Acta Ophthalmol*, 2013;91:42-47.
18. FINGER RP, WICKREMASINGHE SS, BAIRD PN *et al.* Predictors of anti-VEGF treatment response in neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 2014;59:1-18.
19. CHHAHLANI J, KOZAK IR, MOJANA F *et al.* Fundus autofluorescence not predictive of treatment response to intravitreal bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2012;32:1465-1470.
20. SIMADER C, RITTER M, BOLZ M *et al.* Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2014;121:1237-1245.
21. RITTER M, SIMADER C, BOLZ M *et al.* Intraretinal cysts are the most relevant prognostic biomarker in neovascular age-related macular degeneration independent of the therapeutic strategy. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:1629-1235.
22. ROBERTS P, MITTERMUELLER TJ, MONTUORO A *et al.* A quantitative approach to identify morphological features relevant for visual function in ranibizumab therapy of neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;55:6623-6630.
23. SULZBACHER F, ROBERTS P, MUNK MR *et al.* Relationship of retinal morphology and retinal sensitivity in the treatment of neovascular age-related macular degeneration using aflibercept. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;56:1158-67.
24. PAULEIKHOFF D. The 5 most common mistakes in the prn treatment of exudative age related macular degeneration. In: Heiman H, PAULEIKHOFF D, editors. Symposia: common misconceptions and mistakes in the treatment of retinal Diseases; 2014; London: 14<sup>e</sup> EURETINA. Congress, 2014.
25. RASMUSSEN A, SANDER B. Long-term longitudinal study of patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*, 2014;25:158-163.
26. KRUGER FALK M, KEMP H, SORENSEN TL. Four-year treatment results of neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab and causes for discontinuation of treatment. *Am J Ophthalmol*, 2013;155:89-95 e3.
27. ROFAGHA S, BHISITKUL RB, BOYER DS *et al.* Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*, 2013;120:2292-2299.
28. MARTIN DF, MAGUIRE MG, FINE SL *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*, 2012;119:1388-1398.
29. 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.
30. RAYESS N, HOUSTON SK, 3<sup>RD</sup>, GUPTA OP *et al.* Treatment outcomes after 3 years in neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen. *Am J Ophthalmol*, 2015;159:3-8 e1.
31. 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;34:1531-1538.
32. GALE R, J-F K, YANG Y, WONG TY. Early and slow = 15 letter gainers with ranibizumab treatment in nAMD: a retrospective analysis from the ANCHOR, MARINA, HARBOR, and CATT trials. In: G R, Schmidt-Erfurth U, editors.; 2014; Tokyo, Japan: World Ophthalmology Congress, 2014.
33. 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 e1.
34. MANTEL I, DELI A, IGLESIAS K, AMBRESIN A. Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:697-704.
35. MANTEL I, NIDERPRIM SA, GIANNIOU C *et al.* Reducing the clinical burden of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration using an individually planned regimen. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:1192-1196.
36. BRECHNER RJ, ROSENFELD PJ, BABISH JD *et al.* Pharmacotherapy for neovascular age-related macular degeneration: an analysis of the 100% 2008 medicare fee-for-service part B claims file. *Am J Ophthalmol*, 2011;151:887-895 e1.
37. YU CQ, TA CN. Prevention and treatment of injection-related endophthalmitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014;252:1027-31.
38. DURAND ML. Endophthalmitis. *Clin Microbiol Infect*, 2013;19:227-234.
39. MOSHFEGHI AA, ROSENFELD PJ, FLYNN HW, JR *et al.* Endophthalmitis after intravitreal vascular [corrected] endothelial growth factor antagonists: a six-year experience at a university referral center. *Retina*, 2012;31:662-668.
40. COCHEREAU I, KOROBELNIK JF, ROBERT PY *et al.* Antibioprophylaxie en chirurgie ophtalmologique. À propos des recommandations de l'AFSSAPS. *J Fr Ophtalmol*, 2011;34:428-430.
41. COHEN S, GRENET T, DE LAHAYE-MAZZA C *et al.* Volume 7, Chapt 12 : Les anti-VEGF. In : Cohen S, Gaudric A, editors. Retine. Paris : Lavoisier, 2012. p. 109-127.
42. BHATT SS, STEPIEN KE, JOSHI K. Prophylactic antibiotic use after intravitreal injection: effect on endophthalmitis rate. *Retina*, 2011;31:2032-2036.
43. BHAVSAR AR, GOOGE JM, JR. *et al.* Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injection when topical antibiotics are not required: the diabetic retinopathy clinical research network laser-ranibizumab-triamcinolone clinical trials. *Arch Ophthalmol*, 2009;127:1581-1583.
44. BHAVSAR AR, SANDLER DR. Eliminating antibiotic prophylaxis for intravitreal injections: a consecutive series of 18,839 injections by a single surgeon. *Retina*, 2014.
45. CHEUNG CS, WONG AW, LUI A, KERTES PJ *et al.* Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology*, 2012;119:1609-16014.
46. STOREY P, DOLLIN M, PITCHER J *et al.* The role of topical antibiotic prophylaxis to prevent endophthalmitis after intravitreal injection. *Ophthalmology*, 2014;121:283-289.
47. GRUNWALD JE, DANIEL E, HUANG J, YING GS *et al.* Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 2014;121:150-161.
48. TANAKA E, CHAIKITMONGKOL V, BRESSLER SB *et al.* Vision-threatening lesions developing with longer-term follow-up after treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2015;122:153-161.
49. HOLEKAMP N. Development of atrophy in neovascular AMD treated with ranibizumab: results of the Harbor study. In: Macula Society 38<sup>th</sup> Annual Meeting; 2015; Scottsdale, Arizona: The Macula Society, 2015.

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

# Quoi de neuf en rétine ?



→ **Coordination : J. BENESTY**  
 → **Coauteurs : S. TICK, S. MREJEN, I. AUDDO, P.-O. BARALE**  
 CHNO des Quinze-Vingts, PARIS.

## Mise au point sur l'œdème maculaire diabétique

→ **S. MREJEN**

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la principale cause de malvoyance chez les sujets diabétiques, et atteint 21 millions de patients dans le monde. Cependant, récemment, de nouvelles perspectives thérapeutiques nous permettent d'espérer une amélioration de la vision et de la qualité de vie de nos patients atteints. Pendant longtemps, le seul traitement de l'OMD était le laser qui permettait de prévenir des aggravations du niveau d'acuité visuelle mais pas vraiment d'améliorer significativement la vision. Les injections intravitréennes d'anti-VEGF ont démontré

leur supériorité pour préserver et améliorer la vision dans l'OMD par rapport au traitement par laser.

Depuis janvier 2011 et pendant 3 ans, le ranibizumab était la seule molécule à avoir l'AMM en intravitréen dans le traitement de l'OMD. Depuis quelques mois, deux autres molécules, l'aflibercept et l'implant de dexaméthasone, ont également l'AMM dans le traitement de l'OMD en France. Nous présentons un résumé des nouveautés thérapeutiques dans le traitement de l'OMD.

**La prise en charge de l'OMD commence et s'accompagne toujours de l'équilibre des paramètres systémiques métaboliques, en particulier la glycémie, l'hypertension artérielle et le bilan lipidique.**

### 1. Nouveau RCP du ranibizumab

Le premier traitement intravitréen à avoir reçu l'AMM dans l'OMD était le traitement par injections intravitréennes de ranibizumab (Lucentis). L'AMM européenne du ranibizumab date de janvier 2011 et le remboursement en France de juillet 2012.

L'indication est dans l'OMD atteignant la région centrale avec une baisse de vision significative. L'indication était basée sur l'acuité visuelle et non sur des critères anatomiques sur l'OCT.

Le ranibizumab a obtenu un nouveau résumé des caractéristiques du produit (RCP) en septembre 2014, qui permet une approche thérapeutique plus personnalisée et plus souple basée sur des critères fonctionnels et/ou anatomiques,

sans nécessité d'un suivi mensuel strict pour tous les patients, avec une possible approche en *treat and extend*.

### 2. Suivi à long terme des traitements par ranibizumab

L'extension de l'étude RESTORE de phase III a inclus 240 patients (79 % des 303 patients qui avaient complété RESTORE) [1]. Dans la phase d'extension, tous les patients initialement traités la première année par ranibizumab seul – laser seul ou traitement combiné – ont reçu du ranibizumab en PRN individualisé basé sur l'acuité visuelle. Il y avait possibilité de traitement additionnel par laser en PRN pendant la phase d'extension en PRN selon les recommandations de l'ETDRS. À 3 ans, les gains visuels obtenus la première année dans les deux groupes traités par ranibizumab (en moyenne + 7 lettres) ont été maintenus en diminuant le nombre d'injections [1]. Les patients initialement traités par laser seul ont obtenu un gain visuel de + 6 lettres à 3 ans après le *switch* pour ranibizumab. Cela signifie que, même si l'on commence par un traitement par laser seul la première année, il y a une possibilité d'améliorer l'acuité visuelle dans un second temps en passant aux injections intravitréennes de ranibizumab. Le nombre d'injections de ranibizumab était de 7,4 la première année, 3,9 la deuxième année et 2,9 la troisième année. 19 à 25 % des patients n'ont reçu aucune injection pendant la phase d'extension, et 76 à 91 % des patients n'ont pas reçu de laser additionnel. Par ailleurs, la taille de la zone avasculaire centrale est restée inchan-

gée [1]. Ces bons résultats visuels dans l'étude RESTORE étaient permis au prix d'un suivi mensuel et d'injections répétées, au moins la première année.

### 3. Possibilité d'espacer le suivi

L'étude RETAIN a montré la non infériorité d'un traitement par ranibizumab en *treat and extend* (T&E) versus PRN à 2 ans dans l'OMD. Le régime T&E a permis des gains visuels similaires au régime PRN, avec 40 % de visites de suivi en moins à 2 ans (12,5 visites versus 20,5 visites), et 70 % des patients traités par T&E ont eu un intervalle de suivi supérieur ou égal à 2 mois après la phase d'induction par trois injections mensuelles. Dans l'OMD, l'intervalle de suivi peut être espacé de 1 mois à chaque fois et pas de 2 semaines comme dans la DMLA.

### 4. Les autres anti-VEGF : l'aflibercept et le protocole T du DRRCR.net

Le protocole T (DRRCR.net) a comparé l'efficacité et la tolérance des trois molécules d'anti-VEGF dans l'OMD [2]. Dans cette étude, 660 patients ont été randomisés.

Les résultats de cette étude à 1 an ont montré que les trois molécules amélioraient la vision de 13,3 lettres pour l'aflibercept, 9,7 pour le bevacizumab et 11,2 pour le ranibizumab. Cette différence n'était pas cliniquement significative pour l'ensemble de la cohorte [2]. Cependant, pour le groupe de patients avec une acuité visuelle initiale inférieure ou égale à 20/50 (ou 4/10), l'aflibercept a montré une supériorité visuelle significative (+ 18,9 lettres versus 11,8 pour le bevacizumab et 14,2 pour le ranibizumab) [2]. Il est important de noter que cette étude américaine utilise le dosage du ranibizumab qui a été approuvé aux États-Unis, qui est de 0,3 mg et non la dose utilisée en France de 0,5 mg.

Ces résultats ne peuvent donc pas être exactement traduits dans nos pratiques en France. Le profil de tolérance des trois molécules était bon, et aucune différence significative n'a été démontrée entre elles. L'aflibercept a obtenu l'AMM dans l'OMD en août 2014, et le remboursement est attendu pour l'été 2015.

### 5. La place des corticoïdes : l'implant intravitréen de dexaméthasone (Ozurdex)

L'étude MEAD de phase III a évalué l'efficacité et la tolérance à 3 ans de l'implant intravitréen de dexaméthasone sur 1 048 patients atteints d'OMD [3]. C'est une étude randomisée contrôlée avec trois groupes : injections intravitréennes simulées ou sham, injections d'implant dexaméthasone (DEX) 0,7 mg et DEX 0,35 mg. Le critère principal était le pourcentage de patients avec un gain visuel de plus de 15 lettres. Pour l'ensemble de la cohorte, une supériorité significative du gain visuel s'observe jusqu'au 15<sup>e</sup> mois entre les groupes DEX versus sham, mais pas au-delà à cause du développement d'une cataracte secondaire chez les patients injectés DEX. Dans le sous-groupe des patients pseudophaques, la supériorité significative du gain visuel dans les groupes DEX se maintient jusqu'à 3 ans. Le nombre d'injections nécessaires était en moyenne de 4,4 en 3 ans dans le groupe DEX 0,35 mg. Dans cette étude où les injections étaient réalisées tous les 6 mois, les courbes de l'épaisseur rétinienne en dents de scie suggèrent que cet intervalle est plus long que la durée d'efficacité de l'implant DEX. Le profil de tolérance était bon avec seulement 0,3 % de trabéculotomie dans le groupe DEX 0,35 mg [3]. L'implant Ozurdex 0,35 mg a l'AMM en France depuis septembre 2014, et peut être indiqué en première intention en particulier chez les patients qui ne peuvent ou ne veulent pas se déplacer souvent, aux risques élevés ou antécédents

récents d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde, anxieux à l'idée d'injections intravitréennes répétées, et chez les pseudophaques. En cas de glaucome évolué, chez le sujet aphaque ou avec un implant artisan ou avec une iridectomie sectorielle de grande taille, l'implant Ozurdex n'est pas recommandé.

### 6. Comparaison de l'implant de dexaméthasone et du bevacizumab

L'étude BEVORDEX est un essai clinique prospectif randomisé multicentrique comparant le bevacizumab (42 yeux traités par Avastin en PRN) et l'implant de dexaméthasone (46 yeux traités par Ozurdex, intervalle fixe de 4 mois) dans l'OMD [4]. Les bénéfices visuels obtenus à 1 an n'étaient pas inférieurs dans le groupe Ozurdex par rapport à l'Avastin, avec un nombre d'injections significativement inférieur (2,7 vs 8,6) [4]. Les deux groupes étaient comparables en termes d'acuité visuelle finale avec une amélioration anatomique supérieure dans le groupe Ozurdex [4].

### 7. Place du laser dans l'OMD

Le laser a toujours une place dans le traitement de l'OMD focal ou à prédominance focale quand les microanévrismes responsables de l'OMD sont situés à plus de 750 microns du centre de la fovéa et en l'absence de baisse d'acuité visuelle significative. En cas de baisse d'acuité visuelle significative, le laser peut être un complément intéressant aux traitements par injections intravitréennes d'anti-VEGF ou de dexaméthasone, en particulier pour traiter des microanévrismes à distance du centre de la fovéa responsables d'une composante focale de l'OMD concomitante ou résiduelle.

### 8. Conclusion

Depuis 2014, trois molécules ont l'AMM en France pour le traitement de l'OMD



**centervue**  
www.centervue.com

SFO 2015  
Retrouvez nous à Paris !  
Stand T07 - Hall Ternes



**EDC LAMY**  
Eye Diagnostic & care

Confortez vos diagnostic et suivi d'atteinte rétinienne avec  
les solutions d'imagerie confocale de CenterVue

**eidon**  
True Color Confocal Scanner



AMD - central geographic atrophy



- EIDON, le premier ophtalmoscope confocal True Color
- Images rétiniennes couleur et infra Rouge 60° d'excellente qualité
- Non Mydriatique
- Automatique ou manuel

## Symposium EIDON

Imagerie Confocale de la Rétine  
de l'Infra Rouge à la Couleur

Samedi 9 Mai 2015 - 12h30 à 13h30  
Salle 315 - Niveau 3 - Côté Neuilly

Orateurs :

Prof. Giovanni STAURENGHI  
(Hôpital Univ. Sacco, Milan)  
Dr Marie-Bénédicte ROUGIER  
(Hôpital Pellegrin, Bordeaux)

Modérateur :

Dr Michel PUECH  
(Centre Explore Vision, Paris)



**EDC LAMY**  
Eye Diagnostic & care

www.edc-lamy.com | contact@edc-lamy.com | 09 75 36 44 48

en intravitréen, et ont montré un bon profil de tolérance et une bonne efficacité pour améliorer la vision : le ranibizumab, l'affibercept et l'implant de dexaméthasone. La disponibilité de plusieurs produits nous permet d'individualiser davantage nos stratégies thérapeutiques en fonction des caractéristiques de chaque patient, de ses antécédents personnels généraux et ophtalmologiques ainsi que de ses contraintes personnelles, mais complexifie aussi l'algorithme décisionnel. La stratégie thérapeutique sera discutée et établie en impliquant le patient le plus possible, en lui expliquant les possibilités de traitement et leurs conséquences. La prise en charge ophtalmologique sera d'autant plus efficace qu'elle sera établie en étroite collaboration avec le diabétologue en optimisant l'équilibre des paramètres métaboliques.

### Bibliographie

1. SCHMIDT-ERFURTH U, LANG GE, HOLZ FG *et al.* Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*, 2014;121:1045-1053.
2. DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH N, WELLS JA, GLASSMAN AR *et al.* Affibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*, 2015;372:1193-1203.
3. BOYER DS, YOON YH, BELFORT R JR. *et al.* Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121:1904-1914.
4. GILLIES MC, LIM LL, CAMPAIN A *et al.* A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*, 2014;121:2473-2481.

### Classification des pathologies de l'interface vitréorétiniennes et implications thérapeutiques

→ S. TICK, P-O. BARALE

L'ocriplasmine est un agent à activité protéolytique contre les composants protéiques du corps vitré et de l'interface vitréorétinienne (laminine,

fibronectine et collagène...), et vise à dissoudre la matrice protéique responsable de l'adhérence vitréomaculaire anormale (AVM).

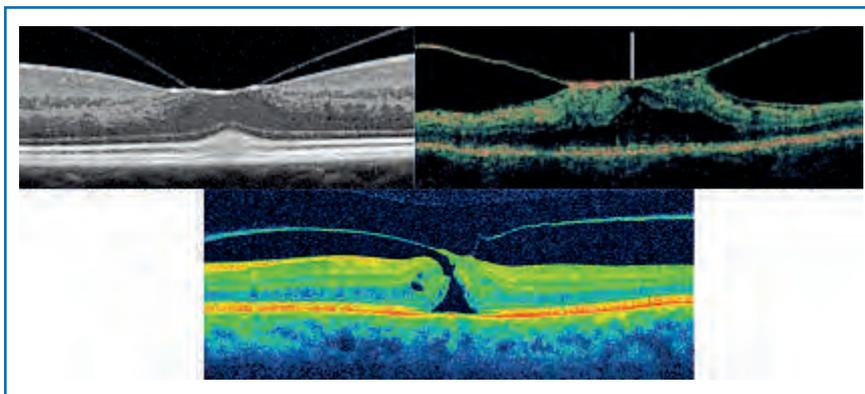
Les études conduisant à l'autorisation de mise sur le marché de l'ocriplasmine (Jetrea) comme agent de vitréolyse enzymatique (AMM européenne délivrée en mai 2013) ont conduit les experts internationaux à redéfinir les notions d'adhérence et de traction vitréomaculaire, permettant ainsi de poser les indications les plus adaptés de la vitréolyse enzymatique. Il a alors été mise au point une nouvelle classification des adhérences vitréomaculaires par l'*International Vitreomacular Traction Study Group* [1].

Cette classification est la suivante :

- Adhérence vitréomaculaire (**fig. 1A**) : décollement incomplet de la hyaloïde postérieure, attache maculaire au sein d'un rayon de 3 millimètres autour de la fovéa avec une surface fovéolaire normale. Cette adhérence peut être focale (< 1 500 microns) ou large (> 1 500 microns).
- Traction vitréomaculaire (**fig. 1B**) : il s'agit de l'association de l'adhérence vitréomaculaire avec une déformation de la surface fovéolaire et des modifications des structures intrarétiniennes.

- Pseudo-trou maculaire, trou lamellaire, trou maculaire de pleine épaisseur (**fig. 1C**). L'indication de l'ocriplasmine actuelle est le traitement de la traction vitréomaculaire isolée symptomatique, ou associée à un trou maculaire de diamètre  $\leq 400$   $\mu\text{m}$ , et dont la symptomatologie n'en nécessite pas d'emblée le recours à une vitrectomie.

Il a en effet été montré dans les essais cliniques de phase III [2] une résolution de la traction vitréomaculaire dans 26,5 % des cas dans les 28 jours après injection intravitréenne d'ocriplasmine, soit une différence très significative avec l'injection de placebo (10,1 % ;  $p < 0,001$ ). À noter que dans ces études pivotales, n'ont pas été exclus les patients présentant une membrane épirétinienne. Les résultats apparaissent meilleurs en cas d'adhérence vitréomaculaire inférieure à 1 500 microns (34,7 %), d'absence de membrane épimaculaire (37,4 %). Par ailleurs, le taux de fermeture des trous maculaires inférieurs à 400 microns était de 40,6 % (10,6 % en cas d'injection placebo). À 6 mois après injection, une vitrectomie a été indiquée chez 17,7 % des patients dans le groupe ocriplasmine contre 26,6 % dans le groupe placebo ( $p = 0,02$ ). Concernant le bénéfice visuel, à 6 mois a été retrouvée une différence statistiquement significative



**FIG. 1 :** Classification des adhérences vitréomaculaires. **1A** (en haut à gauche) : exemple d'adhérence vitréomaculaire ; **1B** (en haut à droite) : syndrome de traction vitréomaculaire ; **1C** (en bas) : trou maculaire.

en faveur de l'ocriplasmine (gain de 2 lignes ou plus d'AV : 23,7 % vs 11,2 % ;  $p < 0,001$ ).

Le recueil des effets secondaires déclarés à travers le monde entre octobre 2012 et avril 2014 a permis d'évaluer dans la pratique clinique la tolérance de la vitréolyse enzymatique. 1436 effets secondaires ont été déclarés dont 440 considérés comme sévères sur 10 770 yeux injectés (d'après Stalmans P. *et al. Euretina*, 2014).

Les deux complications les plus fréquentes sont la baisse d'acuité visuelle aiguë (7,7 % des cas dans les études cliniques dont 83 % de résolution spontanée et 1,7 % dans le cadre du recueil spontané des données) et les phénomènes de dyschromatopsie (de 0,57 % en recueil spontané à 1,7 % dans les études cliniques dont 88 % de résolution spontanée). Les autres effets secondaires recueillis sont les suivants : modifications ERG, subluxation du cristallin ou phacododésie, altération de la ligne ellipsoïde en OCT (0,2 %), apparition de décollement séreux rétinien, déchirure rétinienne, altération du réflexe pupillaire.

Il est important de noter que, lors des études cliniques, l'OCT réalisé était en *time domain* [2]. Depuis, plusieurs études ont mis en évidence une proportion non négligeable d'altération de la ligne ellipsoïde après injection d'ocriplasmine. En effet, Singh a montré en mars 2014, sur 17 patients injectés, la modification de la ligne ellipsoïde en SD-OCT chez la quasi-totalité des patients ayant une réponse à la vitréolyse enzymatique [3]. Ces patients avaient une baisse d'acuité visuelle transitoire avec apparition de fluide sous-rétinien. Cette modification de la ligne ellipsoïde apparaissait en moyenne dans les 5 jours après injection, et le temps moyen nécessaire à la résolution de l'anomalie était de 29,3 jours.

Dans une étude rétrospective [4], le décollement séreux rétinien était présent dans 37 % des cas et persistant chez 30 % de ces derniers à 5 mois après l'injection. Plusieurs séries ont montré que les modifications de la ligne ellipsoïde étaient transitoires [5]. Une des explications possibles à cette altération transitoire est l'effet enzymatique diffus de la protéase sur les photorécepteurs ou l'épithélium pigmentaire. La réduction des fonctions scotopiques plus importante par rapport aux activités photopiques suggère que les photorécepteurs à bâtonnet pourraient être plus sensibles que les photorécepteurs à cône aux effets de l'ocriplasmine. Mais la dyschromatopsie et les anomalies de la vision des contrastes suggèrent par ailleurs que des effets transitoires sur les cônes sont à envisager. Une étude de phase IIIb portant sur les anomalies ERG et micropérimétriques est actuellement en cours. En France, aucune prescription en dehors des essais cliniques n'est pour l'instant possible malgré l'AMM européenne. La demande de remboursement et la possibilité de prescription sont actuellement à l'étude.

