Mensuel
Avril 2018
Cahier 1

réalités

n° 251

OPHTALMOLOGIQUES

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

QUOI DE NEUF EN 2017 ?

Traitement de la pression intra-oculaire élevée (PIO) chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêta-bloquant administrée par voie oculaire est insuffisante. Etant sans conservateur l'utilisation de DUALKOPT® est à privilégier par rapport au même médicament avec conservateur, plus particulièrement pour les patients ayant une sécheresse oculaire ou une autre pathologie de la surface oculaire.

Dualkopt®

20 MG/ML DORZOLAMIDE + 5 MG/ML TIMOLOL

1ère et seule Association Fixe sans conservateur en Flacon(1)

1 FLACON POUR 2 MOIS DE TRAITEMENT

ÉLABORÉ AVEC DES PATIENTS(2)

LABORATOIRES Théa
Moteur d'innovation

DUALKOPT Remb. Sec. Soc. 65% et Collect.

(1) Répertoire des spécialités pharmaceutiques sur le site de l'ANSM à la date du 22/03/2017 : www.ansm.sante.fr
(2) Test de maniabilité réalisé sur le Flacon Easygrip - en accord avec ISO IEC 62366: 2007 - juin 2013
Etude déposée lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence

DLK AP 0817 - Réf : 17/04/63598408/PM/004

LES MENTIONS LÉGALES SONT DISPONIBLES SUR LA BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS
http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

NOUVEAU LIEU

JIFRO

12es JOURNÉES INTERACTIVES DE FORMATION DE RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

■ Jeudi 31 janvier 2019

Matin

Surface oculaire

sous la présidence du **Pr Pierre-Jean PISELLA**

Après-midi

Œdèmes maculaires

sous la présidence du **Pr Frédéric Matonti**

■ Vendredi 1er février 2019

Matin

De l'interface vitréo-rétinienne au vitré

sous la présidence du **Dr Yannick LE MER**

Après-midi

Contactologie : nouveaux défis

sous la présidence du **Dr Catherine PEYRE**

JEUDI 31 JANVIER
ET VENDREDI 1er FÉVRIER 2019
CENTRE ÉVÉNEMENTIEL – COURBEVOIE

NOUVEAU LIEU

Avec Point Vision, partageons la même vision.

Ophtalmologiste libéral, chef de centre, salarié, remplaçant, tous secteurs... Travailler chez Point Vision, c'est avant tout partager une vision commune de la liberté ! Liberté de pratiquer à son rythme, liberté d'installation, liberté d'exercer en libéral ou en tant que salarié... **Tout simplement rester libre d'être qui vous êtes**.

www.groupepointvision.com
recrutement@groupepointvision.com

L'ophtalmologie qui me ressemble

GROUPE POINT VISION

Brèves

Atrophie géographique : des critères diagnostiques et des marqueurs de l'évolutivité !

• Sadda SR, Guymer R, Holz FG *et al*. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology*, 2018;125:537-548.

• Holz FG, Sadda SR, Staurenghi G *et al*. Imaging Protocols in Clinical Studies in Advanced Age-Related Macular Degeneration: Recommendations from Classification of Atrophy Consensus Meetings. *Ophthalmology*, 2017;124:464-478.

La définition de l'atrophie géographique a longtemps été imprécise, peut être parce que le terme avait initialement été utilisé pour désigner l'atrophie de l'épithélium pigmentaire des choroïdites serpigineuses [1]. C'est seulement au milieu des années 1970 que Blair d'une part et Sarks d'autre part ont utilisé le terme "*Geographic Atrophy of Retinal Pigmentary Epithelium*" pour désigner les formes évoluées, non exsudatives de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA) [2,3].

En 2016, le premier rapport du groupe CAM (*classification of atrophy meeting*) -Group, soulignait la faiblesse de la nomenclature avec d'importantes disparités de définition entre les auteurs [4]. Le terme "atrophie géographique" ne permet pas de quantifier le degré d'extension des lésions de la rétine externe vers l'épithélium pigmentaire et vers la choriocapillaire. Aucun consensus n'avait en outre été établi pour définir la taille minimale des plages d'atrophie. Surtout, les auteurs de ce premier rapport CAM faisaient remarquer que la constitution de séries homogènes de patients est indispensable à la démonstration de l'effet thérapeutique d'un médicament. La nécessité d'une meilleure définition de la maladie était donc un préalable.