### Bibliographie

1. DUKER JS, KAISER PK, BINDER S *et al.* The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion traction, and macular hole. *Ophthalmology*, 2013;120:2611-2619.
2. STALMANS P, BENZ MS, GANDORFER A *et al.* IIVI-TRUST Study Group. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*, 2012;367:606-615.
3. SINGH RP, LI A, BEDI R *et al.* Anatomical and visual outcomes following ocriplasmin treatment for symptomatic vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol*, 2014; 98:356-360.
4. FENG HL, ROTH DB, MODI KK *et al.* Complications of intravitreal ocriplasmin in the treatment of symptomatic vitreomacular adhesion. ARVO Annual Meeting Abstracts, 2014.
5. NUDLEMAN E, RUBY AJ, WOLFE J. Ocriplasmin for vitreomacular adhesion: after-market experience and findings. Proceedings of the ARVO 2014 Annual Meeting.

## Dystrophies rétinienne : une nouvelle indication de l'OCT peropératoire

→ P.-O. BARALE

Depuis fin 2014, des implants rétinien sont posés en France chez des patients présentant une perte de la vision due à une maladie génétique : la rétinopathie pigmentaire. Ce dispositif électronique, placé en avant de la rétine, bénéficie de l'apport de l'OCT peropératoire.

En effet, pendant la vitrectomie, les coupes OCT permettent la visualisation d'une éventuelle membrane et de contrôler la survenue d'un détachement de la hyaloïde postérieure recherché en cours d'intervention.

Il s'agit donc de la première utilisation de l'OCT Zeiss sur microscope Lumera 700 pour une implantation rétinienne Argus II. Lors de la mise en place sur la rétine de la plaque d'électrodes, le bon positionnement est visualisé en direct. Ces éléments importants permettent de mener cette chirurgie complexe de façon sécurisée et reproductible.

Par ailleurs, en 2014, Argus II est devenu le premier appareil médical à bénéficier du programme Forfait Innovation, permettant ainsi à une sélection d'hôpitaux en France d'offrir un "accès précoce" à ce traitement pour les patients souffrant d'une rétinopathie pigmentaire à un stade avancé.

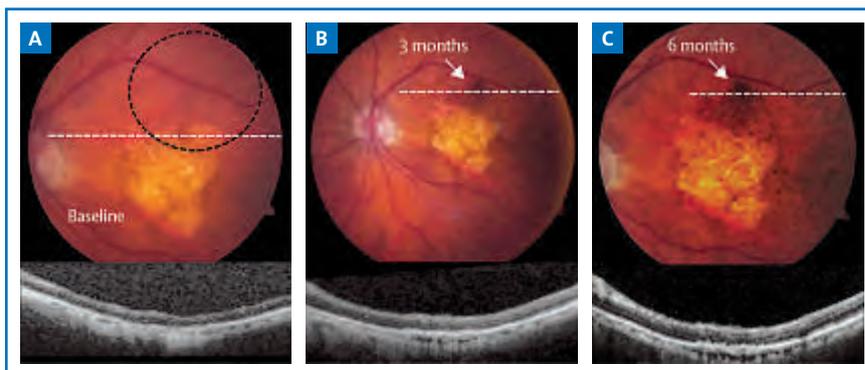
Forfait Innovation fournit un support dédié aux patients ayant reçu l'implant Argus II, finançant les coûts de l'implantation et les frais d'hospitalisation des patients. 36 patients atteints de RP en France peuvent désormais bénéficier de cette technologie déterminante avec cette première étape de remboursement national. Ce Forfait Innovation concerne actuellement trois villes en France : Paris (CHNO des 15/20), Bordeaux et Strasbourg.

## Thérapie cellulaire dans les dystrophies rétiniennes : avancée thérapeutique. Essais en cours

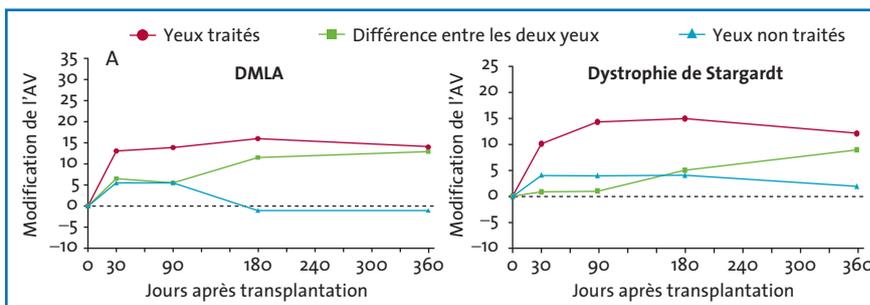
→ S. TICK, I. AUDDO

Pour rappel, les rétinopathies pigmentaires (RP) sont des maladies monogéniques concernant 400 000 patients en Europe. La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), quant à elle, est une pathologie multifactorielle et polygénique. Elle touche plus de 10 millions de patients en Europe, avec une incidence de 60 % à 90 ans.

Dans le cadre des dystrophies rétiniennes, les attentes thérapeutiques sont multiples : la stabilisation fonctionnelle par la neuroprotection pharmacologique et la thérapie cellulaire et la restauration de la fonction visuelle par la vision artificielle, la thérapie génique correctrice ou la thérapie cellulaire régénératrice. Le principe de la thérapie cellulaire est de remplacer les cellules perdues par de nouvelles cellules : des cellules ganglionnaires dans le glaucome, des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et des précurseurs des photorécepteurs dans la DMLA et les autres dystrophies rétiniennes. La source cellulaire [1] est soit la cellule souche embryonnaire (ES), soit la cellule souche pluripotente (iPS). Les cellules de l'épithélium pigmentaire issues de cellules embryonnaires ont été étudiées dans le traitement de la DMLA et de la maladie de Stargardt. Cette étude a été publiée en octobre 2014 [2] dans le *Lancet* par plusieurs équipes américaines. Dans cette étude de phase II, ont été inclus 18 patients (9 atteints de DMLA, 9 autres de dystrophie de Stargardt). Trois différentes doses de cellules de l'épithélium pigmentaire issues de cellules souches embryonnaires (ES) ont été injectées dans l'espace sous-rétinien au niveau d'une zone de transition présélectionnée (située à la jonction



**FIG. 1 :** Greffe sous-rétinienne de cellules de l'épithélium pigmentaire chez un patient atteint de DMLA atrophique. À noter l'apparition de "patch" pigmentés visibles en rétinothographies couleurs au cours des mois suivant la transplantation. En SD-OCT, ces zones pigmentées apparaissent comme des dépôts hyper-réfléctifs en avant de la membrane de Bruch (d'après [2]).



**FIG. 2 :** Variation moyenne de l'acuité visuelle (en nombre de lettres) dans l'année post-transplantation chez les patients atteints de DMLA ( $p = 0,0117$ ) ou de dystrophie de Stargardt (significativité non mesurable).

entre la zone d'atrophie rétinienne et une rétine plus saine rétroéquatoriale) après vitrectomie, chez des patients traités par immunosuppresseurs.

Les complications observées ont été celles dues à la chirurgie elle-même. Aucun événement indésirable sévère n'a été attribué, dans cette étude, aux cellules transplantées (hyperprolifération, tumorigenèse, formation ectopique de tissu ou rejet) [3, 4]. La pigmentation sous-rétinienne a été augmentée chez 13 des 18 patients traités, correspondant à une très probable réussite de la transplantation des cellules de l'EP dérivées des cellules embryonnaires (fig. 1). Bien qu'il s'agisse d'une étude de phase II de sécurité, il a été mesurée une amélioration de plus de 15 lettres en 1 an chez plus de la moitié des patients (fig. 2) traités ; mais ces résultats sont à modérer compte tenu

du design initial de l'étude. L'objectif serait alors d'envisager idéalement un traitement précoce de ces pathologies dégénératives dans le but d'augmenter la probabilité de survie des photorécepteurs et le maintien, voire la restitution, d'une vision centrale.

### Bibliographie

1. LU B, MALCUT C, WANG S *et al.* Long-term safety and function of RPE from human embryonic stem cells in preclinical models of macular degeneration. *Stem Cells*, 2009;21:2125-2135.
2. SCHWARTZ SD, REGILLO CD, LAM BL *et al.* Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet*, 2015;385:509-516.
3. HENTZE H, SOONG PL, WANG ST *et al.* Teratoma formation by human embryonic stem cells: evaluation of essential parameters for future safety studies. *Stem Cell Res*, 2009;2:198-210.
4. SCHWARTZ SD, HUBSCHMAN JP, HEILWELL G *et al.* embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet*, 2012;379:713-720.

## Chirurgie du décollement de rétine

→ J. BENESTY

Concernant la prise en charge des décollements de rétine, plusieurs études récentes mettent en lumière l'évolution des pratiques et des techniques. L'amélioration des instruments de vitrectomie, avec notamment l'augmentation de la vitesse de coupe des vitréotomes, a permis la miniaturisation des instruments et donc des sclérotomies, ce qui permet d'envisager le développement d'une chirurgie ambulatoire pour certains décollements de rétine.

La prise en charge des décollements de rétine par vitrectomie trois voies est devenue très fréquente et lorsque celle-ci se fait dans le cadre d'une procédure ambulatoire, beaucoup de chirurgiens soulignent l'importance du positionnement. Cette question a notamment été soulevée par Shiragami *et al.* [1]. Les auteurs ont en effet remarqué que, dans certains décollements bulleux, différentes études de la littérature rapportent un "slippage" ou glissement de la rétine vers le bas après chirurgie (notamment sur des clichés en autofluorescence) qui peut avoir des conséquences sur la qualité de la vision avec par exemple des diplopies ou des distorsions visuelles. Shiragami *et al.* s'intéressent donc à l'importance du positionnement dans la survenue de cet effet secondaire et ce notamment à la phase très précoce postopératoire. Ils ont montré que le positionnement face vers le sol immédiat en post-chirurgical (immédiatement vs 10 min après la fin de la procédure) permettait de réduire ce glissement de façon statistiquement significative. Cette étude souligne donc l'importance d'un positionnement dans les toutes premières minutes qui suivent la fin d'une vitrectomie pour décollement de rétine bulleux supérieur. Ce strict respect du positionnement doit être pris

en compte dans la prise en charge des décollements de rétine.

Les travaux récents de l'*European Vitreo-Retinal Society* sur le décollement de rétine soulignent, eux, les facteurs d'échec d'une chirurgie primaire de décollement de rétine rhéomatogène d'après l'étude de plus de 7600 cas [2]. Au-delà de la confirmation de certains facteurs connus depuis plusieurs années – tels que la présence d'une hypotonie importante, d'un décollement choroïdien, de prolifération vitréorétinienne, la présence d'une déchirure géante ou le nombre de quadrants décollés – certains facteurs évoqués par plusieurs auteurs ne sont pas retrouvés dans ces travaux. Il s'agit notamment du nombre de déchirures ou du statut cristallinien du patient qui ne semblent pas, d'après l'ERVS, être des facteurs de risque d'échec de prise en charge du décollement de rétine.

Cependant, si on s'intéresse uniquement aux prises en charge des décollements de rétine par voie endoculaire, certains travaux dont ceux du *Pan-American Collaborative Retina Study Group* [3] rapportent des taux plus faibles de succès du traitement chirurgical du décollement de rétine par vitrectomie trois voies pour les patients phaqes que pour les patients pseudo-phaqes.

Ces éléments associés à d'autres comme la survenue fréquente d'une cataracte post-vitrectomie, la plus grande facilité à réaliser une vitrectomie complète sur un œil pseudo-phaque, la plus grande difficulté de réaliser une phacoémulsification sur un œil vitrectomisé, ont conduit plusieurs auteurs à proposer une approche en chirurgie combinée associant la phacoémulsification et la vitrectomie pour prise en charge du décollement de rétine [4]. Sur 30 yeux, Moon *et al.* rapportent un taux de succès de la chirurgie du décollement de rétine de 90 %

avec trois échecs dus respectivement à une pexie insuffisante, la persistance de liquide sous-rétinien et une prolifération vitréorétinienne. Les auteurs estiment ne pas avoir plus de complications avec cette technique (notamment endophtalmie et hypotonie).

Cette attitude n'est cependant pas consensuelle à ce jour et pose différents problèmes dont celui du calcul de la puissance de l'implant sur un œil dont la rétine est décollée. L'étude rétrospective de Rahman *et al.* [5] rapporte, sur 100 patients opérés de décollement de rétine par phacovitrectomie, une erreur moyenne dans le calcul de l'implant de  $-0.34$  dioptries (écart-type 0,89), ce qui est pour eux comparable aux données de la littérature concernant la chirurgie de la cataracte seule. Par ailleurs, les auteurs ne retrouvent pas de différence statistiquement significative entre les groupes avec et sans décollement de maculaire. Les auteurs recommandent cependant pour les décollements *macula-off* l'utilisation combinée pour évaluer la longueur axiale de biométrie optique et d'échographie oculaire.

En parallèle de la miniaturisation des instruments et de l'amélioration de l'efficacité du vitréotome, d'autres propositions sont faites pour faciliter la chirurgie du décollement de rétine par vitrectomie, avec par exemple l'amélioration de certains produits comme le perfluorocarbène liquide utilisé depuis les années 1980.

Parmi les complications de ce type de produit, on peut citer sa persistance dans la cavité vitréorétinienne si le chirurgien ne le retire pas complètement. Il peut alors avoir des effets toxiques sur la rétine et les cellules visuelles. Une bonne visualisation du PFCL en peropératoire est donc essentielle. Une des solutions envisagée pour améliorer cette visualisation est le développement de perfluorocarbène

liquide (PFCL) coloré. Rodrigues *et al.* [6] présentent un PFCL coloré par du bleu anthraquinone à 0,3 g/L qui ne gêne pas la visualisation des déchirures rétinienne, permet la réalisation de l'endolaser, ne colore pas les structures intraoculaires et ne se mélange pas à l'huile de silicone ou au BSS. Ce produit semble donc pouvoir être intéressant pour la prise en charge de certains décollements de rétine. Cependant, cette étude porte sur un nombre limité de patients [9]; l'effet de l'endo-illumination à travers ce colorant n'a pas été évalué par les auteurs, et aucune toxicité à long terme du colorant (par exemple des études électrophysiologiques) n'a été recherchée.

Malgré ces progrès, la chirurgie du décollement de rétine reste parfois associée à des complications. Une récente méta-analyse portant sur les complications de la chirurgie du décollement de rétine par cryoindentation et par vitrectomie met en évidence des différences significatives entre les deux techniques [7]. La vitrectomie est ainsi associée à moins d'hémorragie sous-rétinienne, moins d'hypotonie et de décollement choroïdiens, moins de déchirures iatrogènes, moins de diplopie postopératoire, moins de liquide sous-rétinien résiduel mais plus de cataracte. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée concernant la survenue d'une membrane épirétinienne

ou d'un *macular pucker*, de PVR ou d'œdème maculaire cystoïde.

Enfin, de nombreuses études s'attachent à comprendre les éléments anatomiques corrélés à la limitation de la récupération visuelle après une chirurgie du décollement de rétine. Nous citerons l'étude récente de Okamoto *et al.* [8] qui présente des éléments intéressants. Sur 106 yeux ayant présenté un décollement de rétine opéré avec succès, 45 présentent une aniséiconie. De manière plus surprenante, sur les 57 yeux qui avaient présenté un décollement de rétine *macula-on*, 15 présentent une aniséiconie (dont 12 une macropsie). Les aniséiconies des décollements de rétine *macula-off* étaient essentiellement des micropsies (83 %). L'étude en SD-OCT de ces patients a révélé que l'examen des yeux présentant une micropsie retrouvait essentiellement du liquide sous-rétinien des anomalies de la ligne IS/OS ou un œdème maculaire cystoïde, alors que les yeux présentant une macropsie avaient plutôt une membrane épirétinienne.

### Bibliographie

1. SHIRAGAMI C, FUKUDA K, YAMAJI H *et al.* A method to decrease the frequency of unintentional slippage after vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. *Retina* Phila Pa, 2015;35:758-763.
2. ADELMAN RA, PARNES AJ, MICHALEWSKA Z *et al.* European Vitreo-Retinal Society (EVRS) Retinal Detachment Study Group. Clinical variables associated with failure of retinal detachment repair: the European vitreo-retinal society retinal detachment study report number 4. *Ophthalmology*, 2014;121:1715-1719.
3. CAIADO RR, MAGALHÃES O, BADARÓ E *et al.* Effect of lens status in the surgical success of 23-gauge primary vitrectomy for the management of rhegmatogenous retinal detachment: the Pan American Collaborative Retina Study (PACORES) group results. *Retina* Phila Pa, 2015;35:326-333.
4. MOON H, SOHN HJ, LEE DY *et al.* Combined 23-gauge sutureless vitrectomy and clear corneal phacoemulsification for rhegmatogenous retinal detachment repair. *Int J Ophthalmol*, 2015;8:122-127.
5. RAHMAN R, BONG CX, STEPHENSON J. Accuracy of intraocular lens power estimation in eyes having phacovitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. *Retina* Phila Pa, 2014;34:1415-1420.
6. RODRIGUES EB, SHIROMA H, PENHA FM *et al.* Development and initial experience with a colored perfluorocarbon liquid for intraocular tamponade in vitreoretinal surgery. *Retina* Phila Pa, 2014;34:1103-1111.
7. Lv Z, Li Y, Wu Y *et al.* Surgical complications of primary rhegmatogenous retinal detachment: a meta-analysis. *PLoS ONE*, 2015;10:e0116493.
8. OKAMOTO F, SUGIURA Y, OKAMOTO Y *et al.* Aniseikonia and Foveal Microstructure after Retinal Detachment Surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 18 July 2014;

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

# Quoi de neuf en pathologie cornéenne ?



→ P. FOURNIÉ

Centre de Référence national du Kératocône, Hôpital Purpan, TOULOUSE.

**P**as de nouvelle couche cornéenne cette année mais des compléments d'information...

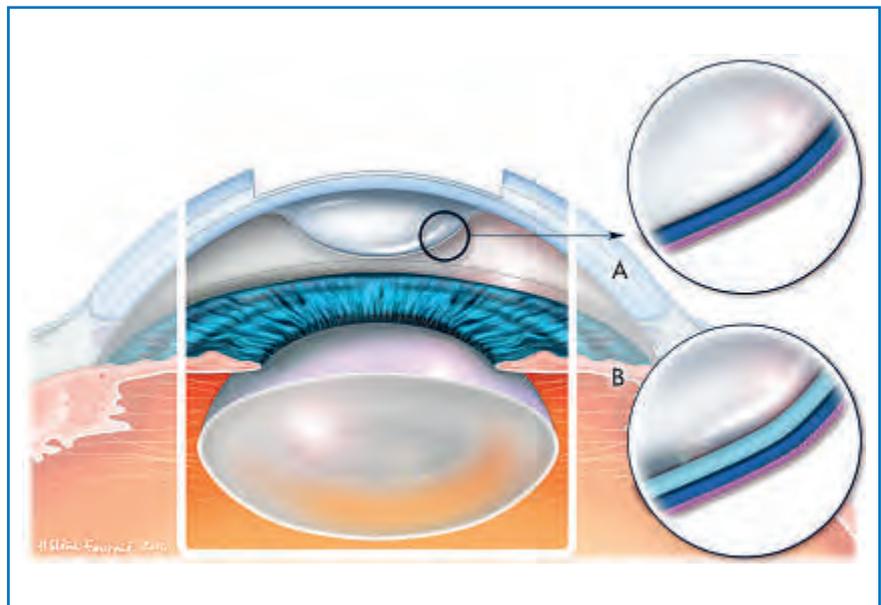
La publication l'an dernier [1] d'une nouvelle couche cornéenne a soulevé des questions dans la communauté scientifique quant à sa présence dès la naissance et chez l'animal. Dua rapporte la présence de cette couche prédescemétique sur l'analyse microscopique d'une cornée d'un enfant de 1 an ainsi que sa présence chez un jeune greffé de 9 ans pour kératocône (non publiés). Cette couche serait inconstamment présente chez l'animal : présente dans la cornée du cheval, pas dans celle du porc notamment. Dua rapporte également une continuité ultrastructurale de cette couche prédescemétique avec le trabéculum, sans pour l'instant d'applications ou de corrélations cliniques

avec les atteintes glaucomateuses notamment [2].

Parmi les deux implications chirurgicales principales de cette couche prédescemétique, sa présence autorise la réalisation d'une chirurgie combinée de cataracte au cours d'une greffe lamellaire antérieure profonde si elle est présente (**fig. 1**) [3]. Cette éventualité est cependant rare car les greffes lamellaires profondes sont souvent réalisées chez le jeune. En présence d'une cataracte cependant, il peut également être souhaitable de l'opérer dans un deuxième temps, à distance de la greffe, pour conserver l'opportunité de corriger l'erreur sphéro-cylindrique résiduelle post-greffe par l'implan-

tation pseudophaque. La deuxième implication chirurgicale est la greffe endothéliale pure DMEK pour laquelle un plan de clivage prédescemétique et non pas descemétique permettrait d'épaissir le greffon et possiblement de faciliter sa manipulation [4].

Les deux limites sont l'absence de certitude d'obtenir un plan de clivage prédescemétique avec le risque de rupture lors de la préparation du greffon, et le diamètre du greffon obtenu qui pourrait être réduit en raison de la non extension de ce clivage jusqu'à la périphérie cornéenne. Effectivement, le clivage prédescemétique, comme décrit dans la publication initiale [1], ne s'étend pas spontanément au-delà de 8-8,5 mm.



**FIG. 1 :** Greffe lamellaire antérieure profonde par la technique de la "big bubble". **Dans le cas A**, le clivage descemétique rend la couche postérieure résiduelle très fragile. **Dans le cas B**, le clivage prédescemétique renforce la résistance de la couche postérieure résiduelle. Une chirurgie combinée de cataracte est alors possible. Dans les encadrés : couche violette = endothélium ; couche bleue foncée = membrane de Descemet ; couche bleue claire = couche prédescemétique de Dua.

# CORNÉE

## Du nouveau dans les dystrophies de cornée

La classification internationale des dystrophies cornéennes (*International classification of the corneal dystrophies* [IC3D]) a publié, 6 ans après, une mise à jour de la classification de 2008 [5]. La différence majeure est nosologique en rompant avec la traditionnelle classification des dystrophies par couche en raison de l'atteinte souvent étendue à plus d'une couche de certaines dystrophies.

Ainsi, les dystrophies de Reis-Bücklers et de Thiel-Behnke n'atteignent pas que la couche de Bowman mais aussi le stroma antérieur. Les dystrophies liées au gène TGFβ1 (*Transforming growth factor, beta-induced*) concernent plusieurs couches. Le gène TGFβ1 (ou βIG-H3) est à l'origine de la production de la protéine TGFβ1 (ou kératoépithéline) dont les nombreuses mutations se caractérisent par différentes dystrophies intéressant différentes couches, et à potentiel de récurrence après traitement par greffe notamment. D'autres dystrophies atteignent également différentes couches; ainsi, la dystrophie cornéenne maculaire intéresse le stroma mais également l'endothélium. La dystrophie de Schnyder peut intéresser l'épithélium, le stroma et l'endothélium. De cette classification disparaît ainsi l'atteinte différenciée de la couche de Bowman et de la membrane de Descemet.

La nouvelle classification se différencie donc de la traditionnelle en étant plus proche de la réalité de l'atteinte des différentes couches cornéennes. Les dystrophies sont maintenant classées en dystrophies épithéliales et sous-épithéliales, dystrophies épithéliostromales liées au gène TGFβ1, dystrophies stromales et dystrophies endothéliales (**tableau I**). Cette classification est accessible en ligne avec une iconographie riche sur le lien [www.corneasociety.org](http://www.corneasociety.org)

### Dystrophies épithéliales et sous-épithéliales

- Dystrophie de la membrane basale épithéliale.
- Érosions cornéennes récidivantes dystrophiques.
- Dystrophie cornéenne sous-épithéliale mucineuse.
- Dystrophie cornéenne de Meesmann.
- Dystrophie cornéenne épithéliale de Lisch.
- Dystrophie cornéenne gélatineuse en goutte.

### Dystrophies épithéliostromales liées au gène TGFβ1

- Dystrophie cornéenne de Reis-Bücklers.
- Dystrophie cornéenne de Thiel-Behnke.
- Dystrophie cornéenne grillagée type 1 – variantes (III, IIIA, I/IIIA, IV).
- Dystrophie cornéenne granulaire de type 1.
- Dystrophie cornéenne granulaire de type 2.

### Dystrophies stromales

- Dystrophie cornéenne maculaire.
- Dystrophie cornéenne de Schnyder.
- Dystrophie cornéenne stromale congénitale.
- Dystrophie cornéenne de Fleck.
- Dystrophie cornéenne amorphe postérieure.
- Dystrophie cornéenne nuageuse centrale de François.
- Dystrophie cornéenne prédescémétique.

### Dystrophies endothéliales

- Dystrophie cornéenne endothéliale de Fuchs.
- Dystrophie cornéenne postérieure polymorphe.
- Dystrophie endothéliale congénitale héréditaire.
- Dystrophie cornéenne endothéliale liée à l'X.

TABLEAU I : Classification des dystrophies selon l'IC3D v2 [5].

## Prise en charge des érosions cornéennes récidivantes

La prise en charge de première intention des érosions cornéennes récidivantes comprend des mesures conservatrices par lubrifiants, tétracyclines *per os* et lentille thérapeutique. En cas d'échec, différentes mesures chirurgicales peuvent être pratiquées : débridement mécanique, polissage de la couche de Bowman au polisseur diamant, micro-ponctions stromales antérieures à l'aiguille ou au laser YAG ou photokératectomie thérapeutique (PTK). Dua rapportait, en 2006, une technique de délamination à l'alcool [6]. Une revue Cochrane de 2012, faisant la synthèse des thérapeutiques à disposition dans les érosions cornéennes récidivantes, établissait la nécessité d'une étude randomisée PTK *versus* alcool pour conclure à l'efficacité de cette

technique [7]. Chan apporte un début de réponse en publiant, dans une étude préliminaire randomisée, l'absence de différence entre PTK et délamination à l'alcool [8].

La disparition des symptômes était retrouvée dans 65 % des yeux après alcool contre 63 % après PTK. L'intervention consiste à appliquer sous topique de l'éthanol dilué à 20 %, dans un marqueur de zone optique, pendant 30 à 40 secondes puis à éponger l'alcool à l'éponge chirurgicale et à rincer (**fig. 2**). L'effet bénéfique viendrait de la mise à nue de la couche de Bowman avec ablation de débris de collagène sur lesquels l'amarrage des hémidesmosomes serait précaire et instable (**fig. 3**). La délamination à l'alcool aurait pour avantage, en plus de son coût, par rapport à la PTK, d'induire moins de risque de *haze* et de *shift* hypermétropique. Comme avec

la PTK, le taux de récurrence est possible entre 20 et 40 % des cas.

### Une nouvelle classe thérapeutique dans l'approche des ulcères cornéens chroniques : la thérapie matricielle

Les agents régénératifs (*ReGeneraTing Agents* [RGTA]) sont une nouvelle classe thérapeutique dans le traitement des ulcères cornéens torpides résistants aux traitements habituels (fig. 4). Il s'agit d'analogues de sulfate d'héparane (Cacicol®) qui forme une

matrice créant un environnement favorable à la repousse épithéliale. La posologie est d'une goutte tous les 2 à 3 jours. Une instillation plus rapprochée peut avoir l'effet inverse à celui recherché, à l'image d'un échafaudage qui, s'il est trop haut, risque de tomber et d'embarquer avec lui la matrice cicatricielle.

### Quoi de neuf dans le kératocône ?

(EurokératoCône III – EuCornea, Londres). La 3<sup>e</sup> édition de l'EurokératoCône s'est déroulée en septembre à

Londres, hébergée par EuCornea, couvrant l'actualité du kératocône.

L'évolution du *crosslinking* du collagène cornéen se fait dans deux directions pour raccourcir la procédure ou améliorer la douleur postopératoire et réduire les réactions cicatricielles inflammatoires. Des études animales expérimentales *ex vivo* [9] montrent sur des cornées de porc une réduction de l'effet du *crosslinking* en raccourcissant la durée d'irradiation des UVA tout en augmentant leur intensité (fig. 5). La technique Epi-on par iontophorèse, qui consiste à faire pénétrer la riboflavine dans la cornée par un

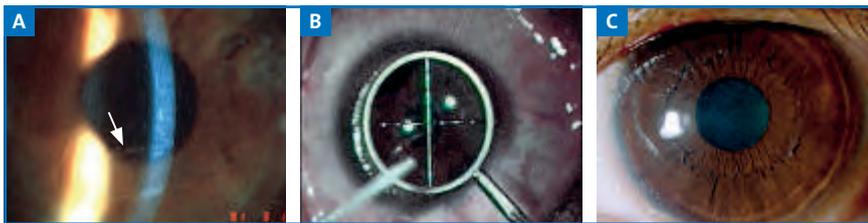


FIG. 2 : Microkystes (flèche) d'érosions cornéennes récidivantes (A). Application d'éthanol 20 % dans un marqueur de zone optique (B), appuyé fermement contre la cornée de façon à éviter les fuites d'alcool sur le limbe avec cicatrization postopératoire de bonne qualité (C).

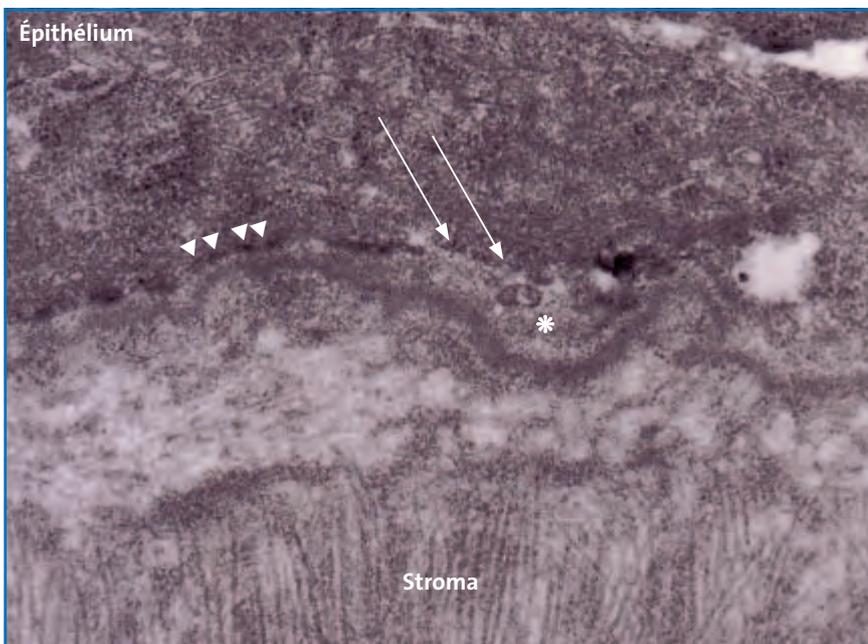


FIG. 3 : Microscopie électronique d'hémidesmosomes normaux (têtes de flèche) et anormaux (flèches) amarrés sur une zone épaissie de débris collagéniques (astérisque).

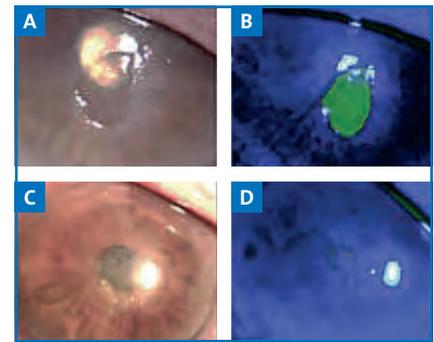


FIG. 4 : Ulcère neurotrophique torpide (A et B) après 1 mois de traitement par agents régénératifs (C et D).

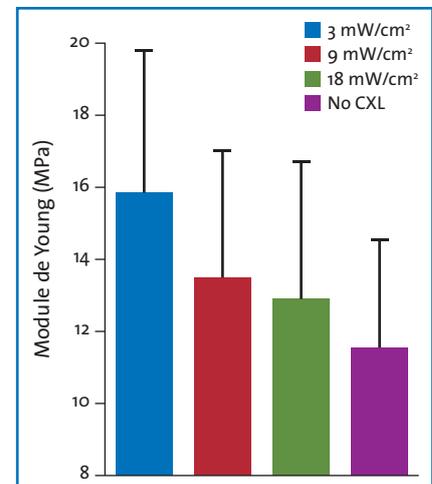
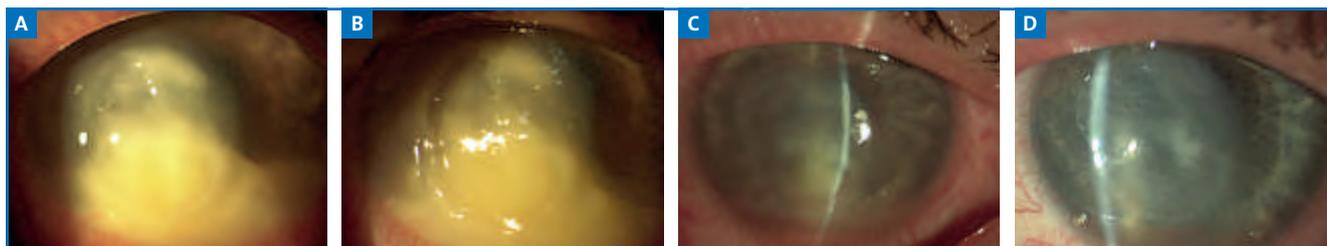


FIG. 5 : Réduction du module d'élasticité de Young de cornées porcines traitées par *crosslinking ex vivo* en fonction de l'intensité des UVA délivrés (d'après Hammer *et al.* [9]).

# CORNÉE

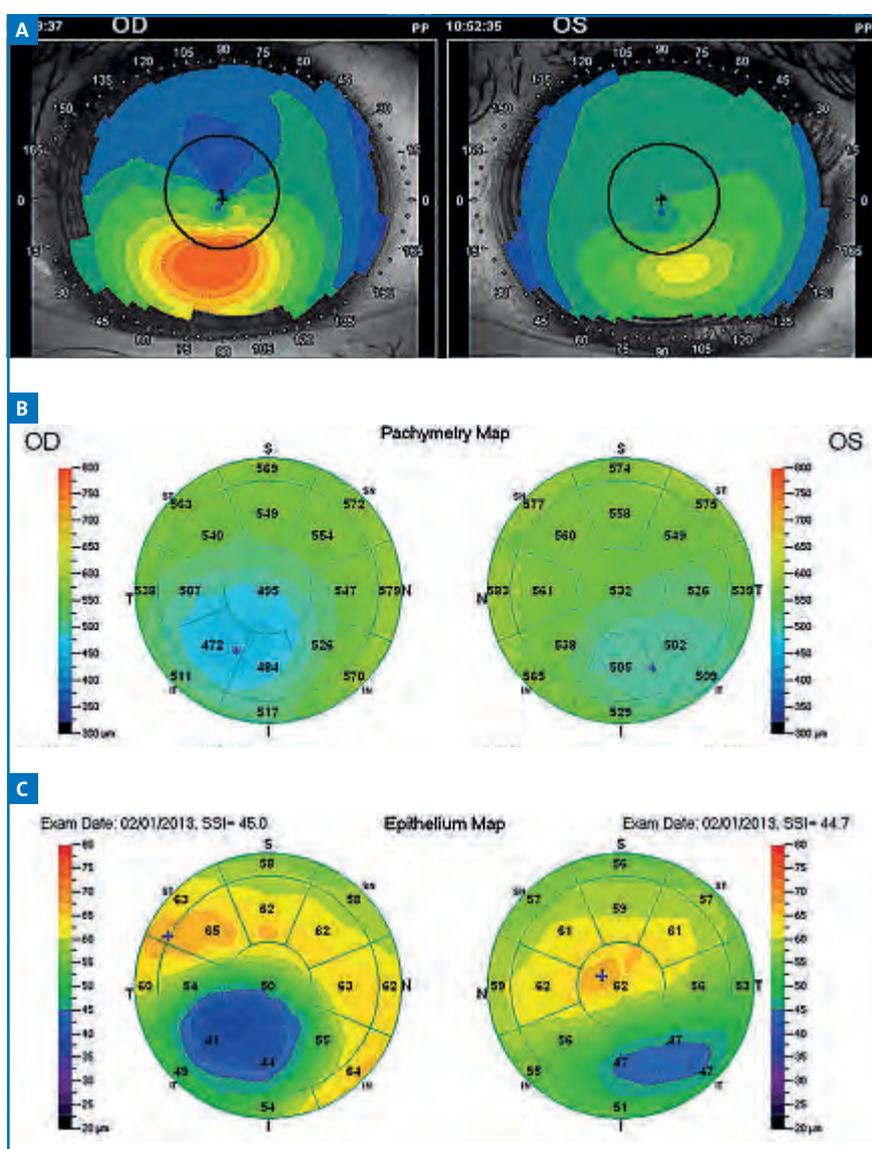


**FIG. 6 :** Coinfection *Pseudomonas aeruginosa* + *Candida*, résistante aux traitements anti-infectieux (A), 1 semaine (B), 3 semaines (C), 2 mois (D) après *crosslinking*. Une augmentation transitoire post-*crosslinking* de l'hypopyon est classique par nécrose des agents infectieux et réaction inflammatoire.

fin courant électrique, montre expérimentalement chez le lapin une augmentation de la rigidité cornéenne et une plus grande résistance mécanique à la digestion enzymatique, identique à la technique de référence [10].

Toutes ces évolutions, en évaluation, doivent encore faire la preuve de leur efficacité clinique sur le long terme par rapport à la technique de référence Epi-off 3 mW/cm<sup>2</sup> pendant 30 minutes qui reste aujourd'hui encore la seule à avoir fait la preuve d'une certaine efficacité. Un paramètre à prendre en compte dans le couple riboflavine/UVA est l'oxygénation tissulaire. L'oxygène cornéen pourrait être trop vite consommé dans les techniques accélérées avec une durée trop courte pour assurer son réapprovisionnement. Les techniques Epi-on se focalisent sur la diffusion transépithéliale de la riboflavine, moins sur la diffusion de l'oxygène qui pourrait également limiter l'efficacité du *crosslinking*.

Le *crosslinking* du collagène cornéen exerce un effet antimicrobien ainsi qu'un effet protecteur contre la digestion enzymatique en limitant la diffusion enzymatique (fig. 6). Le terme de PACK-CXL (*PhotoActivated Chromophore for infectious Keratitis-CXL*) a été avancé par certains. Ce PACK-CXL qui est un *crosslinking* standard dans un contexte infectieux a montré, en combinaison avec un traitement anti-infectieux classique (antibiotiques ou antifongiques notamment), une diminution des complications



**FIG. 7 :** Concordance entre le sommet du cône (A), l'amincissement du stroma cornéen (B) et l'amincissement épithélial (C). L'intérêt pour le dépistage est surtout dans les formes suspectes ou frustes comme ici pour l'œil gauche (OS) pour lequel l'amincissement épithélial (en bleu, en bas, à droite) est plus parlant que le bombement topographique cornéen (en jaune, en haut, à droite) (photographies : Georges Baikoff).

par rapport aux patients n'en ayant pas bénéficié dans des infections sévères nécrotiques avec fonte cornéenne [11]. Sur 40 patients, 3 patients sur 20 dans le groupe sans PACK-CXL ont perforé avec une récurrence infectieuse contre aucun dans le groupe PACK.

Le *crosslinking* était réalisé dans les 2 premiers jours de la prise en charge du patient. Il n'est pas ressorti de raccourcissement de la durée de cicatrisation ni de meilleure acuité visuelle finale. Deux études cliniques randomisées sont en cours. L'une s'intéresse au bénéfice possible du *crosslinking* dans les infections cornéennes de première intention, l'autre compare le traitement anti-infectieux classique au *crosslinking* utilisé seul dans le traitement de kératites infectieuses.

Le CXL Plus combine un *crosslinking* "modifié" à des techniques réfractives pour améliorer la qualité de vision dans le kératocône par photoablation topoguidée, ou pour prévenir ectasie ou régression post-Lasik dans les indications réfractives hors kératocône.

Dans le kératocône, les principales questions résident dans la prédictibilité de la photoablation et dans la stabilité à long terme de ces cornées. En chirurgie réfractive, le Lasik Xtra est controversé en raison de la faible incidence de l'ectasie post-Lasik qui nécessiterait d'immenses cohortes pour faire sa preuve. Le *crosslinking* n'étant pas une procédure réfractivement neutre,

se pose la question également de l'incidence du *crosslinking* sur la prédictibilité réfractive. Ce *crosslinking*, même modifié, est-il aussi efficace et quel est son effet sur une cornée saine ? Il n'est en effet pas exceptionnel d'observer, après *crosslinking* dans le kératocône, des modifications kératométriques significatives.

Ces techniques de CXL Plus – difficiles à évaluer – si elles sont utilisées, doivent l'être "avec prudence et sous surveillance".

Enfin, l'intérêt d'un dépistage du kératocône débutant infraclinique sur carte pachymétrique épithéliale est légitime, car l'effet masque de l'épithélium pour essayer de conserver un dioptre cornéen antérieur le plus régulier possible pourrait retarder le diagnostic topographique classique. L'épithélium s'épaissit sur les zones plates de stroma et, inversement, s'amincit sur les zones bombées d'ectasie cornéenne. Peu d'OCT dispose de ce module pachymétrique épithélial (**fig. 7**).

## Bibliographie

1. DUA HS, FARAJ LA, SAID DG *et al.* Human corneal anatomy redefined. A novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*, 2013;120:1778-1785.
2. DUA HS, FARAJ LA, BRANCH MJ *et al.* The collagen matrix of the human trabecular meshwork is an extension of the novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Br J Ophthalmol*, 2014;98:691-697.
3. ZAKI AA, ELALFY MS, SAID DG *et al.* Deep anterior lamellar keratoplasty-triple procedure: a useful clinical application of the pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Eye (Lond)*, 2014 Oct 31.
4. AGARWAL A, DUA HS, NARANG P *et al.* Pre-Descemet's endothelial keratoplasty (PDEK). *Br J Ophthalmol*, 2014;98:1181-1185.
5. WEISS JS, MÖLLER HU, ALDAVE AJ *et al.* IC3D classification of corneal dystrophies-Edition 2. *Cornea*, 2015;34:117-159.
6. DUA HS, LAGNADO R, RAJ D *et al.* Alcohol delamination of the corneal epithelium: an alternative in the management of recurrent corneal erosions. *Ophthalmology*, 2006;113:404-411.
7. WATSON SL, LEE MH, BARKER NH. Interventions for recurrent corneal erosions. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 Sep 12;9:CD001861.
8. CHAN E, JHANJI V, CONSTANTINOU M *et al.* A randomized controlled trial of alcohol delamination and phototherapeutic keratectomy for the treatment of recurrent corneal erosion syndrome. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:166-171.
9. HAMMER A, RICHZO O, ARBA MOSQUERA S *et al.* Corneal biomechanical properties at different corneal cross-linking (CXL) irradiances. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;55:2881-2884.
10. CASSAGNE M, LAURENT C, RODRIGUES M *et al.* Iontophoresis transcorneal delivery technique for transepithelial corneal collagen crosslinking with riboflavin in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014 Mar 18.
11. SAID DG, ELALFY MS, GATZIOUFAS Z *et al.* Collagen cross-linking with photoactivated riboflavin (PACK-CXL) for the treatment of advanced infectious keratitis with corneal melting. *Ophthalmology*, 2014;121:1377-1382.

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

Découvrez  
les 2 innovations 2015  
d'Ophtalmic Contactologie



*au 121<sup>ème</sup> Congrès de la  
Société Française d'Ophtalmologie*

.....

Du 09 au 12 mai 2015  
au Palais des Congrès de Paris

**Stand N°T 17**

TECHNICITÉ • EXPERTISE  
RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT • PERFORMANCE

.....

## L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

# Quoi de neuf en contactologie ?



→ M. DELFOUR-MALECAZE  
Clinique Saint-Jean Languedoc,  
TOULOUSE.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux prescriptions mondiales en 2014. Ensuite, nous verrons les nouveautés en lentilles hybrides multifocales.

## Quelles ont été les prescriptions en 2014 ?

Philip Morgan, comme chaque année depuis 14 ans, collecte les prescriptions à travers le monde [1]. Au fil des ans, de plus en plus de pays y participent. En 2014, les prescripteurs de 32 pays ont rempli le formulaire, dès réception, avec leurs 10 premiers patients lentilles.

### 1. Les porteurs

Les femmes représentent 69 % des prescriptions mondiales. C'est également le pourcentage retrouvé en

France, chiffre qui est constant chaque année (fig. 1).

Cependant, il existe des variations à travers le monde : en Chine et en Malaisie, elles sont plus nombreuses avec respectivement 80 et 77 % des prescriptions. Un seul pays fait exception : l'Espagne avec 48 %

L'âge moyen des porteurs est de 32 ans. En Chine, ils sont plus jeunes (27,4 ans) et en Allemagne plus âgés (39,5 ans). La plupart sont déjà porteurs de lentilles ; les nouvelles adaptations ne représentent que 32 % des prescriptions.

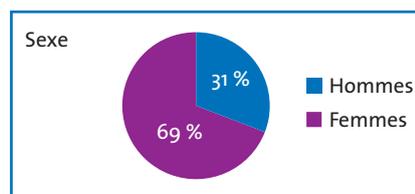


FIG. 1.

### 2. Quelles lentilles ?

>>> Les lentilles rigides représentent 7 % des prescriptions mondiales. Seuls

5 pays adaptent 20 % ou plus de lentilles rigides : l'Argentine, l'Autriche, la France, les Pays-Bas et la Slovénie.

- **L'orthokératologie** dans le monde ne représente que 1 % des prescriptions. En France, c'est 2 %. Les Pays-Bas sont *leaders* en orthokératologie avec 10 % des prescriptions, et cela peut s'expliquer par le haut niveau d'éducation contactologique en lentilles rigides et la présence de fabricants.

- **Les verres scléraux** ne présentent que 0,1 % des prescriptions mondiales, avec une augmentation de 15 % depuis 2013.

### >>> Lentilles souples

- **Les lentilles en silicone hydrogel** sont les plus prescrites. Il existe de très grandes variations à travers le monde : la Bulgarie et la France sont à plus de 80 %, tandis que Taïwan et le Népal sont à moins de 10 % (fig. 2).

- **Le port continu** est très peu prescrit, sauf deux exceptions : la Norvège et la Lituanie.