C'est l'amélioration des moyens d'imagerie et en particulier de l'OCT qui a finalement permis d'apporter une meilleure définition des formes non exsudatives de la DMLA. Les auteurs du groupe CAM se sont accordés pour associer le terme "atrophie géographique" à la présence de lésions atrophiques de la rétine externe à bords nets, associées à une perte de photorécepteurs, d'épithélium pigmentaire rétinien (EP) et de la choriocapillaire sous-jacente. La définition de l'atrophie géographique repose actuellement sur l'OCT même si d'autres moyens diagnostiques permettent de compléter le bilan.

Les **clichés couleurs (CP)** restent le premier outil d'imagerie dont disposent de nombreux praticiens et il est donc utile que certains critères diagnostiques reposent sur la description de clichés couleurs. L'**autofluorescence (FAF)** a longtemps été l'élément principal permettant de repérer les plages d'atrophie et d'avoir une certaine notion de leur évolutivité. Depuis le milieu des années 2000, l'amélioration de la technologie a permis d'utiliser l'autofluorescence dans des essais cliniques concernant la progression des plages d'atrophie [5]. La technique repose sur l'analyse d'un rayonnement du spectre visible, elle a donc l'inconvénient d'éblouir les patients et surtout d'être relativement dépendante de la transparence des milieux. Enfin, l'absorption du rayonnement bleu par le pigment maculaire xanthophylle a conduit à développer une technique d'autofluorescence en vert [6]. Pour toutes ces raisons, certains auteurs ont développé la **réflectance en proche infrarouge (NIR)** qui permet d'obtenir des images assez superposables à celles de l'autofluorescence en s'affranchissant d'un éventuel trouble des milieux et d'une absorption par le pigment maculaire [7]. L'aspect des images est cependant un peu influencé par l'épaisseur de la choroïde sous-jacente aux zones d'atrophie. Le développement progressif de l'**OCT** avec l'avènement en 2008 du *spectral domain* a permis de disposer d'images précises avec reconstruction dans différents plans qui permettent une analyse volumétrique de la perte tissulaire au cours du processus d'atrophie. L'OCT permet ainsi de détecter des lésions avant qu'elles ne soient détectables avec les autres moyens diagnostiques. En 2015, Wu et *al.* avaient corrélé l'aspect OCT et en FAF de lésions d'atrophie géographique débutante [8]. Sur la base des images OCT, les auteurs du groupe CAM définissent 4 stades d'atrophie géographique en fonction de la présence de lésions de la rétine externe et de l'EP : cRORA désigne une atrophie géographique complète intéressant l'EP et la rétine externe.

Les autres stades désignent des lésions moins évoluées : iRORA désigne une atrophie incomplète de l'EP comme de la rétine externe ; cORA désigne une atrophie complète de la rétine externe et iORA désigne une atrophie incomplète de la rétine externe.

Le ***tableau I*** et la ***figure 1*** reprennent les critères définissant la cRORA.

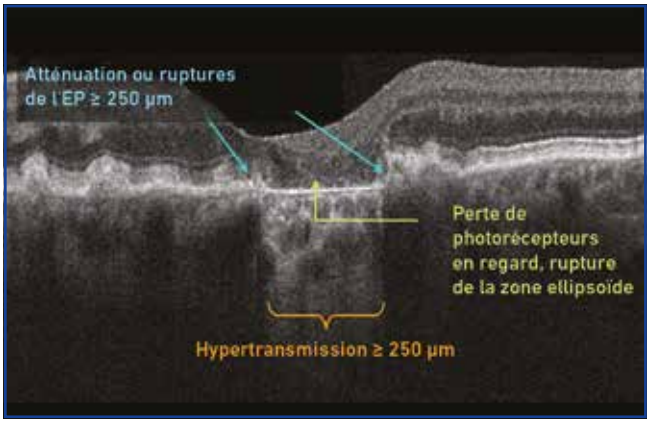


Fig. 1 : Critères OCT définissant une atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP) et de la rétine externe complète (cRORA) (cliché T. Desmettre).