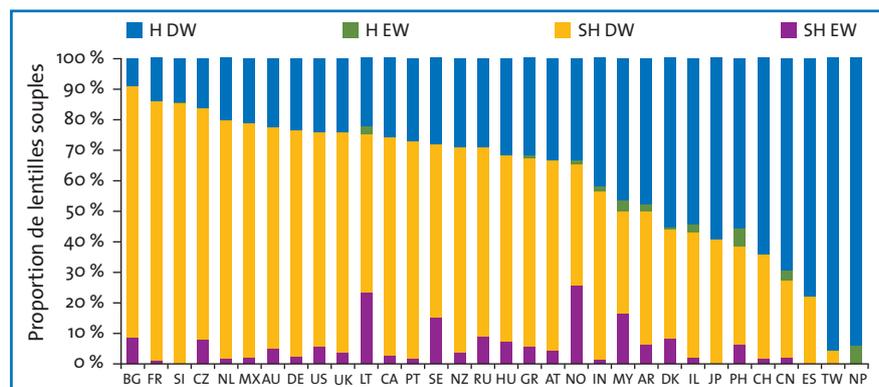


FIG. 2.

# CONTACTOLOGIE

● **Les jetables journalières** représentent 22 % des prescriptions mondiales. Elles sont particulièrement appréciées en Europe du Nord, au Japon, à Taïwan et en Australie. Cinq pays prescrivent plus de 60 % en silicone hydrogel : Autriche, République tchèque, France, Slovénie et États-Unis.

## Toujours plus de possibilités en presbytie

Le segment le plus innovant en contactologie c'est la presbytie. Pour nos patients presbytes, de nouvelles possibilités chaque année nous sont offertes, que ce soit en lentilles souples avec tous les types de renouvellement (journalier, 15 jours ou mensuel), en lentilles rigides, mais également en lentilles hybrides ou en verres scléreaux. Nous allons nous intéresser aux lentilles hybrides.

>>> Aux États-Unis, le laboratoire SynergEyes a développé des lentilles hybrides multifocales depuis 2008. La première était la SynergEyes Multifocal, puis en 2011 la Duette Multifocal. En 2014, la dernière version est la Duette Progressive (fig. 3). Le laboratoire a fait évoluer au fil des ans les designs et la perméabilité à l'oxygène des lentilles.

● La partie rigide a un diamètre de 8,5 mm ; elle est asphérique avec les 3 mm centraux en vision de près (VP). Le DK de la partie rigide est de 130.

● La jupe est en silicone hydrogel avec un DK de 84.

● Le diamètre total de la lentille est de 14,50 mm (fig. 4).

● Elle a trois additions: +1, +1.75, +2.50.

>>> En France, en 2015, apparaît une innovation 100 % française : c'est l'EyeBrid Silicone Multifocal.

Le principe optique est une vision simultanée asymétrique, c'est-à-dire

l'œil préféré de loin à la vision de loin centrale (*distance*) et l'autre œil la vision de près centrale (*near*) (fig. 5).

Les paramètres sont identiques à l'EyeBrid silicone :

– la zone rigide centrale est de 8,50 mm ; le Dk de 100. Les additions de +1 à +3.00 ;

– la zone souple de diamètre 14,90 en première intention ; le Dk est de 50. Le renouvellement est trimestriel, en port journalier.

La règle d'adaptation pour la première lentille d'essai prendre :

- le diamètre standard,
- la jupe standard (0),
- le Ro = K (rayon le plus plat).



FIG. 3.

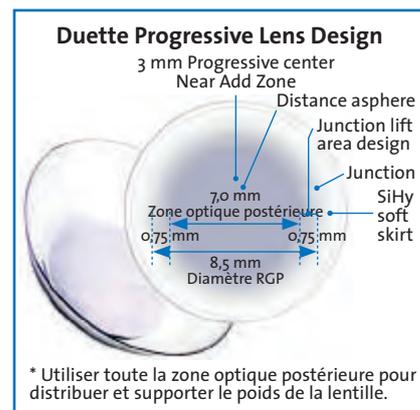


FIG. 4.

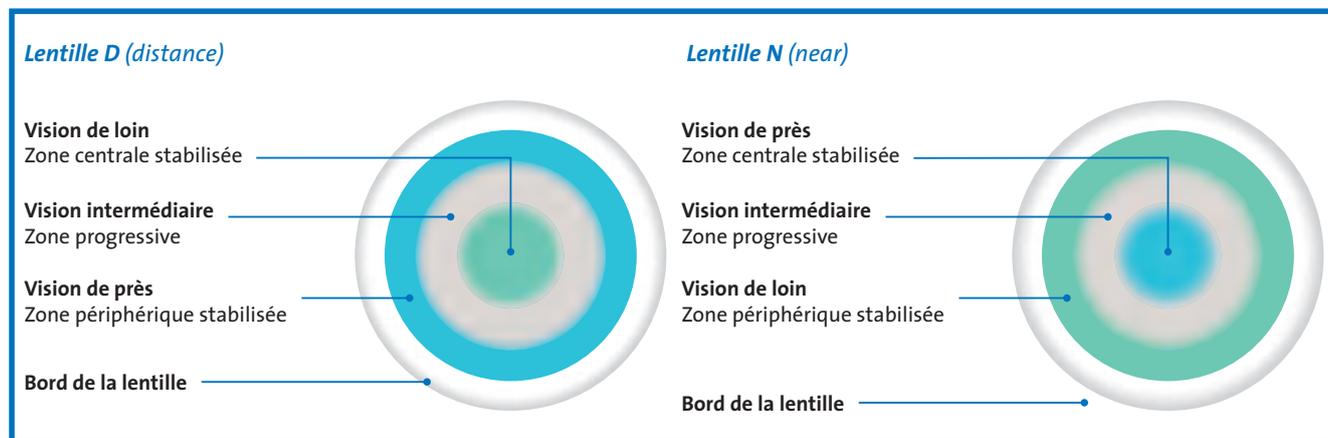


FIG. 5.

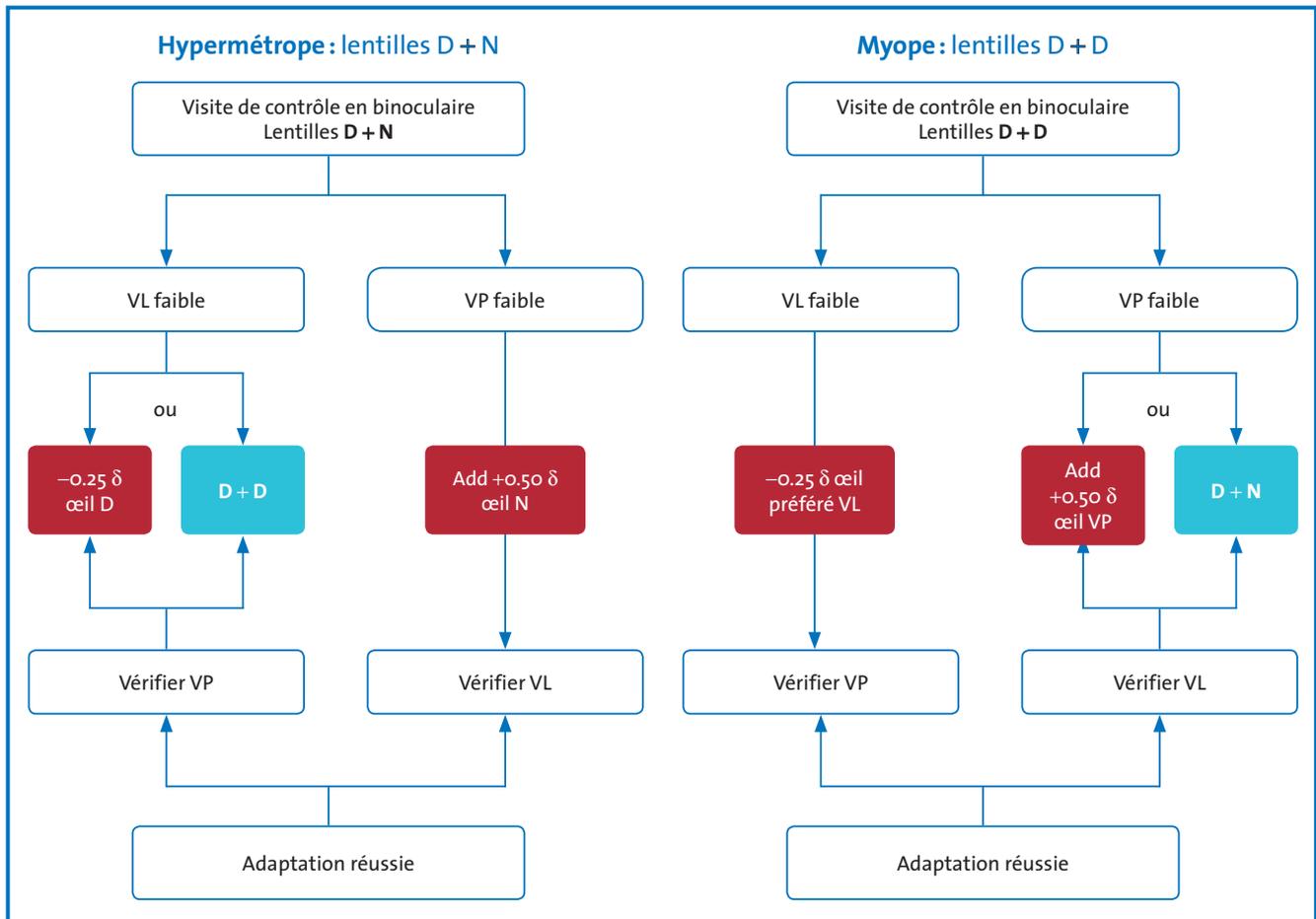


FIG. 6.

Il faut :

- rechercher la puissance de loin la plus convexe par la méthode du brouillard,
- rechercher l'œil préféré de loin,
- rechercher l'addition.

Choisir la géométrie de la lentille (D ou N) en fonction de l'amétropie (**tableau I**).

Comme pour toutes les lentilles de presbytie, une optimisation peut être nécessaire (**fig. 6**).

	Œil dominant VL ( <i>distance</i> )	Œil non dominant VL ( <i>near</i> )
Hypermétrope	D	N
Myope	D	D

TABLEAU I.

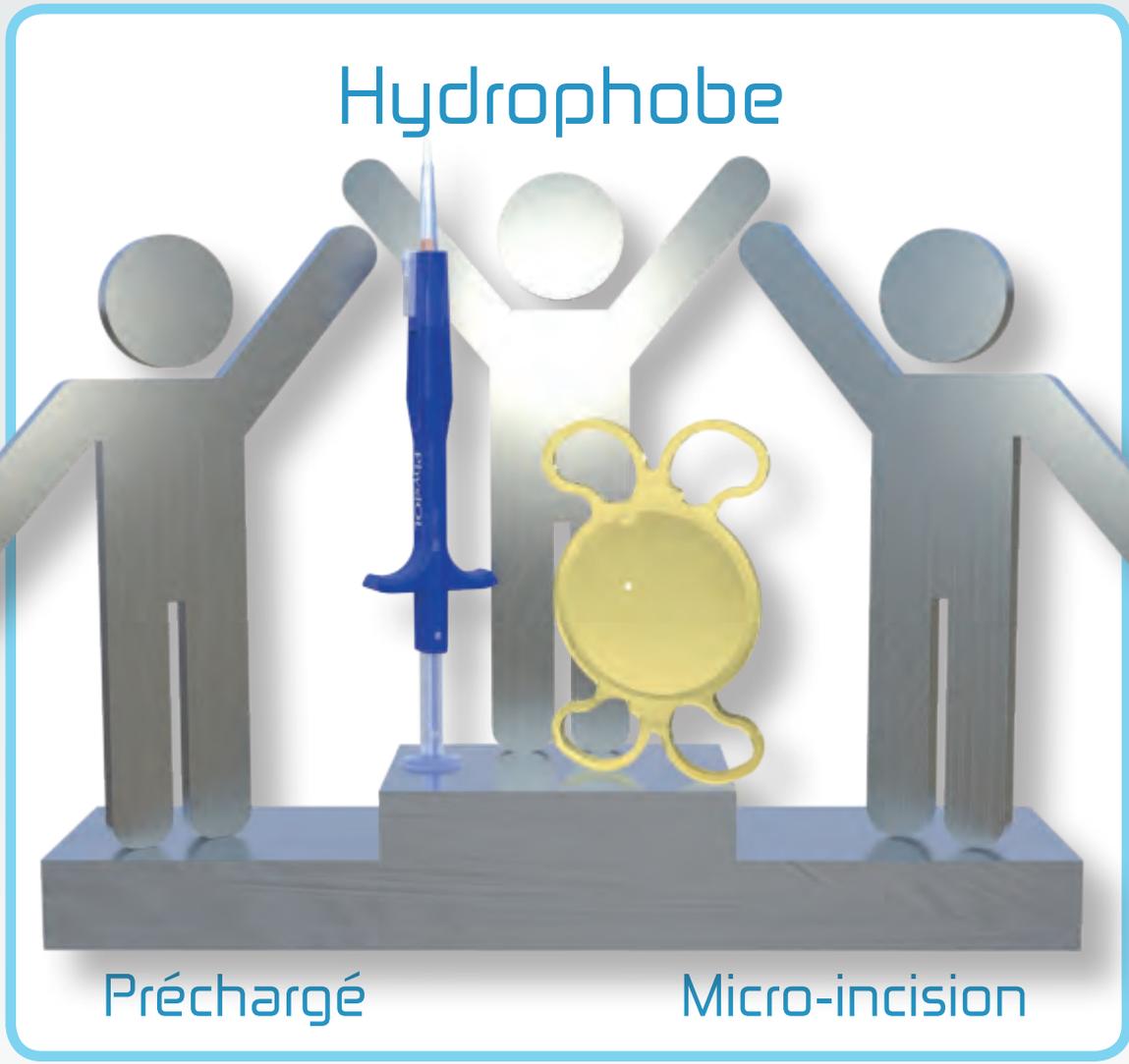
### Bibliographie

1. MORGAN PB. International Contact Lens Prescribing in 2014. *Contact Lens Spectrum*, jan 2015.
2. WATANABE RK. Three New Multifocal lens options. *Contact Lens Spectrum*, jan 2014.
3. BENNETT ES. How to choose and best utilize the available soft and GP multifocal lens options. *Contact Lens Spectrum*, jan 2014.

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

A voir  
SFO stand  
P10

# MicroPure 123



PhysIOL®

## L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

# Quoi de neuf en cataracte ?



→ T. AMZALLAG  
Institut ophtalmique  
Nord de France, SOMAIN.

**L**es derniers mètres qui séparent encore la précision réfractive après chirurgie du cristallin de celle de la chirurgie cornéenne sont bien difficiles à franchir.

Si l'on regarde le chemin parcouru depuis l'introduction de l'interférométrie pour la mesure de la longueur axiale et des formules de calcul les plus récentes, il est très significatif.

Si l'on regarde maintenant ce qu'il sera nécessaire de faire pour prédire efficacement la puissance et la position réelle de l'implant dans l'œil après l'intervention, il est tout aussi significatif. En 2014, des avancées ont eu lieu, et le challenge du laser femtoseconde dans la chirurgie du cristallin pousse à une réflexion plus rapide, car ce qui était des variables jusqu'alors (incisions et surtout capsulorhexis) le sont moins aujourd'hui.

La correction de l'astigmatisme est en passe de devenir la référence, aidée en cela par les systèmes d'injection d'images dans le microscope opératoire (de type CALLISTO ou VERION) et une meilleure prise en compte de la face postérieure de la cornée. Reste à définir les valeurs seuils d'utilisation de ce type d'implant.

Ces systèmes d'injection d'images (et d'informations de manière plus globale) devraient légitimement s'imposer dans les prochaines années, car ils améliorent notre chirurgie dans de nombreux domaines (reconnaissance du patient, incisions, rhexis, centrage, axes...). Quant à la correction de la presbytie, malgré l'arrivée de quelques nouveaux concepts et une très forte demande, elle demeure minoritaire en chirurgie du cristallin. Une meilleure sélection des patients, une bonne connaissance des implants disponibles et une meilleure gestion des rares insatisfaits constituent aujourd'hui la meilleure réponse.

Le congrès annuel de la SAFIR 2015 se déroulera cette année les samedi 9 et dimanche 10 mai prochains, dans la salle Bordeaux, au Palais des Congrès à Paris (porte Maillot).

Il présentera de manière plus complète et interactive les dernières innovations en chirurgie réfractive qu'elle soit cornéenne, plaque ou cristallinienne ainsi qu'en chirurgie cornéenne. Les inscriptions se font sur <http://www.safir.org>; elles sont gratuites pour les étudiants membres.



## Précision réfractive

Rappelons que, actuellement, entre 25 et 37 % des opérés de cataracte ont une réfraction postopératoire  $> \pm 0.50D$  de la cible et 5 à 7 %  $> \pm 1D$  (ou erreurs importantes) avec les meilleures méthodes de mesure et de calcul disponibles. Du chemin reste donc à parcourir.

L'introduction de l'interférométrie pour les mesures longueurs axiales (LA) a permis de multiplier par 10 leur précision par rapport aux mesures ultrasoniques. Dès lors, le principal facteur limitant pour l'amélioration de prédiction de la puissance de la lentille intraoculaire (LIO), et donc de la précision réfractive postopératoire, est le calcul de la position effective de la lentille dans l'œil (*Effective Lens Position* [ELP]). Si la formule utilisée est une formule *thin lens* (lentille fine, comme celles que nous utilisons), l'ELP n'est pas, par définition, la position physique de la LIO dans l'œil, car ces formules *thin lens* ne tiennent pas compte de l'épaisseur et de la configuration optique du cristallin. Cependant, d'autres facteurs, tels que les erreurs éventuelles dans le calcul de la puissance réelle de la cornée, peuvent entraîner des écarts entre ELP et la profondeur de chambre antérieure (*Anterior Chamber Depth* [ACD]).

T. Olsen [1] propose un nouveau concept appelé la constante C pour l'estimation de l'ELP, basé sur les mesures préopératoires de la position et de l'épaisseur du cristallin. Contrairement aux études précédentes dans lesquelles l'ELP était une variable rétrocalculée, cette étude

# CATARACTE

est basée sur des mesures réelles de la position postopératoire de la LIO.

L'objectif de son étude est d'évaluer la précision de la constante C pour le calcul de la puissance d'implant assisté par *ray tracing*. Le calcul de la puissance a été réalisé avec l'aide de la formule Olsen en utilisant la constante C et comparé aux formules Haigis, Hoffer Q, Holladay 1 et SRK/T. 2 043 cas dans deux centres ont été étudiés. Par rapport à la formule SRK/T (plus performante), la formule Olsen a montré une amélioration de 15 % et 14 % pour l'erreur moyenne absolue (*Mean Absolute Error* [MAE]), 39 % et 85 % de réduction du nombre d'erreurs importantes ( $> 1,0D$ ) dans les deux séries, respectivement ( $p < 0,0001$ ). Cette constante C, qui tient compte des mesures effectives de la position et de l'épaisseur du cristallin du patient, est un concept logique et prometteur pour améliorer la précision réfractive.

Il faudra cependant que les implants soient dessinés spécifiquement pour en tirer parti et rester stable dans la position calculée avant l'intervention, en l'occurrence la moitié de l'épaisseur cristallinienne préopératoire (fig. 1). Il faut se rappeler que le sac capsulaire est

une structure "vivante", et que sa cicatrisation (devenir des cellules épithéliales résiduelles E et A) n'est pas neutre sur la position finale des implants.

Un autre facteur pouvant influencer la position de la LIO dans l'œil est son dessin, et il est commun de considérer que les implants monoblocs non angulés sont plus stables et présentent moins de *shift* (déplacement antéro-postérieur) postopératoire donc moins de variations réfractives par rapport aux implants 3 pièces à angulation postérieure plus anciens. Plusieurs études ont démontré leur moindre déplacement antéro-postérieur postopératoire. Il faut rappeler qu'un déplacement antéro-postérieur de  $\pm 0,5$  mm entraîne une amétropie de  $\pm 1,00D$ .

Cependant Savini [2] retrouve le contraire en comparant des implants Acrysof monoblocs à des AcrySof 3 pièces (Alcon) à angulation postérieure. L'étude évalue 110 yeux équipés d'implants 3 pièces et 84 yeux d'implants monoblocs. En utilisant les formules Haigis, Hoffer Q, Holladay 1 et SRK/T, l'erreur absolue médiane et moyenne (différence entre la réfraction calculée et la réfraction mesurée en postopératoire) était inférieure pour la LIO 3 pièces. L'erreur allait de 0.15D (Haigis et Holladay 1) et 0.19D (SRK/T) pour la LIO 3 pièces, et de 0.23D (Haigis) et 0.30D (SRK/T) pour le monobloc. Avec toutes les formules, une plus forte proportion de LIO 3 pièces étaient à  $\pm 0,25D$  et  $\pm 0,50D$  de la réfraction cible. Son hypothèse est que le dessin 3 pièces résisterait mieux à la contraction du sac, et rendrait donc la position de la LIO plus prédictible. Il faut cependant signaler que les erreurs moyennes absolues (MAE) ainsi que la proportion erreurs à  $\pm 0,25D$  et  $\pm 0,50D$  de cette étude sont nettement inférieures dans les deux groupes aux valeurs des études de référence. Par ailleurs, les implants 3 pièces nécessitent des incisions plus grandes, générant un

astigmatisme chirurgicalement induit supérieur, ce qui va à l'encontre de la précision réfractive.

## Correction de l'astigmatisme préopératoire

La correction de l'astigmatisme cornéen préopératoire est de nouveau la star de 2014. Le nombre d'implants posé est en hausse significative, le nombre d'opérateurs concernés également. Les valeurs d'astigmatismes corrigées décroissent à mesure que la technique est mieux maîtrisée. Il est donc logique de s'intéresser à des paramètres plus fins susceptibles d'améliorer, là encore, la précision du résultat. L'amélioration des systèmes d'injection d'images peropératoires constitue un apport majeur dans ce domaine. Les valeurs préopératoires corrigées devraient se stabiliser aux alentours de  $\geq 1D$  et moins pour la multifocalité

Quelles sont actuellement les freins résiduels à l'utilisation plus extensive d'implant toriques ?

- La difficulté de certaines mesures kératométriques peu reproductibles et qu'il faut répéter et comparer : elles sont peu fréquentes.
- La nécessité de réaliser une topographie et son interprétation : tous les chirurgiens ne la pratiquent pas systématiquement même si elle est vivement recommandée.
- L'obligation d'utiliser des calculateurs sur Internet et de recopier les données du patient : tous les sites s'améliorent, et la saisie est plus rapide.
- La commande spécifique d'implants toriques qui n'est pas directe (souvent en double par sécurité) et la gestion des stocks. Des erreurs de transcription sont possibles et des protocoles de contrôles sont obligatoires.
- Le marquage cornéen préopératoire, surtout si le patient n'est pas coopérant ou le marqueur trop épais. En pratique il est très rapide et fiable.

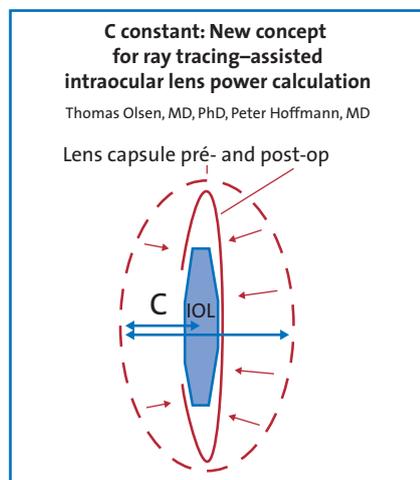


FIG. 1 : Évaluation préopératoire de la position postopératoire de l'implant selon Olsen.

- L'alignement peropératoire de la LIO, surtout si celle-ci tourne trop ou pas assez.
- Le surcoût pour le patient qui varie de plus en plus d'une compagnie à l'autre, mais le plus souvent est bien accepté s'il est bien expliqué.

La plupart de ces écueils sont rapidement surmontés grâce à l'expérience et du fait du bénéfice significatif de l'implantation torique pour le patient et le chirurgien. Peut-on priver les patients d'une telle possibilité en 2015, au moins pour les astigmatismes > 1,25D ?

### Les systèmes d'injection d'images

Les systèmes d'injection d'images sont en passe d'envahir nos blocs opératoires comme ils envahissent déjà le reste de notre vie. Ils lèvent un certain nombre des freins à l'implantation torique mais permettent de faire bien d'autres choses. Nous avons l'opportunité d'utiliser les deux systèmes existants et performants : VERION Image Guided System (Alcon) et CALLISTO markerless (Zeiss). Leur apport à notre chirurgie et à nos résultats est incontestable.

Le transfert des données biométriques préopératoires du patient vers le bloc opératoire (biométrie, kératométrie et image de référence) se fait par clé USB pour le moment, mais se fera plus tard par réseau. Ces systèmes permettent :

- de visualiser les données préopératoires du patient ;
- d'obtenir les résultats des calculs sans recopiage des données, réduisant le risque d'erreur ;
- de reconnaître le patient, ce qui accroît la sécurité ;
- d'aider à la réalisation d'un capsulorhexis calibré grâce à un ou deux cercles de diamètres réglables. Le diamètre, la forme, la position sont pré-déterminés ;

- de positionner précisément l'incision principale et l'incision de service en précisant leur taille ;
- d'aider à la réalisation d'incisions cornéennes relaxantes ;
- d'aider au centrage des implants dont les multifocaux ;
- d'aider à l'alignement des implants toriques et multifocaux toriques par la projection de trois lignes parallèles sur l'axe calculé ou choix, sans marquage cornéen préopératoire. Les graduations sont extrêmement précises, et s'alignent sur les deux marques de l'implant ;
- d'enregistrer des vidéos ou de prendre des photos ;
- de faciliter la formation des internes et des jeunes chirurgiens en les guidant pour certaines étapes.

Il ne manque sur ces deux systèmes que la possibilité de commander les

implants en ligne, permettant un gain de temps et de sécurité supplémentaire.

### VERION Image Guided System (système de guidage par l'image VERION)

**1. En consultation, l'unité de référence VERION comprend un module de mesure et un planificateur (fig. 2)**

Le module de mesure de l'unité de référence VERION :

- acquiert une image de référence diagnostique en haute résolution de l'œil du patient ;
- mesure la kératométrie, la position et le diamètre du limbe, le blanc à blanc, la position de l'apex cornéen, l'excentricité de l'axe visuel, la pupillométrie ;



FIG. 2 : Unité de référence VERION.

# CATARACTE

– détecte automatiquement les caractéristiques des vaisseaux scléraux, du limbe, de la pupille et de l'iris.

Le planificateur de l'unité de référence VERION permet une planification de la chirurgie :

- les données de longueur axiale peuvent être directement importées du biomètre Lenstar ou recopiées du biomètre IOLMaster (Zeiss) ou autres ;
- les calculs des puissances des LIO utilisent des formules avancées multiples avec sélection de l'implant et de la puissance sphérique et cylindrique ;
- les principales formules de calcul sont disponibles sur VERION : Holladay 2, Holladay 1, Hoffer Q, Haigis, SRK/T et Holladay R ;
- la gestion de l'astigmatisme préopératoire est assurée grâce à la détermination de la position optimale des incisions cornéennes, le positionnement des incisions relaxantes, la puissance adaptée des implants toriques, la prédiction de l'astigmatisme induit par la chirurgie.

Il permet également une analyse rétrospective des résultats destinée à optimiser les calculs pour chaque chirurgien.

## 2. Au bloc opératoire

Le marqueur numérique VERION est le seul à pouvoir être utilisé sur le laser femtoseconde LenSx (Alcon). Grâce au marqueur numérique L, les incisions sont automatiquement positionnées après reconnaissance.

Il peut être adapté sur la plupart des microscopes comme module externe avec écran de contrôle séparé (marqueur numérique M) bien que mieux intégré au microscope LuxOR (Alcon). Le système d'injection d'images MID aide à positionner toutes les incisions, à calibrer le capsulorhexis (fig. 3), à centrer les LIO et positionner les implant toriques très précisément. Les données sont importées actuellement par clé USB.

Enfin, le système VERION Image Guided System peut être synchronisé avec le phacoémulsificateur CENTURION, permettant une connexion et un contrôle directement à l'aide de la pédale sans fil du phacoémulsificateur. Les injections sont intercalées entre chaque étape au fil de l'intervention.

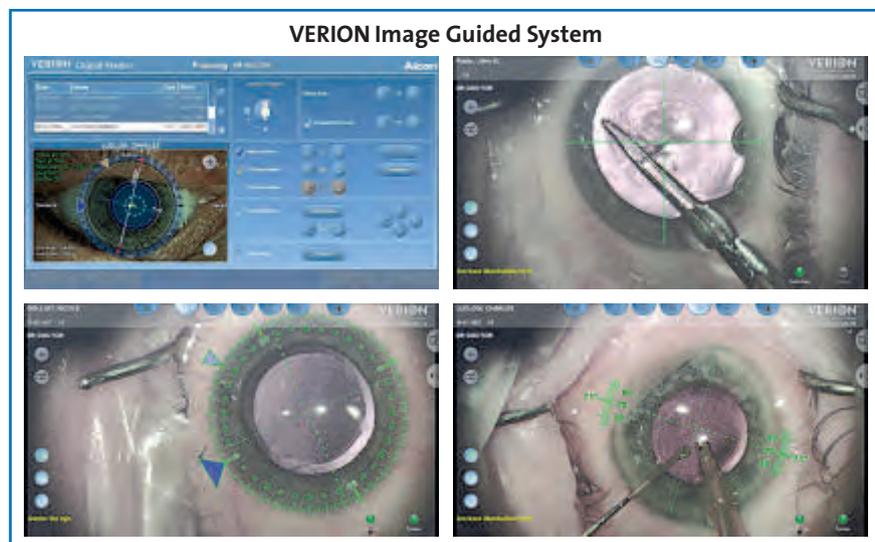


FIG. 3 : VERION Image Guided System : acquisition des données, guidage du capsulorhexis, positionnement des incisions, axe d'implant torique.

## CALLISTO markerless, Zeiss

Beaucoup d'innovation sur le système CALLISTO en 2015 qui en font un système intégré performant et convivial. Ce système inclut plusieurs composants :

>>> En consultation, le IOLMaster 500 équipé du système ORI (fig. 4) (Option Reference Image) : facile et très rapide à utiliser, il présente une interface conviviale et ergonomique. Il comprend énormément de formules de calcul (dont les formules après chirurgie réfractive cornéenne type Haigis L) ainsi que les constantes optimisées ULIB, rendant plus précises les prédictions réfractives. L'upgrade ORI (green light pour l'image de référence) permet d'acquérir dans le même temps l'image de référence pour l'injection d'image. Cette acquisition est facile, rapide, fiable et reproductible. Le taux d'échec est extrêmement faible, y compris chez des patients peu coopérants. Les principaux avantages



FIG. 4 : IOLMaster 500 équipé du système ORI (Option Reference Image).

de ce système sont sa rapidité et le fait que toutes les fonctions préopératoires sont intégrées (kératométrie, longueur axiale, calcul des LIO toriques image de référence).

>>> Au bloc opératoire, le CALLISTO eye équipé du *software* 3.5 avec *markerless* est une solution vidéo équipée d'un moniteur 22" HD, d'un enregistreur photo/vidéo HD et d'un disque dur de stock 500 Go. Il permet des enregistrements avec *overlay* pour l'analyse des paramètres machine. C'est un assistant opératoire qui permet :

- le *management* du planning opératoire;
- la visualisation des données patients;
- des fonctions d'assistance peropératoire (rhéxis, incisions limbiques relaxantes, alignements des implants toriques, etc.) (*fig. 5*).

>>> Les microscopes sont équipés de modules d'injection d'images IDIS (*Integrated Data Injection System*) qui concerne le LUMERA 700 ou EDIS (*External Data Injection System*) qui peut s'adapter à différents microscopes. Ces modules d'injections d'image IDIS ou EDIS incluent :

- un système vidéo HD polychrome totalement paramétrable (couleurs, informations injectées);
- commandable avec le pédalier du microscope ou manuellement sur l'écran du CALLISTO eye;
- générant peu de pertes lumineuses (10 %);
- intégré (pas de calibration nécessaire, alignement réalisé en usine).

L'injection d'image (intégré IDIS ou externe EDIS) permet au chirurgien de visualiser, dans les oculaires, les données d'assistance peropératoire.

Pour les deux systèmes VERION et CALLISTO, la réactivité de l'*eye tracker*, et les évolutions par rapport aux précédentes versions sont impressionnantes. Ils deviendront indispensables rapidement.

### Stabilité à long terme des implants toriques

Le positionnement initial d'une LIO torique convenablement calculée constitue un facteur essentiel de bon résultat, aidé en cela par les systèmes

d'injection d'images peropératoire et une bonne connaissance de l'astigmatisme induit par chaque chirurgien. Mais qu'en est-il de la stabilité à long terme?

Miyake [3] présente de très intéressants résultats à 2 ans concernant l'implant AcrySof IQ Toric SN6AT, réputé pour sa stabilité rotatoire et son comportement intrasacculaire postopératoire. Cette étude a concerné 378 yeux de 302 patients. Le cylindre cornéen moyen préopératoire était de  $-1.92 \pm 1.45D$ ,  $-0.59 \pm 0.62D$  à 3 mois postopératoires (322 yeux), et  $-0.67 \pm 0.90D$  à 2 ans (73 yeux). La rotation moyenne à 2 ans est de  $4,1 \pm 3,0$  degrés et  $4,5 \pm 4,9$  à 1 jour. 25 % des yeux présentaient une rotation de plus de  $5^\circ$  à 2 ans. Six implants ont tourné de plus de  $20^\circ$ .

Ces yeux présentaient tous une longueur axiale de plus de 25 mm, un astigmatisme conforme et la rotation s'est toujours produite dans les 10 premiers jours. Pour la plupart des patients, on considère qu'une rotation de moins de  $10^\circ$  ne nécessite pas de repositionnement sauf s'ils sont gênés. Il existera cependant une perte d'effet correcteur en fonction de l'importance de la rotation.

L'utilisation des LIO toriques demeure la meilleure méthode de correction de l'astigmatisme cornéen régulier préopératoire, et les premières études n'indiquent pas que les incisions cornéennes relaxantes au laser femtoseconde contesteront cette domination. La stabilité rotatoire entre 1 jour et 2 ans est excellente. Cela souligne le rôle majeur du positionnement initial. Il est, en revanche, possible que le dessin des implants doive tenir compte des sacs atypiques, en particulier chez le myope fort et si l'implant doit être positionné verticalement. Le choix d'une plateforme d'implant performante et stable est important lors de la correction des astigmatismes.

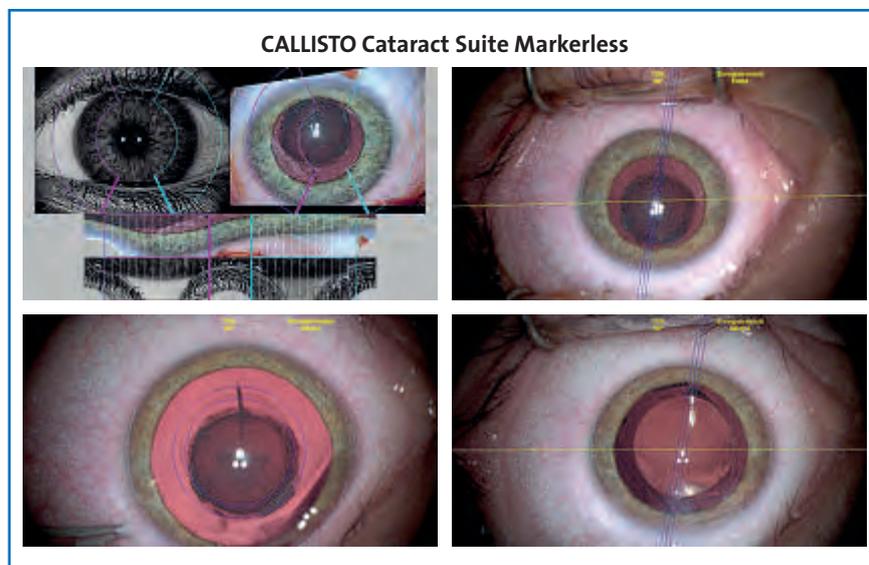


Fig. 5 : Cataracte congénitale, reconnaissance, capsulorhexis, axe d'implant torique.

# CATARACTE

## Prise en compte de l'astigmatisme postérieur

Notre niveau de précision concernant la correction des astigmatismes cornéens augmente, alors que diminuent les valeurs préopératoires corrigées. Tous les paramètres doivent être pris en compte, en particulier l'astigmatisme cornéen postérieur qui peut altérer le résultat.

Savini [4] a étudié l'influence de cet astigmatisme postérieur sur l'astigmatisme total chez 157 patients présentant un astigmatisme cornéen préopératoire  $\geq 1D$ . L'astigmatisme kératométrique préopératoire était conforme dans 84 %, inverse dans 11,5 % et oblique dans 4,5 % des cas. L'astigmatisme postérieur était  $> 0.5D$  dans 55,4 % et  $> 1D$  dans 5,7 % des cas. Il était plus cambré sur l'axe vertical dans 93 % des cas. Comparé à l'astig-

matisme cornéen total, l'astigmatisme kératométrique surestime les astigmatismes conformes de  $0.22D \pm 0.32$  (SD), sous-estime les astigmatismes inverses de  $0.21 \pm 0.26D$  et surestime les astigmatismes obliques de  $0.13 \pm 0.37D$ .

En pratique, **une différence entre l'astigmatisme kératométrique et l'astigmatisme total était  $\geq 0.5D$  dans 16,6 % des cas** et une différence d'axe le plus cambré  $\geq 10^\circ$  dans 3,8 % des cas.

Il paraît donc raisonnable, en 2015, de tenir compte de l'astigmatisme postérieur pour le choix des implants toriques.

## Phacoémulsificateurs

Voilà un an que le phacoémulsificateur CENTURION Vision System (fig. 6) est utilisé en pratique quotidienne par de

nombreux centres, et l'expérience commune concerne plusieurs dizaines de milliers de cas. À la dernière ESCRS à Londres, des experts ont été réunis pour partager leur expérience sur cette machine innovante qui utilise une irrigation sous pression avec des valeurs cibles de pression intraoculaire. Le système Active Fluidics permet la création de volume et le maintien de la chambre antérieure en toutes circonstances, comme nous ne l'avons pas connu dans le passé. Le système de gestion des fluides a également été modifié ainsi que le logiciel. Nous entrons là dans une nouvelle ère de sécurité et de confort pour le chirurgien et pour le patient. Par ailleurs, l'efficacité mécanique est accrue du fait d'un nouvel embout *Balanced tip* au dessin original.

### 1. Le système Active Fluidics

C'est un système innovant offrant une stabilité accrue de la chambre antérieure durant toutes les étapes de la chirurgie par rapport aux systèmes préexistants. Le principe consiste, par opposition à l'utilisation habituelle de la gravité, à comprimer et décompresser une poche de BSS souple contenu dans un compartiment rigide à l'intérieur du phacoémulsificateur.

- La technologie Active Fluidics permet de sélectionner une pression intraoculaire (PIO) cible (en fonction de la profondeur de chambre antérieure [CA] souhaitée, des circonstances opératoires et des habitudes chirurgicales de chacun). Cette PIO ciblée peut être modifiée à tout instant en fonction des conditions opératoires. Si la CA est insuffisamment opératoire, la PIO est augmentée. Des valeurs comprises entre 50 et 60 mmHg permettent de faire face à la grande majorité des situations, qu'elles soient standard ou compliquées.

- Cette technologie ajuste automatiquement la pression d'irrigation et le débit afin de maintenir, tout au long

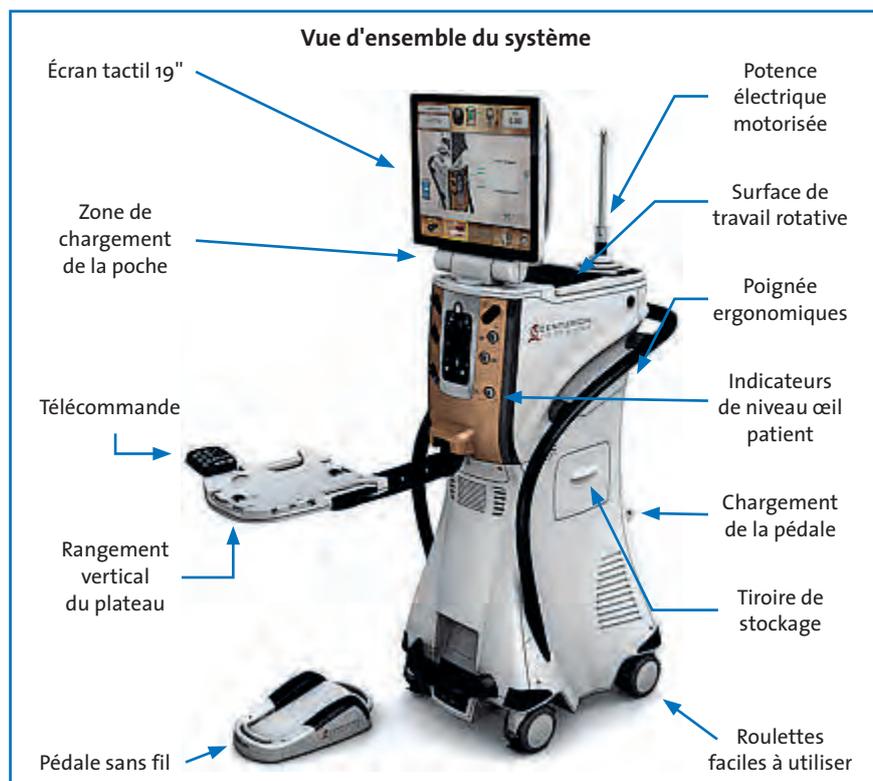


FIG. 6 : CENTURION Vision® System.

de la procédure, la PIO ciblée. Elle détecte – intelligemment et de manière extrêmement rapide – et compense dynamiquement tous les changements de pression qui peuvent survenir pendant la chirurgie, grâce à une optimisation de la compression du BSS dans la poche.

## 2. Paramètres du groupe d'experts ESCRS 2014 – Londres

Les paramètres dépendent évidemment de la technique de chaque chirurgien, mais des tendances se dégagent :

– pour les sillons, la PIO varie globalement de 40 à 55 mmHg fixe, l'aspiration de 0 à 100 mmHg linéaire ou fixe et le débit de pompe de 22 à 25 cc/min fixe ;

– pour les sillons, la PIO varie globalement de 40 à 55 mmHg fixe, l'aspiration de 300 à 600 mmHg linéaire ou fixe et le débit de pompe de 30 à 40 cc/min fixe ;

– les PIO ont tendance à diminuer avec l'expérience. La machine autorise des niveaux d'aspiration et de débit de pompe élevés dans de bonnes conditions de sécurité, ce qui en fait un outil performant avec un maintien de chambre antérieure excellent en toutes circonstances.

### Le laser femtoseconde pour la chirurgie de la cataracte

De plus en plus de publications sont disponibles concernant la chirurgie du cristallin assistée par le laser femtoseconde (CCALFS).

Toujours pas de publication concernant une amélioration significative de la précision réfractive [5]. Nous devons probablement attendre une amélioration substantielle des calculs préopératoires et des dessins d'implants.

La CCALFS semble par ailleurs aussi efficace que la chirurgie conven-

tionnelle, bien que le taux de refend capsulaire antérieur soit significativement plus élevé. Sur 4000 cas [6], Abell retrouve 1,84 % de refends capsulaires antérieurs pour la CCALFS contre 0,22 % pour la chirurgie classique ( $p < .0001$ ), 1,62 % de tags, pas de différence concernant les ruptures capsulaires postérieures (0,43 % *versus* 0,18 %). En revanche, l'incidence des *hazes* et des myosis peropératoires est supérieure avec le laser femtoseconde. Enfin, l'*effective phacoemulsification time* (EPT) est inférieur ( $p < .001$ ).

Le temps opératoire est significativement allongé par rapport à une procédure standard. Florence Cabot, lors de la SAFIR 2014 [5], a présenté une série de 121 yeux de 121 patients. Trois groupes furent créés en fonction de la technique utilisée pour la réalisation des incisions, de la capsulotomie et de la fragmentation :

– groupe 1 : chirurgie de cataracte assistée par le laser femtoseconde CATALYS ;

– groupe 2 : chirurgie de cataracte assistée par le laser femtoseconde LenSx ;

– groupe 3 : chirurgie de cataracte traditionnelle par ultrasons.

L'équivalent sphérique moyen 1 mois après la chirurgie ne montrait pas de différence statistiquement significative entre les trois groupes ( $p > 0,05$ ). Le temps moyen passé par le patient dans la salle opératoire était de 44 minutes dans le groupe 1, 46 minutes dans le groupe 2 et 33 minutes dans le groupe 3 ( $p = 0,02$ ).

L'œdème cornéen postopératoire précoce est moindre pour la CCALFS à 1 jour et 3 semaines mais négligeable par la suite [7]. La perte endothéliale est moindre pour la CCALFS si les incisions sont réalisées au couteau, mais supérieure si elles sont réalisées avec le laser par rapport à la technique classique de phacoémulsification. Ces résultats vont à l'encontre des opinions

généralement répandues. Ce n'est que quand l'*effective phacoemulsification time* est à zéro et les incisions réalisées au couteau que le laser est plus performant en termes de perte endothéliale.

La pression intraoculaire augmente significativement au cours de la procédure, et le chirurgien doit en tenir compte pour la sélection des patients [8]. La différence moyenne entre la PIO avant et pendant la succion était de  $25.0 \pm 11.3$  mmHg (range 5 to 43 mmHg) ( $p < .01$ , *Wilcoxon signed-rank test*), avec des valeurs maximales de 45 mmHg

### Gestion des insatisfaits après implantation multifocale

Une des raisons de l'évolution lente de la multifocalité réside probablement dans une sélection insuffisante des patients, une information inadéquate ou une prise en charge mal systématisée des rares patients insatisfaits. Tout (ou presque) a été dit sur la sélection et l'information préopératoire.

L'ensemble des inconvénients (et des avantages) sont bien résumés dans la fiche d'information rédigée par la SAFIR pour la SFO, qui devra être signée par le patient avant toute intervention : <http://www.safir.org/fiches-dinformations-sfo-safir/implants-toriques-multifocaux-et-accomodatifs/>

Rosa Braga-Mele et l'*ASCRS Cataract Clinical Committee* [9] proposent, dans une *review* en 2014, une très intéressante systématisation de la prise en charge de ces patients. Même après une bonne sélection préopératoire, des mesures adéquates et une information pertinente, il peut y avoir des situations dans lesquelles le patient s'avère insatisfait de son implantation multifocale. La chose la plus importante est d'écouter le patient et de considérer ses préoccupations. Les raisons les plus

# CATARACTE

généralement citées d'insatisfaction après l'implantation multifocale sont :

- Une vision brouillée en raison :
  - d'une amétropie résiduelle,
  - d'un syndrome sec,
  - d'une opacification de la capsule postérieure (PCO);
- Des phénomènes photiques en raison :
  - d'un décentrement de la lentille intraoculaire (LIO),
  - d'un fragment cristallinien résiduel,
  - d'une opacification de la capsule postérieure (PCO),
  - d'un syndrome d'œil sec,
  - d'une grande pupille;
- L'évaluation clinique doit inclure :
  - la mesure de l'acuité visuelle non corrigée et corrigée,
  - la topographie cornéenne,
  - la mesure de pression intraoculaire,
  - un examen du fond d'œil dilaté,
  - un OCT si la meilleure acuité visuelle de loin corrigée est inférieure à 10/10;
- Il faut noter :
  - l'acuité visuelle préopératoire corrigée et non corrigée,
  - les pathologies oculaires préexistantes,
  - une éventuelle histoire d'amblyopie et/ou de strabisme,
  - le modèle et la puissance de l'implant,
  - la ou les formules de calcul utilisées,
  - l'amétropie cible,
  - la date de la chirurgie de cataracte,
  - les éventuelles complications peropératoires,
  - la date d'apparition du/des symptômes visuels pour distinguer ceux apparus immédiatement après la chirurgie de ceux apparus quelques semaines, ou mois, après la procédure.