Brèves

OCT	Autofluorescence (FAF)	Reflectance IR (NIR)	Clichés couleur
Zone d'hypertransmission ≥ 250 µm Zone d'atténuation ou d'interruption de la ligne de l'EP ≥ 250 µm Signes de dégénérescence des photorécepteurs en regard : amincissement de la couche nucléaire externe, perte de la limitante externe, perte de la zone ellipsoïde. Critère d'exclusion : signes de déchirure de l'EP maculaire	Lésions à bords nets Hypoautofluorescence : "noir" similaire à celui de la papille ou des vaisseaux rétiniens* Diamètre, ≥ 250 mm (aire 0,05 mm²) Critère d'exclusion : signes de déchirure de l'EP maculaire ou artéfact	Lésions à bords nets Hyperréflective Diamètre ≥ 250 mm (aire 0,05 mm²) Critère d'exclusion : artéfacts	Lésions à bords nets Hypopigmentation Majoration de la visibilité des vaisseaux choroïdiens Diamètre ≥ 250 mm (aire 0,05 mm²)
* en cas d'autofluorescence éparse au pourtour des plages d'hypofluorescence, de drusen refractiles (calcifiés) ou de matériel résiduel au sein des zones d'atrophie le signal peut apparaitre grisâtre vs noir			

Tableau I : Critères définissant une atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP) et de la rétine externe complète (cRORA) en OCT avec observations complémentaires par les autres techniques (autofluorescence, réflectance infrarouge, clichés couleurs. D'après Holz FG *et al. Ophthalmology*, 2017;124:464-478.

• Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB *et al.* The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2018;125:369-390.

Les traitements qui sont envisagés pour l'atrophie géographique visent tous à freiner l'évolution des lésions et non pas à rétablir la rétine et l'EP tels qu'ils étaient antérieurement. Il apparaît donc important de pouvoir évaluer la progression des lésions et même de déterminer quels sont les patients les plus à risque d'évolution à court terme. L'article de Monika Fleckenstein publié dans le dernier numéro de *Ophthalmology* reprend ces notions à partir d'une revue extensive de la littérature.

Les lésions de l'atrophie géographique débutent généralement au pourtour de la fovéola, épargnant longtemps la zone centrale. Ces lésions évoluent progressivement avec une majoration progressive de leur taille, une lente coalescence et une extension *in fine* à la partie centrale de la fovéa. Dans l'ensemble, les taux de progression de l'atrophie géographique rapportés dans la littérature se situent entre 0,53 et 2,6 mm²/an (médiane, 1,78 mm²/an). Les marqueurs de l'évolution identifiés par les auteurs sont les suivants :
– la **taille de la lésion** : les patients ayant des plages d'atrophie de petite taille ont une évolution plus lente (0,74 mm²/an chez les patients dont des lésions ont une surface moindre que celle de la papille. Les auteurs relativisent un peu ce critère qui pourrait traduire l'hétérogénéité des séries de la littérature plutôt qu'un pronostic individuel ;
– le **caractère ± focal des lésions** : pour une surface d'atrophie égale les patients ayant une lésion unique ont une évolutivité moindre que les patients ayant des lésions multiples. De même les patients passant d'une lésion unique à des lésions multiples ont une majoration du potentiel évolutif de leurs lésions ;
– la **localisation des lésions** : les lésions extrafovéales progressent moins vite que les lésions fovéales. Pour certains auteurs, l'épargne fovéale reflète la moindre sensibilité des cônes à l'atrophie par rapports aux bâtonnets périfovéaux [9, 10]. C'est bien sûr la perte de ces bâtonnets périfovéaux qui explique la relative héméralopie des patients dès le stade de maculopathie liée à l'âge (MLA) ;
– la **distribution de l'autofluorescence au pourtour des zones d'atrophie** : il semble que l'hyperautofluorescence aux bords des plages d'atrophie ne marque pas seulement un excès de lipofuscine mais surtout une réorientation des cellules de l'épithélium pigmentaire traduisant la désorganisation tissulaire. Selon Holz, les patients ayant des zones d'autofluorescence éparses (*trickling*) sont ceux dont les lésions progressent le plus rapidement (3,02 mm²/an) [11] (***fig. 2***). Cette notion a été largement confirmée par d'autres auteurs ;