Le chirurgien devra répondre aux questions suivantes :

1. Existe-t-il une amétropie résiduelle?
2. Le patient se plaint-il d'éblouissements et/ou de halos?
3. Le patient se plaint-il de dysphotopsies négatives (l'ombre dans le champ temporal)?
4. Le patient se plaint-il de baisse de la sensibilité aux contrastes?

>>> S'il existe une erreur réfractive, il faut déterminer si les plaintes visuelles du patient peuvent être résolues par une correction optique. Le chirurgien devra regarder soigneusement la topographie cornéenne et la réfraction, puisque l'astigmatisme non corrigé peut être une cause significative d'erreur réfractive résiduelle et générer une insatisfaction. S'il y a une erreur réfractive, les options incluent :

- une correction optique,
- une PRK au patient pour corriger le problème,
- si la chirurgie date de moins de 6 à 8 semaines et qu'il existe une erreur réfractive significative (myopie ou hypermétropie > 1,5D), un échange d'implant peut être envisagé plutôt qu'une PRK.

>>> Si le patient se plaint d'éblouissements et de halos, il est important de déterminer si les symptômes ont commencé immédiatement après la chirurgie ou dans les semaines ou mois plus tard.

Si les symptômes ont commencé immédiatement après la chirurgie et n'ont pas diminué dans les 4 à 6 semaines suivantes et qu'il n'y a aucune amétropie résiduelle, un échange d'implant avec une lentille monofocale sera envisagé.

Si les plaintes d'éblouissements et de halos ont commencé des semaines ou mois après l'implantation multifocale et qu'il n'y a pas d'erreur réfractive :

- une évaluation de la PCO sera réalisée, et on devra envisager une capsulotomie au laser neodymium:YAG (Nd:YAG), mais sans précipitation car celle-

ci peut compromettre un échange d'implant ultérieur;

- une évaluation du centrage de l'implant si la LIO est décentrée; on peut considérer les options pour la recentrer.

>>> Si le patient se plaint de dysphotopsies négatives, la reconnaissance de la gêne peut parfois être suffisante pour améliorer la satisfaction du patient. Les dysphotopsies négatives peuvent parfois s'améliorer avec le temps. Si des mois se sont écoulés sans amélioration significative des symptômes, une capture inverse de l'optique peut être envisagée. Dans des cas extrêmes, un échange de LIO avec l'utilisation d'une plateforme différente est possible.

>>> Si le patient se plaint d'une diminution de la sensibilité aux contrastes, une évaluation minutieuse incluant un examen rétinien et du nerf optique ainsi qu'un OCT, éventuellement une angiographie fluorescéine ou un champ visuel sont destinés à déterminer si l'altération de la vision des contrastes est secondaire à un glaucome et/ou à une pathologie rétinienne comme un OMC. Par ailleurs, les patients ayant bénéficié d'une kératotomie radiaire puis d'une implantation multifocale peuvent avoir des symptômes multiples, incluant une diminution de la sensibilité aux contrastes et une augmentation des éblouissements et des halos. L'échange d'implant pour une LIO monofocale constitue la meilleure option.

Dans tous les cas, la gestion des patients insatisfaits réclame du temps, de la patience et la maîtrise de techniques médicales et chirurgicales pouvant être utilisées. Si le chirurgien ne maîtrise pas ces techniques (comme l'échange d'implant ou la PRK), il devra adresser le patient à un collègue référent dans ces domaines.

Cette stratégie de prise en charge des patients insatisfaits d'une implantation

multifocale présente le mérite d'être argumentée et structurée, susceptible d'aider les chirurgiens confrontés à cette situation rare mais délicate à gérer, tant d'un point de vue technique que psychologique.

## Conclusion

La qualité du résultat réfractif après chirurgie du cristallin, bien qu'en nette progression, demeure insuffisamment précise compte tenu des exigences légitimes de nos patients. Le laser femtoseconde ne démontre toujours pas d'apport significatif dans ce domaine, mais continue de progresser. Les systèmes d'injection d'images dans le microscope opératoire nous aident à obtenir de meilleurs résultats et facilitent l'utilisation d'implants

premiums, surtout toriques. Les nouvelles formules de calculs et l'évolution des dessins d'implants seront certainement utiles dans un futur proche.

## Bibliographie

1. OLSEN T, HOFFMANN P. C constant: new concept for ray tracing-assisted intraocular lens power calculation. *J Cataract Refract Surg*, 2014;40:764-773.
2. SAVINI G *et al.* Influence of intraocular lens haptic design on refractive error. *J Cataract Refract Surg*, 2014;40:1473-1478.
3. MIYAKE T *et al.* Long-term clinical outcomes of toric intraocular lens implantation in cataract cases with preexisting astigmatism. *J Cataract Refract Surg*, 2014;40:1654-1660.
4. SAVINI G *et al.* Influence of posterior corneal astigmatism on total corneal astigmatism in eyes with moderate to high astigmatism. *J Cataract Refract Surg*, 2014;40:1645-1653.
5. CABOT F *et al.* Chirurgie de cataracte assistée par laser femtoseconde: comparaison de 2 plateformes laser femtoseconde avec la phacoémulsification traditionnelle par ultrason. 2014: SAFIR 2014, Paris.
6. ABELL RG *et al.* Femtosecond laser-assisted cataract surgery versus standard phacoemulsification cataract surgery: outcomes and safety in more than 4000 cases at a single center. *J Cataract Refract Surg*, 2015;41:47-52.
7. ABELL RG *et al.* Effect of femtosecond laser-assisted cataract surgery on the corneal endothelium. *J Cataract Refract Surg*, 2014;40:1777-1783.
8. BAIG NB *et al.* Intraocular pressure profiles during femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2014;40:1784-1789.
9. BRAGA-MELE R *et al.* Multifocal intraocular lenses: relative indications and contraindications for implantation. *J Cataract Refract Surg*, 2014;40:313-322.

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

**HS HAAG-STREIT  
FRANCE**

LENSTAR LS900®

"De bonnes mesures pour le meilleur résultat chirurgical"

WARREN E. HILL, M.D., FACS  
MESA, ARIZONA, USA



Le plus complet  
le plus précis

# Quoi de neuf en surface oculaire ?



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

**L**a prise en charge des pathologies de la surface oculaire continue à prendre une place croissante parmi les disciplines de l'ophtalmologie. Elle donne lieu à de nombreux programmes de recherche et au développement d'innovation diagnostiques ou thérapeutiques. Nous avons sélectionné quelques publications récentes et des avancées intéressantes.

## Les dysfonctionnements meibomiens

### 1. Une synthèse sur les dysfonctionnements meibomiens

Les dysfonctionnements meibomiens (DGM) sont une affection dont la prévalence est élevée puisque, selon les études et la population étudiée, cette dernière

serait entre 20 et 60 % [1, 2]. Il est vrai que, lors d'un examen ophtalmologique systématique, il n'est pas rare de découvrir une meibomite sans qu'aucune plainte particulière ne soit exprimée par le patient. Le Pr Baudouin a publié dans le *Journal Français d'Ophtalmologie* une revue sur les dysfonctionnements meibomiens intitulée *Revisiter les dysfonctionnements meibomiens* [3]. Cette synthèse nous rappelle qu'il existe deux grands types de DGM selon l'état de fonction sécrétoire des glandes de Meibomius. L'hyposécrétion qui est liée à une hyperkératinisation du conduit et de l'orifice glandulaire qui conduit à une obstruction, voire parfois à une atrophie de la glande.

À l'opposé, en cas d'hypersécrétion, la sécrétion excessive de lipides par les glandes de Meibomius pathologiques vient altérer le film lacrymal. Dans ce cas, l'affection est souvent à mettre en rapport avec des atteintes dermatologiques (rosacée...). Quel que soit le type de DGM, les étiologies sont nombreuses, aussi bien des pathologies (rosacée, dermite séborrhéique) que des circonstances favorisantes (chirurgie réfractive, port de lentilles de contact) [1].

La physiopathologie a pu être synthétisée par le Pr Baudouin qui rappelle que *“les DGM sont très certainement un ensemble intriqué de quatre maladies différentes mais complémentaires : maladie de la peau et des paupières, prolifération bactérienne et/ou parasitaire des glandes de Meibomius, sécheresse oculaire par instabilité du film lacrymal, kératite immuno-inflammatoire, plus rarement infectieuse.”*

Cette entité complexe que représente le DGM s'inscrit au cœur d'un double cercle vicieux :

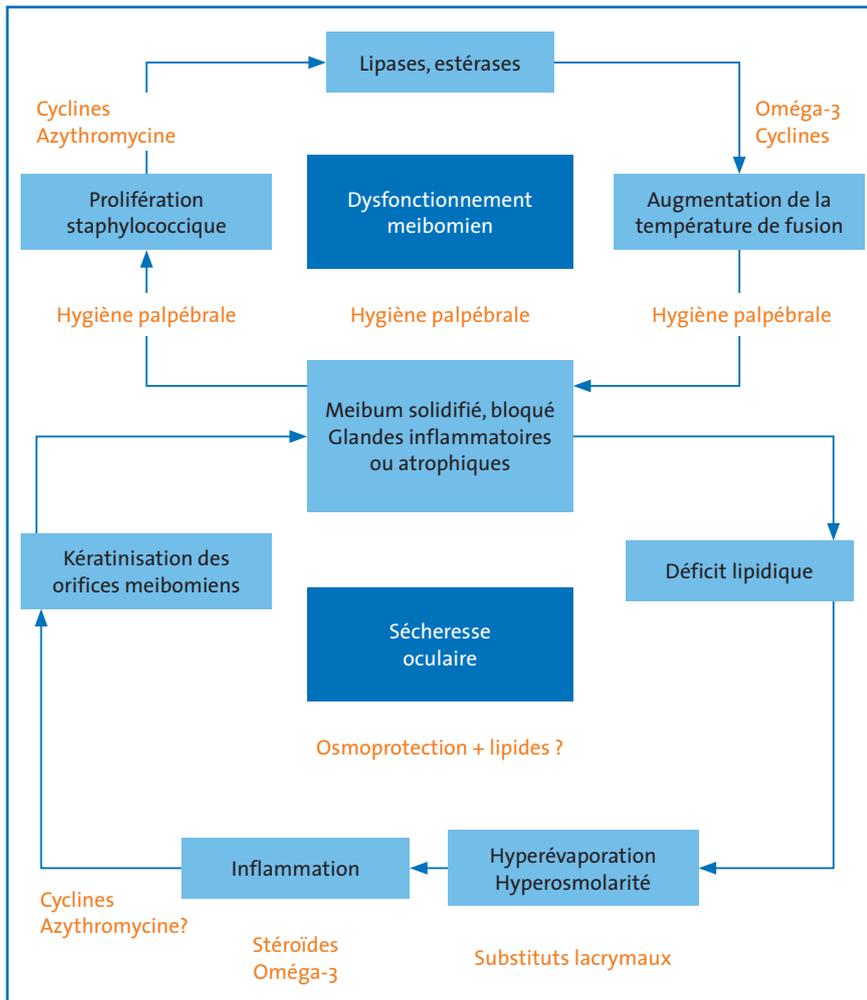
– le premier concerne l'atteinte palpébrale, au sein de laquelle le DGM favorise la prolifération de bactéries libérant localement des enzymes et des toxines. Celles-ci entraînent une modification de la température de fusion du meibum. Sa plus grande viscosité empêche alors son excrétion normale et le film lacrymal s'en retrouve altéré ;

– le second cercle vicieux s'articule autour de la sécheresse oculaire. Le meibum anormal n'exerce plus son rôle de stabilisation du film lacrymal et de protection vis-à-vis de l'évaporation lacrymale. Il favorise donc l'apparition d'une sécheresse oculaire avec une hyperosmolarité et une inflammation [4]. Ces mécanismes auront un retentissement directement sur le bord palpébral en renforçant l'obstruction des glandes.

C'est l'intrication de ces deux cercles vicieux, bien mise en évidence sur ce schéma physiopathologique, qui permet de comprendre les cibles des différentes options thérapeutiques [5] (*fig. 1*).

### 2. Une imagerie dynamique des glandes de Meibomius : LipiView® II

L'examen de la surface oculaire classique est indispensable pour faire le diagnostic d'un DGM. Il comprend une évaluation du film lacrymal et des différentes couches qui le composent. L'intégrité et la stabilité de la couche mucinique du film lacrymal, qui est la couche la plus profonde directement au



**Fig. 1 :** Schéma physiopathologique des DGM avec double boucle autoentretenue et cibles thérapeutiques des DGM (d'après l'article de Baudouin, JFO, 2014 [3]).

contact de l'épithélium, est évaluée par le *break-up time* (BUT). Un BUT inférieur à 10 secondes est le témoin d'une atteinte mucinique du film lacrymal.

La couche aqueuse du film lacrymal est la couche la plus épaisse, au contact de la couche mucinique. Elle est étudiée à l'aide du test de Schirmer, idéalement sans anesthésie. Un déficit aqueux est identifié si le test de Schirmer est inférieur à 5 mm en 5 minutes. Cependant, la réalisation de ce test est chronophage et assez fastidieuse, voire désagréable pour le patient. La mesure de la hauteur de la rivière lacrymale, de réalisation

facile, peut permettre d'apprécier cette phase aqueuse d'une façon plus rapide. Rappelons que la hauteur de la rivière lacrymale est normale si elle est supérieure à 0,3 mm. Enfin, la couche lipidique, directement issue des glandes de Meibomius est la plus superficielle, et elle recouvre la couche aqueuse. Elle est étudiée par l'examen du bord libre palpébral qui permet de rechercher des signes en faveur d'un dysfonctionnement des glandes meibomiennes (hyperhémie et œdème du bord libre, qualité du meibum, présence de bouchons meibomiens, de collerettes...) qui peut être à l'origine d'une instabilité lacrymale [1].

Une approche diagnostique de la sécheresse oculaire et plus particulièrement du dysfonctionnement des glandes de Meibomius est possible grâce au LipiView®, présent sur le marché depuis quelques années [6]. Ce dispositif permet de réaliser plusieurs examens. Grâce à un système d'interférométrie, une analyse de la qualité du film lacrymal et notamment de sa couche lipidique peut être effectuée [7, 8]. Cette mesure non invasive et rapide permet d'évaluer l'épaisseur de la couche lipidique et la qualité de celle-ci. Grâce à l'analyse des séquences vidéo au ralenti, une évaluation de la dynamique du clignement palpébral est réalisée dans le même temps, révélant la présence d'une éventuelle malocclusion palpébrale, information capitale pour le praticien pour sa prise en charge. L'examen est complété par une évaluation de la sécrétion des glandes de Meibomius à la lampe à fente. Cette analyse est réalisée à l'aide d'un instrument, le MGE (*Meibomian Gland Evaluator*). Il permet d'appliquer une pression constante et standardisée au niveau du bord libre palpébral inférieur en regard de cinq glandes meibomiennes. Le bord libre palpébral est divisé en "secteurs d'analyse" (nasal, central et temporal). La qualité des sécrétions meibomiennes est alors étudiée (fluide, trouble, épaisse...) et le nombre de glandes sécrétantes selon la sévérité du dysfonctionnement meibomien.

Le LipiView® II, commercialisé depuis début 2015, permet désormais l'analyse de la structure des glandes de Meibomius grâce à une meibographie. Deux types de capture sont réalisés : une meibographie dynamique de surface (**fig. 2 et 3 A**) et une transillumination adaptée (grâce à un transilluminateur) (**fig. 2 et 3 B**). Une reconstruction est ensuite réalisée (*Dual-mode imaging* ou DMI combinée) (**fig. 2 et 3 C**). La combinaison de ces images permet de diminuer les artefacts souvent présents

## SURFACE OCULAIRE

lors de la réalisation d'une meibographie classique et donc une analyse plus précise de la structure des glandes [6, 9-11]. Le degré d'atrophie des glandes et le degré de dilatation des canaux excréteurs des glandes sont évalués grâce à cette meibographie [11] (**fig. 3**).

Enfin, l'ensemble des données d'examen sont corrélées avec les résultats d'un questionnaire qui est préalablement rempli par le patient, nommé SPEED (*Standard patient evaluation of eye dryness*) [12]. Il permet d'évaluer la fréquence et la sévérité des symp-

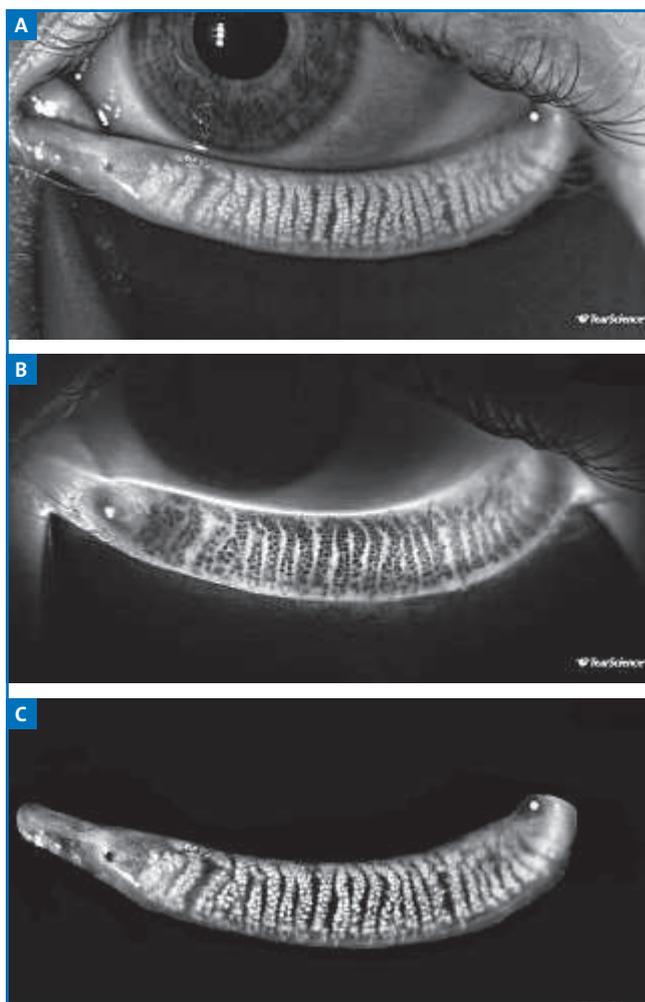
tômes suivants: sécheresse oculaire ou démangeaisons, sensation de douleur ou irritation, brûlure oculaire ou larmoiement, fatigue oculaire et leur impact sur différents actes de la vie quotidienne (difficultés pour la lecture, la conduite...).

Cette phase diagnostique comprend donc quatre étapes qui sont complémentaires et permet d'évaluer la fonction mais aussi la structure des glandes de Meibomius. Cela pourra constituer une aide afin de mieux comprendre les mécanismes de la

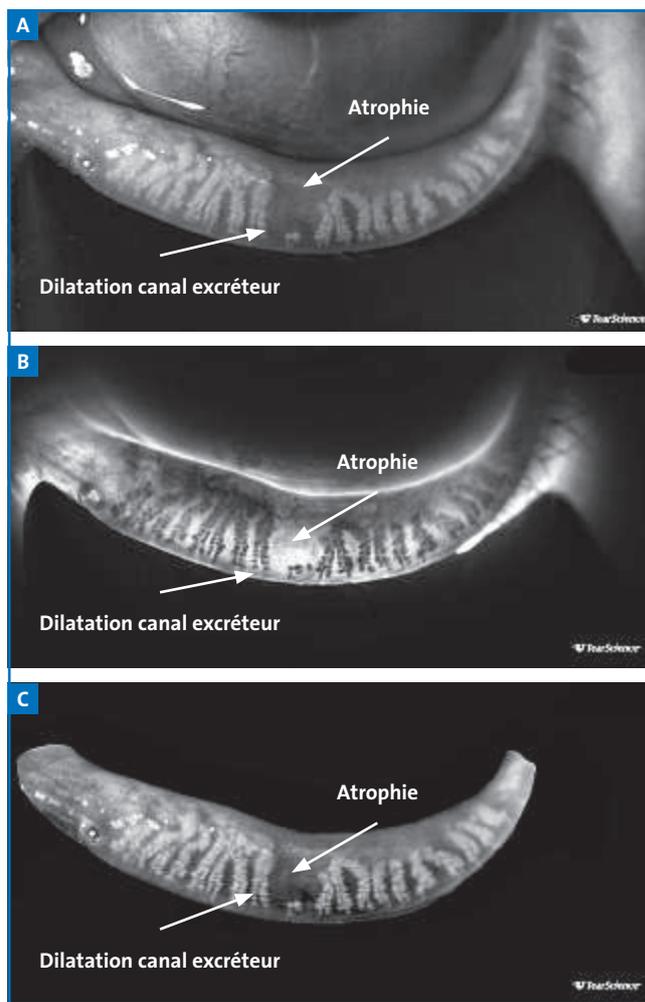
sécheresse oculaire, et tout particulièrement des DGM, et de mieux appréhender le traitement à proposer pour chaque patient [13-15].

De plus, la réalisation d'une meibographie pour d'autres pathologies de la surface oculaire peut s'avérer utile afin d'analyser l'aspect des glandes de Meibomius [13].

Des études sont nécessaires afin de démontrer la concordance entre les anomalies structurales et l'atteinte fonctionnelle [16, 17].



**Fig. 2 :** LipiView® II : meibographie – sujet sain. **A :** meibographie dynamique de surface ; **B :** transillumination adaptée ; **C :** DMI combinée (Courtoisie du laboratoire TearScience®).



**Fig. 3 :** LipiView® II : meibographie – atrophie partielle glandes de Meibomius. **A :** meibographie dynamique de surface ; **B :** transillumination adaptée ; **C :** DMI combinée (Courtoisie du laboratoire TearScience®).

# Cationorm®

Émulsion cationique

**DÉSORMAIS REMBOURSE**

Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

La goutte 3.0

Cationorm® est une émulsion cationique qui **hydrate, lubrifie et protège** pour le **traitement** symptomatique de la **sécheresse** oculaire.



Une Vision Claire Pour La Vie®

**Santen**

**Cationorm®**, émulsion ophtalmique, unidose et multidose. Cationorm® est une émulsion cationique, hypotonique, stérile, sans conservateur, qui se présente sous la forme d'un liquide d'aspect laiteux. **INDICATION** : Traitement des symptômes de la sécheresse oculaire, tels que picotements, démangeaisons, sensation de brûlure oculaire ou sensation de corps étranger dans l'œil (sensation de grain de sable ou de poussière). **PROPRIÉTÉS** : Cationorm® est une émulsion qui hydrate, lubrifie, et protège la surface oculaire. Pour un bon usage de Cationorm®, veuillez lire attentivement les instructions figurant dans la notice. **CONDITIONS DE PRISE EN CHARGE PAR LES ORGANISMES D'ASSURANCE MALADIE** : Indication remboursée : Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. **Modalités de prescription** : Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique. Boîte de 1 flacon multidose : prise en charge LPPR : 11,50 €, PLV : 14,50 €. Boîte de 30 unidoses : prise en charge LPPR : 4,89 €, FABRICANT : Santen - 91000 Evry (Tél : 01.69.87.40.20). pharmacovigilance@santen.fr / infomed@santen.fr Dispositif médical de classe IIb. CE 0459. DATE DE MISE À JOUR : septembre 2014.