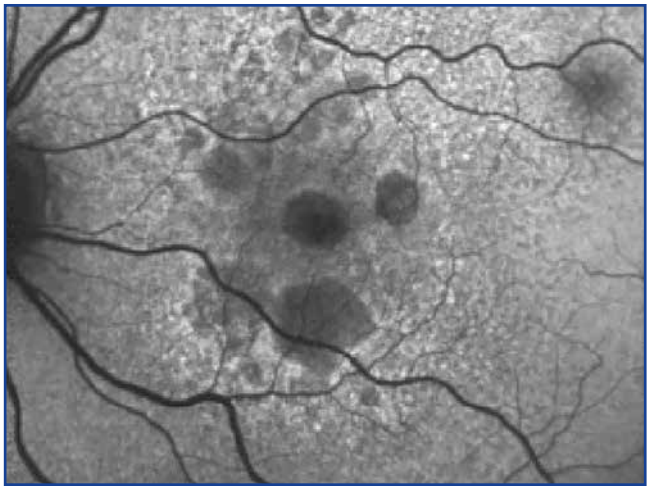


Fig. 2 : L'hyperautofluorescence éparse (*trickling*) est un marqueur important de l'évolutivité de l'atrophie géographique. D'après Fleckenstein M *et al. Ophthalmology*, 2018;125:369-390.

– l'**extension des zones l'hyperautofluorescence au pourtour des plages d'atrophie** est aussi un critère évolutif. La taille de la zone d'hyperautofluorescence et une forme en anneau ou en coque témoignent d'un potentiel évolutif plus important ;
– en OCT, les **anomalies de structures aux bords des plages d'atrophie** regroupent des soulèvements irréguliers de l'EP, une séparation de la ligne EP/membrane de Bruch, un amincissement de la couche nucléaire interne. Elles sont associées à des taux de progression plus rapide de l'atrophie. La séparation de la ligne EP/membrane de Bruch est aussi repérée chez les patients ayant une distribution éparse de l'hyperautofluorescence aux bords des plages d'atrophie. Elle pourrait correspondre à une majoration des dépôts laminaires basaux une fois le processus d'atrophie déclenché vers la rétine externe [12] ;
– la présence d'une **rupture de la zone ellipsoïde** permettrait de prédire la localisation des futures zones d'atrophie mais probablement pas le taux de progression ;
– la présence de **tubulations rétiniennes** a été associée à des taux de progression de l'atrophie plus importants ;
– l'**épaisseur choroïdienne** en regard de la zone fovéale a été inversement corrélée à la rapidité de progression de l'atrophie dans plusieurs études mais dans une étude cette corrélation inverse était limitée au groupe des patients ayant en outre des pseudodrusen réticulés ;
– la présence de **tractions vitréorétiniennes** a été corrélée aux taux de progression de l'atrophie, peut être parce qu'elles peuvent constituer un élément supplémentaire pour la désorganisation tissulaire rétinienne ;
– la présence de **pseudodrusen réticulés** est un marqueur important d'évolutivité de l'atrophie. Ces pseudodrusen sont aussi un élément en faveur d'une progression des formes intermédiaires de MLA vers une atrophie géographique. Enfin, ces pseudodrusen réticulés sont plus souvent observés chez les patients ayant des atrophies géographiques multifocales ;
– la présence d'une **atrophie sur l'œil adelphe** est un marqueur important d'évolutivité de l'atrophie ;
– les **marqueurs génétiques**, en particulier ceux du polymorphisme du CFH ou le gène ARSM2 ne sont pas associés à l'évolutivité de l'atrophie dans toutes les études ;
– l'épargne centrale longtemps conservée explique que le **chiffre d'acuité visuelle** ne soit logiquement pas associé à l'évolutivité de la maladie. En revanche, certains auteurs ont montré l'intérêt de la mesure de l'acuité en vision scotopique qui serait inversement corrélée au taux de progression de l'atrophie [13].

En conclusion, les facteurs qui semblent les plus pertinents parce qu'ils ont été identifiés dans plusieurs cohortes sont **la taille des lésions**, **la localisation des lésions**, **le caractère multifocal de l'atrophie**, **la distribution de l'hyperautofluorescence autour des lésions** et l'**atteinte de l'œil adelphe**.