## SURFACE OCULAIRE

Pour le moment, peu de centres en France disposent de ce nouveau dispositif diagnostique qui est associé à un système thérapeutique, le LipiFlow® [18].

### Une ciclosporine locale bientôt disponible

La ciclosporine topique à une concentration de 0,1 % est indiquée chez les patients présentant une kératoconjonctivite sèche (notamment secondaire à un syndrome de Gougerot-Sjögren) résistante aux traitements conventionnels locaux. Elle est actuellement disponible en autorisation temporaire d'utilisation sous le nom d'Ikervis®. Sa posologie est d'une goutte par jour.

Ce traitement permet d'améliorer le confort et la symptomatologie des patients ainsi que de diminuer l'inflammation locale [19]. Le 23 janvier dernier, le laboratoire Santen a annoncé que le Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments avait rendu un avis favorable pour l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'Ikervis® [20]

Son indication est la suivante : *“traitement de la kératoconjonctivite sèche chez des patients adultes présentant une kératite sévère ou des lésions de la cornée qui ne s'améliorent pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux”*.

Cette AMM, tant attendue depuis plusieurs années par les praticiens, devrait permettre une mise à disposition du produit d'ici quelques mois pour les ophtalmologues.

### Le syndrome de Gougerot-Sjögren : un nouveau test diagnostique ?

Le dosage du marqueur inflammatoire MMP9 dans les larmes permet, si le taux est élevé, de suspecter une sèche-

resse oculaire avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 94 % [21]. Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGJ) est une maladie auto-immune qui associe classiquement une xérostomie, une xérophtalmie, une asthénie, des arthralgies... Les femmes sont majoritairement atteintes, et il peut être primitif ou secondaire, associé ou non à d'autres pathologies auto-immunes. Ce syndrome est souvent sous diagnostiqué malgré la présence de critères précis mais peu spécifiques. La biopsie des glandes salivaires reste encore de nos jours l'examen de référence pour établir le diagnostic.

Une étude récente aurait montré un délai moyen de diagnostic de 4,7 ans après l'apparition des premiers symptômes. Dans un premier travail, une équipe américaine avait montré chez les souris NOD, modèle murin établi de SGJ, une augmentation de l'expression et de l'activité de la cathepsine S dans les cellules des glandes lacrymales et dans les larmes, par rapport à un groupe contrôle. Un deuxième travail a évalué l'intérêt de l'estimation de l'activité de la CTSS dans les larmes en tant que biomarqueur du syndrome de Gougerot-Sjögren [22].

Dans cette étude, 278 sujets ont été inclus (73 patientes atteintes de syndrome de Gougerot-Sjögren, 79 patientes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, 40 atteintes de lupus systémique, 12 présentant une maladie systémique autre, 10 présentant une blépharite, 31 présentant une sécheresse oculaire non spécifique et 33 témoins sains). Après instillation d'un anesthésique local, un test de Schirmer a été réalisé chez tous les patients puis les larmes éluées, recueillies et l'activité CTSS mesurée.

L'activité CTSS médiane était significativement plus élevée dans les larmes des malades atteints de SGJ (primaire ou secondaire) que pour les autres

groupes. On ne retrouvait pas de différence significative entre les patients atteints de SGJ primaire et secondaire ( $p = 0,84$ ). Les niveaux d'activité CTSS dans les larmes étaient indépendants des valeurs du test de Schirmer ou des taux d'auto-anticorps sériques.

L'activité CTSS médiane dans les larmes des malades atteints de SGJ primitif était 3,8 fois plus élevée que dans les larmes de ceux avec une maladie auto-immune sans SGJ ( $p < 0,0001$ ) et 37,8 fois plus élevée que pour les témoins ( $p < 0,0001$ ).

Chez les patients avec un SGJ secondaire, cette activité était 4,2 fois plus élevée que chez les malades avec maladie auto-immune sans SGJ ( $p < 0,0001$ ) et 42 fois plus que chez les témoins ( $p < 0,0001$ ).

La mesure de l'activité de la cathepsine S (CTSS) dans les larmes semble donc apparaître, à la lumière de cette étude, comme un nouveau biomarqueur simple, rapide, économique et non invasif pour le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren.

### L'année met la surface oculaire à l'honneur

La surface oculaire sera à l'honneur en 2015 puisque le rapport du prochain congrès de la Société Française d'Ophtalmologie y sera consacré. Des thématiques variées seront abordées par de nombreux auteurs de renom, et cet ouvrage deviendra une référence quant aux pathologies de surface. Rendez-vous en mai 2015 pour le découvrir.

#### Bibliographie

1. TOMLINSON A, BRON AJ, KORB DR *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2011;52:2006-2049.



## Quoi de neuf en allergie oculaire ?



→ P. CHARPENTIER,  
B. MORTEMOUSQUE  
CHU de RENNES.

Comme chaque année nous voilà de retour pour une petite mise au point sur les nouvelles avancées de la recherche en matière d'allergie oculaire. En effet, il s'agit d'un domaine en perpétuel avancement car, du fait de sa prévalence élevée – de 15 à 35 % dans la population mondiale des moins de 16 ans – et de ses complications potentielles (cornéennes, l'amblyopie...), les conjonctivites allergiques représentent un véritable problème de santé publique. La littérature confirme ces propos. De nombreuses nouvelles études ont été publiées en 2014 sur le sujet. Nous allons, dans cet article, essayer d'en extraire les plus pertinentes et en présenter leurs principaux résultats.

### Quoi de neuf en physiopathologie ?

La cellule dendritique est une clé de voûte de la réponse immunoallergique.

Une récente étude [1] fait état d'une densité de cellules et d'une morphologie des cellules dendritiques plus importante chez les sujets atteints de kératoconjonctivite vernale par rapport aux sujets sains. De plus, à 3 mois d'un traitement local par fluorométholone 0,1 % et ciclosporine 0,5 % collyre, cette densité cellulaire conjonctivale mesurée en microscopie confocale décroît significativement. Mais il faut attendre de 3 à 6 mois pour que cette densité cellulaire cornéenne décroisse de manière significative.

L'équipe américano-chinoise de Ruzhi Deng a mis en évidence, sur des modèles murins, une étroite corrélation entre les cellules dendritiques et les antigènes bactériens tels que le LPS ou la flagelline dans l'induction de la conjonctivite allergique [2]. En effet, si la pathologie inflammatoire allergique est bien connue depuis longtemps comme étant induite par une réponse immunitaire de type TH2. Les mécanismes à l'origine de cette réponse restaient jusqu'alors inconnus. Des études ont récemment montré l'existence d'une cytokine TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*) qui est capable d'activer les cellules dendritiques et d'induire la production du ligand OX40 qui déclencherait alors une réaction de type TH2. Cette cytokine TSLP aurait donc un rôle prépondérant dans l'initiation de la réponse immunitaire, et possède un rôle déterminant dans les pathologies comme la dermatite atopique, l'asthme et la rhinite allergique. Cette étude américano-chinoise a également démontré que l'expression du TSLP était accrue de manière significative

lorsque les cellules dendritiques sont exposées au LPS et à la flagelline de manière expérimentale (près de 82 et 80 % d'expression respectivement). Les cellules dendritiques seraient également impliquées dans la synthèse du TSLP lors du contact avec des ligands bactériens.

L'étude de Guzman présente elle aussi des travaux intéressants dans le domaine des sciences expérimentales qui pourraient, dans un avenir plus ou moins proche, révolutionner la prise en charge des conjonctivites allergiques [3]. Cette étude, réalisée chez le modèle murin Balb/c, a analysé l'intensité d'inflammation conjonctivale après instillation d'ovalbumine et de chlorure de benzalkonium (BAK) couplé à l'instillation d'inhibiteur de NF- $\kappa$ B *versus* un groupe témoin. Le BAK est depuis bien connu pour ses effets néfastes sur la conjonctive par le biais de l'activation du NF- $\kappa$ B des cellules conjonctivales et des effets secondaires proinflammatoires qui en résultent. L'adjonction de collyre inhibiteur du NF- $\kappa$ B permet d'améliorer grandement la tolérance conjonctivale aux instillations du carbomère. Ces inhibiteurs du NF- $\kappa$ B sont-ils une nouvelle cible pharmacologique à privilégier pour contrôler la réponse inflammatoire et éviter la toxicité des collyres ? Affaire à suivre...

Un autre inhibiteur est à l'étude [4, 5] : les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes (montelukast). Une méta-analyse de six études a permis de retrouver des résultats similaires : le montelukast (antagoniste des récepteur aux leucotriènes : LTRA) améliore

les symptômes oculaires des patients atteints de conjonctivite allergique de manière significative par rapport au placebo, avec une bonne tolérance locale. Cependant, quelques études ont démontré son efficacité inférieure aux antihistaminiques oraux. Les LTRA auront-ils un jour une place dans notre arsenal thérapeutique couplé à d'autres molécules ?

### Quoi de neuf d'un point de vue diagnostique ?

Les travaux d'A. Ahsan *et al.* [6] ont remarqué une élévation importante de l'alpha 1-antitrypsine (AAT) dans le sérum des patients atteints de KCV par rapport au groupe contrôle. ( $2,80 \pm 0,42$  mg/mL vs  $2,31 \pm 0,21$  mg/mL). Cette différence disparaît après un traitement adapté. L'AAT pourrait donc être utilisé comme un marqueur diagnostique de la maladie. En effet, dans les cas de KCV sévères, les taux sériques d'AAT restent élevés de manière significative avant et après traitement. Cette dernière analyse reste à démontrer sur des populations plus vastes, mais elle pourrait être une voie de recherche vers un marqueur pronostique précoce qui pourrait mieux guider le traitement des patients et éviter ainsi les complications des KCV sévères.

Enfin, l'équipe de Bordeaux d'A. Travo *et al.* a analysé différentes pathologies de surfaces oculaires par FTIR spectrophotométrie [7]. Selon les pathologies de surface, il existe des variations importantes du spectre photométrique provoquées par une différence des chaînes carbonées aliphatiques. Ainsi, les auteurs ont pu différencier par analyse du film lacrymal des patients atteints de kératocône débutant de stade évolués et de diverses pathologies de surface non spécifiques. Cette méthode d'analyse spectrale, couplé à une base de données des différents

profils, pourrait permettre un diagnostic et une prise en charge plus précoce et adaptée des patients.

### Quoi de neuf dans notre arsenal thérapeutique ?

Les antihistaminiques sont maintenant bien connus pour avoir une efficacité supérieure au placebo et figurent parmi les plus utilisés, et ces molécules interviennent précocement dans notre arbre thérapeutique des conjonctivites allergiques. En effet, les antihistaminiques H1 diminuent l'expression d'ICAM 1, ce qui provoque une action anti-inflammatoire précoce et tardive par le biais des stabilisateurs de membranes.

Cette année a encore vu de nombreuses études comparatives de l'olopatadine vs d'autres molécules. Ainsi, l'essai contrôlé randomisé en double aveugle d'A. Fukushima *et al.* a comparé deux groupes de 25 patients atteints de conjonctivite allergique induite par les pollens de cèdre japonais, et montre qu'il existe une différence statistique significative en faveur de l'olopatadine 0,1 % vs épinastine 0,05 % concernant l'intensité du score du prurit oculaire à 5 minutes et 15 minutes après l'instillation du collyre ( $p = 0,0432$ ) sans différence sur la tolérance oculaire des produits [8]. Dans les deux précédentes études, la concentration du collyre pourrait cependant représenter un biais d'analyse.

L'équipe d'E.B. McLaurin *et al.* a étudié l'intensité du prurit oculaire des patients traités par alcaftadine 0,25 % [9]. Deux grandes études de 284 sujets ont permis de prouver que l'alcaftadine provoque une diminution du score de prurit oculaire ( $0,68$  vs  $0,92$ ;  $p = 0,039$ ) supérieure à l'olopatadine 0,2 %, avec des tolérances comparables.

Enfin, B. Mortemousque *et al.* [10] ont comparé le kétotifène fumarate collyre

non conservé et l'olopatadine hydroxychlorure 0,1 % sur l'action d'un critère composite (larmoiement, prurit, hyperhémie conjonctivale) dans le traitement de la conjonctivite allergique saisonnière. Cette étude pilote comparative randomisée en simple insu n'a pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes, que cela concerne l'amélioration de notre critère composite à 28 jours de traitement ou la tolérance locale des collyres.

Le bepotastine bésilate 1,5 % en solution, actuellement en étude de phase 3 (essai thérapeutique en placebo contrôlé en double aveugle) présenté par M.T. Bergmann *et al.*, semble avoir des effets également intéressants. Cette molécule à mécanismes variés (anti-H1 de deuxième génération et stabilisateur de membrane de mastocytes) a fait la preuve de son efficacité sur la diminution du prurit oculaire ( $p < 0,0001$ ), du larmoiement, de l'hyperhémie conjonctivale et du gonflement palpébral chez 78 patients vs placebo [11].

Les collyres immunosuppresseurs tels que la ciclosporine et le tacrolimus, fréquemment utilisés dans les formes modérées à sévères de conjonctivites allergiques, font également parler d'eux. Leur intérêt réside dans la prévention des complications cornéennes et l'épargne cortisonique que ces produits peuvent apporter, ce qui limite les effets secondaires des collyres stéroïdiens chez l'enfant (principalement l'hypertonie oculaire, le glaucome cortico-induit et la cataracte).

Une petite étude chinoise (M.M.S. Wu *et al.*) a démontré l'efficacité et la non nocivité de la ciclosporine 0,5 % collyre (Restasis) dans la réduction des symptômes des enfants atteints de conjonctivite allergique à Hong Kong. De plus, au cours de l'étude, 11 des 14 patients inclus qui étaient traités initialement par collyres corticoïdes

# ALLERGIE

ont pu être sevrés au bout de 3 mois de traitement, soit (8,6 % des sujets [12].

Ces données sont confortées par une méta-analyse de seize études qui ont inclus plus de 150 patients (306 yeux). Les brûlures oculaires à l'instillation sont le seul effet secondaire notable par rapport au placebo [13].

Deux études japonaises [14, 15] ont montré l'importance du tacrolimus 0,1 % dans le traitement des kérato-conjunctivites allergiques dont la vernale sévère. A. Fukushima *et al.* ont montré, sur une importante série de patients (1 436) traités pour des conjunctivites allergiques réfractaires au traitement médical, l'effet bénéfique d'une posologie biquotidienne du tacrolimus 0,5 % sur les symptômes et la réduction des papilles géantes ( $p < 0,001$ ). Près de 50 % des patients d'une étude ont également réussi un sevrage complet en corticoïdes. Dans ces deux études, les brûlures oculaires à l'instillation étaient le seul effet secondaire majeur retrouvé; et malgré la lourde série de patients, très peu de cas de kératites bactérienne/herpétiques ou ulcères ont été retrouvés.

Enfin, le collyre de rebamipide a été testé par M. Ueta *et al.* chez 4 patients atteints de kératoconjunctivite vernale/allergique sévère résistante au traitement antiallergique classique avec des résultats cliniques (diminution des papilles géantes et de la sécheresse oculaire) intéressants [16]. Cependant, des études de plus grandes tailles doivent être réalisées avant de conclure.

Pour finir, une nouvelle molécule commence à faire parler d'elle: le mapracorat. Cet agoniste sélectif des récepteurs aux glucocorticoïdes posséderait une activité anti-inflammatoire importante (similaire à la dexaméthasone et à la prednisone), avec des effets secondaires moindres. *In vitro*,

le mapracorat possède une puissante activité anti-inflammatoire avec une diminution importante de la synthèse de cytokines telle que l'IL13, l'IL4 et le TNF $\alpha$  par les cellules épithéliales et les fibroblastes des cellules conjonctivales [17]. M. Baiula *et al.* ont montré une réduction importante des signes cliniques allergiques. Par ailleurs, l'apoptose des éosinophiles provoqué par ce principe actif est supérieure à celle induite par la dexaméthasone et, de plus, le mapracorat provoquerait moins d'hypertonie oculaire chez les cochons d'Inde atteints de conjunctivite allergique après sensibilisation à l'ovalbumine [18].

Ces résultats intéressants pourraient, dans un futur plus ou moins proche, constituer de solides bases de recherche et de développement pour les laboratoires afin d'obtenir un nouvel anti-inflammatoire stéroïdien local puissant, dénué d'effets secondaires classiques. Ces derniers nous rendent toujours plus prudents à leur usage, surtout dans le domaine de l'ophtalmologie pédiatrique.

## Bibliographie

- LIU M, GAO H, WANG T *et al.* An essential role for dendritic cells in vernal keratoconjunctivitis: analysis by laser scanning confocal microscopy. *Clin Exp Allergy*, 2014;44:362-370.
- DENG R, SU Z, LU F *et al.* A potential link between bacterial pathogens and allergic conjunctivitis by dendritic cells. *Exp Eye Res*, 2014;120:118-126.
- GUZMÁN M, SABBIONE F, GABELLONI M *et al.* Restoring conjunctival tolerance by topical nuclear factor- $\kappa$ B inhibitors reduces preservative-facilitated allergic conjunctivitis in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;55:6116-6126.
- GANE J, BUCKLEY R. Leukotriene receptor antagonists in allergic eye disease: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013;1:65-74.
- GANE J, BUCKLEY R. Leukotriene receptor antagonists in allergic eye disease: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013;1:65-74.
- AHSANA , SALMAN AK, ALAM S *et al.* Alpha-1 Antitrypsin, a Diagnostic and Prognostic Marker of Vernal Keratoconjunctivitis. *J Clin Diagn Res*, 2014;8:CC08-CC10.
- TRAVO A, PAYA C, DELÉRIS G *et al.* Potential of FTIR spectroscopy for analysis of tears for diagnosis purposes. *Anal Bioanal Chem*, 2014;406:2367-2376.
- FUKUSHIMA A, EBHARA N. Efficacy of Olopatadine versus Epinastine for Treating Allergic Conjunctivitis Caused by Japanese Cedar Pollen: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Adv Ther*, 2014;31:1045-1058.
- MCLAURIN EB, MARSICO NP, ACKERMAN SL *et al.* Ocular Itch Relief with Alcaftadine 0.25% Versus Olopatadine 0.2% in Allergic Conjunctivitis: Pooled Analysis of Two Multicenter Randomized Clinical Trials. *Adv Ther*, 2014;31:1059-1071.
- MORTEMOUSQUE B, BOURCIER T, KHAIRALLAH M *et al.* Comparaison du collyre de kétotifène fumarate sans conservateur et du collyre d'olopatadine hydrochloride conservé dans le traitement de la conjunctivite allergique saisonnière modérée à sévère. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2014;37:1-8.
- BERGMANN MT, WILLIAMS JI, GOMES PJ *et al.* Treatment of allergic conjunctivitis with bepotastine besilate ophthalmic solution 1.5%. *Clin Ophthalmol*, 2014;8:1495-1505.
- WU MMS, YAU GSK, LEE JWY *et al.* Retrospective Review on the Use of Topical Cyclosporin A 0.05% for Paediatric Allergic Conjunctivitis in Hong Kong Chinese. *Scientific World Journal*, 2014;2014:396987.
- WAN KH, CHEN LJ, RONG SS *et al.* Topical cyclosporine in the treatment of allergic conjunctivitis: a meta-analysis. *Ophthalmology*, 2013;120:2197-2203.
- HARADA N, INADA N, ISHIMORI A *et al.* Follow-up study on patients with vernal keratoconjunctivitis undergoing topical 0.1% tacrolimus treatment. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 2014;118:378-384.
- FUKUSHIMA A, OHASHI Y, EBHARA N *et al.* Therapeutic effects of 0.1% tacrolimus eye drops for refractory allergic ocular diseases with proliferative lesion or corneal involvement. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:1023-1027.
- UETA M, SOTOZONO C, KOGA A *et al.* Usefulness of a New Therapy Using Rebamipide Eyedrops in Patients with VKC/AKC Refractory to Conventional Anti-Allergic Treatments. *Allergol Int*, 2014;63:75-81.
- BAIULA M, BEDINI A. Mapracorat, a selective glucocorticoid receptor agonist, causes apoptosis of eosinophils infiltrating the conjunctiva in late-phase experimental ocular allergy. *Drug Des Devel Ther*, 2014;8:745-757.
- CAVET ME, VOLHEJN S, HARRINGTON KL *et al.* Anti-allergic effects of mapracorat, a novel selective and epithelial cells. *Mol Vis*, 2013;19:1515-1525.

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

SOYEZ MAÎTRE DE VOTRE AGENDA ET DE VOTRE COMMUNICATION

ALAXIONE



SFO 2015

ophta  
FRANCE

RETROUVEZ ALAXIONE SUR  
LE STAND OPHTA FRANCE

N01 HALL NEUILLY

PRISE DE RENDEZ-VOUS, RAPPEL,  
CONFIRMATION AUTOMATIQUE ET  
PARAMÉTRABLE SELON VOS SOUHAITS



- 1 PRISE DE RENDEZ-VOUS SUR VOTRE PAGE INTERNET  
Si vous n'en possédez pas, nous créons votre propre page internet

→ SIMPLICITÉ, QUALITÉ, FIABILITÉ



- 2 RAPPEL DE RENDEZ-VOUS PAR AUTOMATE VOCAL ET SMS

→ 90% DE RENDEZ-VOUS SAUVÉS !



- 3 GUICHET UNIQUE  
Standard téléphonique automatique de rappel du prochain rendez-vous

→ TARIF UNIQUE À 99 EUROS\*

VOTRE MEILLEUR OUTIL D'ÉCHANGE ET DE COMMUNICATION AVEC VOS PATIENTS

L'interfaçage d'ALAXIONE avec un logiciel métier permet une grande simplicité et souplesse d'utilisation.

\*ALAXIONE vous est proposé sans aucun frais supplémentaire d'installation ou d'adaptation, sans engagement de durée, avec un coût mensuel maîtrisé de 99€ TTC /mois/médecin.

VOTRE CONTACT COMMERCIAL :

OPHTA FRANCE - 16a, rue de Jouanet - 35700 Rennes - Tel : 02.99.36.32.33 - Fax : 02.99.36.82.95 - www.ophta-france.com

VOTRE CONTACT TECHNIQUE :

ALAXIONE - Tel : 04 88 00 89 69 - Mail : contact@alaxione.fr - www.alaxione.fr



## Quoi de neuf en inflammation ?



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

**L**es uvéites sont des pathologies complexes représentant un challenge diagnostique et thérapeutique pour les ophtalmologistes. La prise en charge des uvéites non infectieuses repose en général sur une corticothérapie locale ou systémique. Une immunothérapie est indiquée lorsque la dose de prednisone, nécessaire au maintien du calme oculaire, dépasse 7,5 mg/jour sur plus de 3 mois. L'utilisation du méthotrexate ou des anti-TNF $\alpha$  reste les méthodes thérapeutiques classiques. Cependant, de nombreux essais ont été publiés ou sont en cours et devraient modifier profondément la prise en charge des uvéites, vers une prescription de molécule de plus en plus ciblées, permettant une épargne cortisonée durable.

>>> La prise en charge des uvéites non infectieuses semble avoir un avenir prometteur, avec de nombreux

nouveaux médicaments potentiellement efficaces dans le *pipeline*. De plus en plus de traitements locaux ou systémiques sont ainsi disponibles, et plusieurs formulations prometteuses sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques. Cette évolution est particulièrement remarquable car peu de nouveautés étaient apparues au cours de la dernière décennie. Les traitements standard par corticostéroïdes oraux ou topiques et les médicaments favorisant leur épargne – comme le méthotrexate, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil ou la ciclosporine (développés entre les années 1960 et 2000) – restaient ainsi les molécules de référence dans les pathologies inflammatoires oculaires non infectieuses.

>>> La prise en charge des uvéites reste un challenge complexe pour chaque ophtalmologiste. La diversité des étiologies et des réponses aux thérapeutiques ont conduit à une recherche intensive pour de nouvelles immunothérapies. Ainsi, les recommandations actuelles indiquent l'ajout d'une thérapie immunomodulatrice quand l'inflammation n'est pas contrôlée avec moins de 10 mg/jour de prednisone pendant au moins 3 mois. Mais si ces recommandations limitent les effets indésirables des corticostéroïdes, elles font aussi apparaître les limites des immunothérapies classiques (méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil ou ciclosporine) en termes d'efficacité et de tolérance. Ainsi, poussée aussi par une meilleure compréhension des mécanismes fondamentaux impliqués dans l'inflammation, de nouveaux agents pharmacologiques ciblant spécifiquement certaines voies de

l'inflammation ont été développés, et de nombreux résultats positifs ont été publiés au cours des derniers mois. La recherche exploite deux pistes prioritaires : l'amélioration des galéniques et le développement de nouvelles biothérapies ciblées [1].

### Modifications de galénique

Une première solution pour améliorer l'efficacité de ces traitements "classiques" a été une étude de la galénique. Le but recherché est d'augmenter la concentration de principe actif sur le site inflammatoire tout en limitant les effets indésirables systémiques et, si possible, locaux. Concernant la corticothérapie, l'utilisation des implants intraoculaires cortisonés (Ozurdex ou Retisert) s'est avérée relativement efficace mais grevée par une très lourde incidence de cataracte ou de glaucome secondaire. Une émulsion de cortisone (Difluprednate) a été testée dernièrement. L'émulsion permet une meilleure pénétration intraoculaire. En comparaison aux classiques collyres en solution ou en suspension de dexaméthasone, l'émulsion permet de diminuer la posologie d'instillation des collyres d'un facteur 2. Une augmentation de la pression intraoculaire de 2,5 mmHg a cependant été relevée dans le groupe traité par Difluprednate [2].

Par ailleurs, les méthodes d'iontophorèse sont aussi à l'étude pour accroître la biodisponibilité intraoculaire des collyres cortisonés (molécule EGP437). La technique d'iontophorèse, connue depuis les années 1940, connaît un nouvel essor au cours des dernières

années, notamment grâce à des travaux menés dans le kératocône. Les résultats préliminaires dans les cas d'uvéïte sont particulièrement intéressants, avec une grande efficacité sur l'inflammation de chambre antérieure après une procédure unique [1]. Cependant, des études plus robustes sont encore attendues.

L'injection intravitréenne de méthotrexate a été publiée dans plusieurs séries de cas. La dose exacte pour l'efficacité anti-inflammatoire reste discutée, le choix se portant actuellement sur 400 µg. Une étude récente a montré qu'une rémission prolongée pouvait être obtenue chez plus de 70 % des patients avec une uvéïte non infectieuse à cette dose. Une toxicité cornéenne a cependant été notée dans certaines séries de cas [3]. Il est à noter que l'injection intravitréenne d'un médicament immunomodulateur n'est pas une solution toujours évidente et simple à mettre en œuvre. En effet, les injections intravitréennes d'anti-TNF $\alpha$  ont pour l'instant été abandonnées en raison d'une toxicité locale importante constatée chez des patients avec un œdème maculaire diabétique ou des uvéïtes de Behçet [4]. Cependant, une étude est en cours avec un collyre anti-TNF $\alpha$  (ESBA 105). La tolérance s'est avérée excellente en phase II chez des 57 patients opérés de cataracte. Une étude pilote dans l'uvéïte antérieure est en cours, sans résultats publiés à ce jour [5].

En parallèle aux modifications de galénique, les travaux de recherche portent aussi sur l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

## Développement des biothérapies ciblées

Le développement des anti-TNF $\alpha$  a marqué le début des recherches cliniques sur les biothérapies ciblées. De

fait, les molécules utilisées ont évolué d'une cible large (les cellules inflammatoires) à une cible précise (cytokine, récepteur membranaire spécifique de certaines cellules inflammatoires), afin d'augmenter la spécificité des actions anti-inflammatoires et de limiter les effets indésirables. Ainsi, de nombreuses publications sont apparues ces derniers temps, mettant en avant des molécules de plus en plus ciblées.

>>> Une première évolution dans l'arsenal thérapeutique est ainsi apparue avec l'apparition **des anti-TNF $\alpha$** , comme l'infliximab (Remicade) et l'adalimumab (Humira). Pour mémoire, l'etanercept (Enbrel) est peu efficace dans les atteintes oculaires. Le mode d'action des anti-TNF $\alpha$  procède de l'inhibition du TNF $\alpha$ , qui est un élément majeur de la cascade cytokinique pro-inflammatoire et anti-infectieuse. Ils interfèrent ainsi avec le recrutement des monocytes, des macrophages et des lymphocytes T CD4+ et CD8+. Le principal effet indésirable des anti-TNF $\alpha$  est l'augmentation notable du risque infectieux. Un autre écueil est la question des toxicités hématologiques devant le faible recul de cette biothérapie apparue dans les années 2000. Ainsi, des recommandations ont été publiées en 2014 pour encadrer la prescription des anti-TNF $\alpha$  en première ligne dans la maladie de Behçet ou en deuxième ligne dans l'arthrite juvénile idiopathique, ou d'autres cas d'uvéïtes réfractaires. De nombreuses autres pistes sont à l'étude dans les uvéïtes non infectieuses à un stade de développement plus ou moins avancées. Elles visent toutes des molécules ciblées de la réponse inflammatoire [6].

>>> Le **secukinumab** (anticorps anti-IL17) a été étudié chez des patients avec une uvéïte non infectieuse, un psoriasis ou des inflammations en rapport avec une polyarthrite rhumatoïde. Le secukinumab a permis de diminuer de manière

significative les doses de médicaments immunosuppresseurs en maintenant un état oculaire calme (études SHIELD et INSURE). Cependant, le taux de récurrence ne s'est pas révélé différent de celui observé après injection d'un placebo. De plus, l'incidence des effets indésirables locaux et systémiques s'est avérée légèrement supérieure chez les patients traités par secukinumab [7].

>>> Le **sirolimus** est une molécule avec un effet immunosuppresseur connu. C'est un antibiotique de la famille des macrolides dont l'effet anti-inflammatoire et antinéoplasique passe par l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T. La tolérance de cette molécule a été confirmée chez des patients avec une maculopathie liée à l'âge ou au diabète. Initialement administré par voie veineuse, les études SAVE et SAVE-2 ont permis de montrer une efficacité anti-inflammatoire chez près de 40 % des patients avec une uvéïte non infectieuse réfractaire. Cependant, ces données reposent sur des suivis relativement courts (6 mois) avec peu d'éléments concernant la tolérance et l'efficacité à long terme [8].

>>> Parmi les molécules à fort potentiel, le **gevokizumab** (anticorps anti-IL1 $\beta$ ) s'est avéré efficace dans des études préliminaires puis des études de phase III chez des patients présentant une uvéïte en rapport avec une maladie de Behçet. Le contrôle de l'inflammation a été obtenu avec un suivi de 36 semaines sans augmentation de la corticothérapie locale ou systémique et en arrêtant les autres immunothérapies. Une étude de phase II est en cours pour les sclérites non infectieuses [1].

>>> Parmi les molécules en cours d'étude, l'**abatacept** (inhibiteur du CD28) inhibe l'activation des lymphocytes T. Il a été utilisé dans l'arthrite juvénile infantile et la polyarthrite rhumatoïde. Des études sont en cours dans les uvéïtes non infectieuses de l'adulte [9]. Le **tocilizumab** et

## INFLAMMATION

le **sarilumab** (anticorps anti-IL6) sont bien connus des rhumatologues pour ses indications dans la polyarthrite rhumatoïde. Ces molécules sont en cours d'études depuis 2012 dans les cohortes STOP-UVEITIS et SATURN chez des patients présentant une uvéite non infectieuse en Europe et aux États-Unis. La liste des molécules en cours d'essai est bien sûr non exhaustive tant les cibles thérapeutiques potentielles sont nombreuses.

### Conclusions

La prise en charge des inflammations oculaires non infectieuses est en train de connaître une mutation rapide. La corticothérapie systémique tend à être remplacée par des immunothérapies de plus en plus ciblées qui permettent de diminuer l'incidence des complications locales et systémiques. Concernant les

traitements locaux, la modification des galéniques conduit à une posologie moindre de cortisone, mais en ne s'affranchissant pas pour le moment des effets indésirables locaux.

### Bibliographie

1. MAYA JR, SADIQ MA, ZAPATA LJ *et al.* Emerging therapies for noninfectious uveitis: What may be coming to the clinics. *J Ophthalmol*, 2014;2014:310329. doi: 10.1155/2014/310329
2. SHEPPARD JD, TOYOS MM, KEMPEN JH *et al.* Difluprednate 0.05% versus prednisolone acetate 1% for endogenous anterior uveitis: a phase III, multicenter, randomized study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;55:2993-3002.
3. TAYLOR SR, BANKER A, SCHLAEN A *et al.* Intravitreal injection therapy in the treatment of noninfectious uveitis. *Dev Ophthalmol*, 2012;51:110-121.
4. TOMKINS-NETZER O, BAR A, MORARJI J *et al.* Intraocular methotrexate can induce extended remission in some patients in noninfectious uveitis. *Retina*, 2013;33:2149-2154.
5. Exploratory Study on Topical ESBA105 in Acute Anterior Uveitis, NCT00823173, <http://www.clinicaltrials.gov>
6. LEVY-CLARKE G, JABS DA, READ RW *et al.* Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*, 2014;121:785-796.
7. DICK AD, TUGAL-TUTKUN I, FOSTER ET AL S. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology*, 2013;120:777-787.
8. NGUYEN QD, IBRAHIM MA, WATTERS A *et al.* Ocular tolerability and efficacy of intravitreal and subconjunctival injections of sirolimus in patients with non-infectious uveitis: primary 6-month results of the SAVE Study. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2013;3:32.
9. HAZLEWOOD GS, BARNABE C, BARR SG *et al.* Abatacept use after failure of multiple biologic agents in patients with severe rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*, 2012;18:416-418.

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

# Lille, Vendredi 12 Juin 2015

## Hôtel Mercure Métropole

Avenue de la Marne, Marcq-en-Barœul

### Nouveautés en rétine médicale et chirurgicale

Sous la présidence du Pr David Gaucher

À l'initiative de T. Desmettre et de M. Ryckewaert

Inscriptions : [www.aso-lille.org](http://www.aso-lille.org)

## Quoi de neuf en chirurgie réfractive ?



→ D. GATINEL  
Fondation Ophtalmologique,  
Adolphe de Rothschild, PARIS.

Comme celui des autres spécialités médicales et chirurgicales, l'univers de la chirurgie réfractive n'est pas statique : il évolue au fil des ans, grâce aux progrès technologiques accomplis dans l'instrumentation à visée diagnostique et thérapeutique, mis au service de techniques chirurgicales toujours plus efficaces et plus sûres. Le Lasik occupe depuis maintenant une quinzaine d'années une place prépondérante en chirurgie réfractive, et les techniques photoablatives (Lasik et PKR) représentent toujours l'essentiel des actes effectués pour la correction des amétropies dans le plan cornéen. En 2015, la popularité de ces techniques photoablatives n'est pas (encore ?) entamée par la concurrence récemment offerte par les procédures de découpe et d'extraction lenticulaire ReLEx (*Refractive lenticule extraction*) et SMILE (*Small incision lenticule extraction*).

Ces techniques, dites "FLEx" (*Femtosecond laser-assisted lenticule extraction*), sont fondées sur le retrait manuel d'un lenticule stromal dont la découpe "en bloc" est assistée par le laser femtoseconde, et doivent être effectuées au moyen du laser femtoseconde VisuMax (Carl Zeiss Meditec). Le ReLEx et le SMILE ne constituent pas de véritables révolutions conceptuelles, mais plutôt des évolutions de la technique du "kératomileusis *in situ*". Le principe de la correction réfractive ainsi délivrée est en effet identique à celui du Lasik : elle repose sur le retrait d'un lenticule de tissu stromal dont la puissance réfractive, soustraite à celle du dioptré cornéen, vient compenser celle du défaut réfractif oculaire. Seule l'utilisation du laser femtoseconde est requise pour la réalisation de l'étape de découpe stromale en technique FLEx, le lenticule prédécoupé étant ensuite retiré manuellement "en bloc". En Lasik et PKR, le volume équivalent à ce lenticule est progressivement "photoablaté", de manière automatisée, par le laser Excimer.

Les techniques FLEx sont uniquement destinées à la correction de la myopie et de l'astigmatisme myopique composé ; elles ne permettent pas en revanche de corriger l'hypermétropie. Cette limite tient certainement en large part à la topologie du lenticule réfractif qui devrait, dans ce cas, être disséqué puis retiré afin d'augmenter la cambrure cornéenne centrale et ainsi le pouvoir optique de la cornée. Ce lenticule, qui serait nécessairement plus large et plus volumineux que dans le cas d'une correction myopique – en raison de l'importance du volume tissulaire nécessaire

pour effectuer un raccord harmonieux avec la périphérie cornéenne – devrait en effet présenter, dans le même temps, une épaisseur nulle au centre. En raison de ces contraintes, il est dès lors probable que la correction des amétropies positives par la technique SMILE ne pourrait être effectuée avec une efficacité comparable à celle du Lasik.

Outre l'économie du recours à la technologie Excimer qu'il permet, le SMILE se distingue du Lasik par le caractère manuel du retrait du lenticule réfractif, effectué grâce à une petite incision (*fig. 1*), sans qu'il soit besoin de réaliser une large découpe circulaire et de procéder au soulèvement d'un volet cornéen superficiel. La réalisation d'un capot en Lasik ou en ReLEx peut en effet susciter une appréhension chez certains patients ; de ce point de vue, le SMILE peut apparaître comme une alternative rassurante, susceptible d'accroître le contingent des candidats à une chirurgie réfractive cornéenne. Faut-il pour autant considérer que la perspective d'une correction intrastromale, sans capot, pourrait à terme

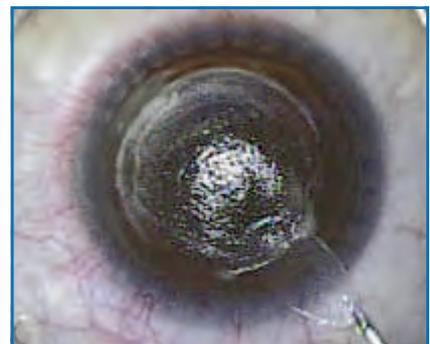


FIG. 1 : Extraction finale du lenticule après complément de dissection manuelle intrastromale en technique SMILE.

## CHIRURGIE RÉFRACTIVE

ébranler la suprématie du Lasik en chirurgie cornéenne de la myopie ?

L'absence de découpe de volet stromal permet certes de s'affranchir des – rares – complications liées à la création du capot en Lasik. Tandis que cette découpe circulaire, par section de filets nerveux superficiels, aboutit à la réduction de la sensibilité cornéenne superficielle centrale, la technique SMILE augure également de certains bénéfices cliniques, résultant d'une moindre dénervation de la surface oculaire dont la réduction des phénomènes de sécheresse oculaire postopératoires constitue le corollaire attendu. Un modèle purement théorique suggère par ailleurs que la technique SMILE respecterait mieux la structure biomécanique de la cornée grâce à la préservation de l'arche stromale antérieure superficielle qui assure la plus grande part de la rigidité cornéenne, au moins chez les cornées "saines" [1].

La réalisation du SMILE comprend cependant une étape de dissection intrastromale et d'extraction chirurgicale non automatisées qui requièrent une courbe d'apprentissage, une instrumentation dédiée et une dextérité particulière. Le SMILE constitue ainsi une technique "plus manuelle" que le Lasik. Il faut compléter de disséquer puis extraire le lenticule prédécoupé en bloc : cette étape devant être accomplie sans fragmentation du lenticule ni lésion du stroma superficiel et profond adjacents, de manière à garantir la qualité de l'interface intrastromale consécutive à l'accolement ultérieur de ses parois cornéennes antérieure et postérieure. Même si les microdistorsions de la couche de Bowman, observées en OCT, ne semblent pas affecter les performances visuelles après SMILE [2], tout *stretching* excessif risque d'altérer les propriétés optiques du dioptré cornéen, en créant par exemple des microplis liés à la distension de la couche de

Bowman et à la délamination partielle du stroma antérieur.

Les chirurgiens pratiquant la technique SMILE rapportent pour leurs patients une récupération visuelle plus longue de quelques semaines, parfois de quelques mois. Ce délai est probablement celui nécessaire à la résorption de phénomènes inflammatoires siégeant au niveau de l'interface intrastromale, consécutifs à la conjonction de l'effet des impacts laser femtoseconde sur les deux versants de l'interface et du stress mécanique lié à l'étape de dissection et d'extraction manuelle du lenticule réfractif. Ces données cliniques contrastent pourtant avec le résultat d'études en immunocytologie qui révèlent une moindre apoptose kératocytaire et une réduction des mécanismes cellulaires de l'inflammation après SMILE [3].

Les données de la littérature consacrées au SMILE sont parfois contradictoires. Certaines études suggèrent une moindre réduction de la biomécanique cornéenne par rapport à celle observée après Lasik ou PKR [1], tandis que d'autres montrent une absence de différence cliniquement mesurable entre les deux techniques [4, 5]. Un cas d'ectasie bilatérale après réalisation d'un SMILE vient d'être rapporté [6].

La moindre dénervation cornéenne résultant du SMILE se traduit logiquement par une meilleure préservation de la sensibilité cornéenne (préservation du plexus nerveux basal sous-épithélial), avec une différence statistiquement significative en faveur du SMILE pour des indicateurs tels que le *break-up time* et le test de Schirmer [7].

En technique SMILE, le temps de délivrance laser est identique quel que soit le degré de myopie traité, et la qualité du centrage pourrait être favorisée par une fixation maintenue durant la phase de préhension du globe oculaire

par le dispositif de succion et le début de la découpe réfractive. *A contrario*, il n'est pas encore possible de prévenir la survenue d'une cyclorotation du globe oculaire en cas de correction associée d'un astigmatisme à la myopie.

Les complications et les effets indésirables du Lasik sont bien documentés, et certains exigent parfois une prévention ou une prise en charge intensive en postopératoire. Malgré cela, plusieurs centaines milliers de procédures Lasik sont effectuées chaque année, et l'utilisation de plateformes laser de plus en plus sophistiquées, combinées à de réels progrès en matière de dépistage des cornées à risque, autorisent de prévenir les complications sévères et réduire encore les effets indésirables postopératoires. La rapidité et le confort de récupération procurés par le Lasik sont une source importante de la satisfaction dont témoignent les opérés, jeunes et actifs dans leur grande majorité.

Le Lasik fut autorisé par la FDA aux États-Unis en 1999 ; moins d'un an plus tard, près d'un million de procédures étaient déjà réalisées, et on estime aujourd'hui le nombre total d'yeux opérés de Lasik à 30 millions. L'essor de cette technique, motivé par un gain évident en précision réfractive et en confort postopératoire, a conduit à l'abandon quasi immédiat de la kératotomie radiaire et à la relégation de la PKR au second plan pour la chirurgie de la myopie. En comparaison, les débuts des techniques FLE<sub>x</sub>, introduites il y a maintenant 5 ans, sont beaucoup plus timides. À ce jour, le SMILE et le ReLE<sub>x</sub> peuvent prétendre conquérir progressivement une partie des indications en chirurgie de la myopie, mais pas à se substituer au Lasik. Une étude récente, ayant conclu à l'absence de réelle différence cliniquement significative en matière d'efficacité, de sécurité, de prédictibilité entre les techniques FLE<sub>x</sub> (capot

et retrait de lentille prédécoupé) et SMILE (retrait du lentille sans capot), suggère fortement que la création d'un volet cornéen superficiel n'est pas un facteur cliniquement délétère en chirurgie réfractive cornéenne [8].

L'ensemble de ces éléments plaide en faveur du maintien probable du Lasik comme la technique de référence en chirurgie réfractive. L'impossibilité du SMILE à pouvoir corriger l'hypermétropie et de réaliser des corrections personnalisées impose au chirurgien réfractif de conserver le Lasik dans son arsenal thérapeutique. En sus, la nécessité de recourir au laser Excimer pour les retouches après SMILE découragerait également toute velléité d'abandonner la photoablation au laser Excimer dont on fêtera prochainement les 30 ans d'utilisation soutenue en chirurgie cornéenne.

Le SMILE offre une alternative intéressante pour la correction des myopies fortes chez les patients présentant une

prédisposition à une sécheresse oculaire marquée en postopératoire. Alors que de nombreuses études ont permis d'objectiver l'intérêt des photoablations de surface (PRK) pour les cornées "à risque biomécanique", le bénéfice clinique réel procuré par la technique SMILE reste à démontrer sur ce point particulier.

**Bibliographie**

1. REINSTEIN DZ, ARCHER TJ, RANDLEMAN JB. Mathematical model to compare the relative tensile strength of the cornea after PRK, LASIK, and small incision lenticule extraction. *J Refract Surg*, 2013;29:454-460.
2. YAO P, ZHAO J, LI M *et al.* Microdistortions in Bowman's layer following femtosecond laser small incision lenticule extraction observed by Fourier-Domain OCT. *J Refract Surg*, 2013;29:668-674.
3. DONG Z, ZHOU X, WU J *et al.* Small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser LASIK: comparison of corneal wound healing and inflammation. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:263-269.
4. AGCA A, OZGURHAN EB, DEMIROK A *et al.* Comparison of corneal hysteresis and corneal resistance factor after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted LASIK: a prospective fellow eye study. *Cont Lens Anterior Eye*, 2014;37:77-80.
5. PEDERSEN IB, BAK-NIELSEN S, VESTERGAARD AH *et al.* Corneal biomechanical properties after LASIK, ReLEx flex, and ReLEx smile by Scheimpflug-based dynamic tonometry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014;52:1329-1335
6. EL-NAGGAR MT. Bilateral ectasia after femtosecond laser-assisted small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg*, 2015;41:884-888.
7. DENOYER A, LANDMAN E, TRINH L *et al.* Dry Eye Disease after Refractive Surgery: Comparative Outcomes of Small Incision Lenticule Extraction versus LASIK. *Ophthalmology*, 2015;122:669-676.
8. KAMIYA K, SHIMIZU K, IGARASHI A *et al.* Visual and refractive outcomes of femtosecond lenticule extraction and small-incision lenticule extraction for myopia. *Am J Ophthalmol*, 2014;157:128-134.

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



WWW.  
realites-ophtalmologiques.com

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

- + riche
- + interactif
- + proche de vous

# LUCENTIS® Un nouveau schéma posologique pour une prise en charge individualisée<sup>1</sup>



NOUVEAU  
LIBELLÉ  
D'AMM\*

## OMD : Lucentis® est indiqué chez les adultes dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD)<sup>1</sup>

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

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique<sup>(3)</sup> En l'absence de données à long terme sur l'utilisation du ranibizumab en monothérapie et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, le traitement par photocoagulation au laser reste le traitement de référence. Le ranibizumab est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula. Le traitement par ranibizumab doit être instauré lorsque l'acuité visuelle devient inférieure ou égale à 5/10, tel que cela est pratiqué pour la photocoagulation au laser, et uniquement si la prise en charge du diabète a été optimisée. En l'absence de données spécifiques, Lucentis® n'est pas recommandé dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focales et diffuses. La place du ranibizumab reste à préciser en cas d'œdème maculaire diabétique à composantes focale et diffuse.

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

Les mentions légales sont disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