Actuellement, il n'existe pas de système de score avec une pondération de ces facteurs qui permettrait de déterminer un index de progression pour chaque patient. La standardisation récente des critères diagnostiques de l'atrophie géographique et la progression vers l'identification des marqueurs d'évolutivité sont en tous cas des éléments qui permettront probablement de développer ce type d'outils à l'avenir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gass J. Stereoscopic Atlas of Macular Diseases, ed 1. St Louis: Mosby; 1970.
2. Blair CJ. Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. A manifestation of senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1975;93:19-25.
3. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol*, 1976;60:324-341.
4. Schmitz-Valckenberg S, Sadda S, Staurenghi G *et al*. Geographic atrophy: Semantic Considerations and Literature Review. *Retina*, 2016;36:2250-2264.
5. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S *et al*. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*, 2014;121:1079-1091.
6. Wolf-Schnurrbusch UE, Wittwer VV, Ghanem R *et al*. Blue-light versus green-light autofluorescence: lesion size of areas of geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:9497-9502.
7. Elsner AE, Burns SA, Weiter JJ *et al*. Infrared imaging of sub-retinal structures in the human ocular fundus. *Vision Res*, 1996;36:191-205.
8. Wu Z, Luu CD, Ayton LN *et al*. Fundus autofluorescence characteristics of nascent geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:1546-1552.
9. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996;37:1236-1249.
10. Owsley C, McGwin G, Jackson GR *et al*. Cone- and rod-mediated dark adaptation impairment in age-related maculopathy. *Ophthalmology,* 2007;114:1728-1735.
11. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M *et al*. S. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:463-472.
12. Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Martens C *et al*. Fundus autofluorescence and spectral-domain optical coherence tomography characteristics in a rapidly progressing form of geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:3761-3766.
13. Yehoshua Z, de Amorim Garcia Filho CA, Nunes RP *et al*. Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration: the COMPLETE study. *Ophthalmology*, 2014;121:693-701.

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

SÉCHERESSE OCULAIRE MODÉRÉE À SÉVÈRE

VISMED®

Hyaluronate de sodium 0,18 %

Multi 15 mL

NOUVEAU !

LA RÉFÉRENCE VERSION XXL

SANS AUCUN CONSERVATEUR

6 MOIS DURÉE D'UTILISATION APRÈS OUVERTURE

Fabriqué en France

⊕ ÉCONOMIQUE*

⊕ ÉCOLOGIQUE*

⊕ SOUPLE**

*par rapport au flacon 10mL

**Rapport CARMA final R170601_ NEOVIS 10 - 15 ml

P/VIS272-03/18

Conditions de prise en charge : Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kérato-conjonctivite sèche et en 3e intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et les gels. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois. Renouvellement possible après examen ophtalmologique. Vismed Multi 15 mL : Prise en charge Sécurité Sociale : 13,35 € - Prix limite de vente : 16,70 euros.

CE 0123

Dispositif médical de classe IIb.
Fabricant : TRB Chemedica. Consultez la notice.

148, Av. G. Guynemer - 06700 Saint-Laurent du Var
Tél : 04 93 19 54 03 – Fax : 04 97 19 36 31
www.horus-pharma.fr

Horus PHARMA

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

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-Dhellemmes, 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

J. Laurain, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. 0147006714, Fax: 0147006999
info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Impression: bialec
23, allée des Grands-Pâquis
54180 Heillecourt
Commission paritaire: 0121 T 81115
ISSN: 1242 – 0018
Dépôt légal: 2e trimestre 2018

Avril 2018
Cahier 1
#251

Brèves

7 **Atrophie géographique : des critères diagnostiques et des marqueurs de l'évolutivité !**
T. Desmettre

L'Année Ophtalmologique
quoi de neuf en 2017 ?

13 **Quoi de neuf en rétine (hors DMLA) ?**
M. Paques, M.-H. Errera, C. Bottin, S. Tick

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

31 **Quoi de neuf dans le glaucome ?**
F. Aptel

36 **Quoi de neuf en surface oculaire ?**
A. Muselier-Mathieu

42 **Quoi de neuf dans l'allergie oculaire ?**
C. Morice, B. Mortemousque

46 **L'inflammation en pédiatrie**
E. Di Foggia, A. Sauer

50 **Quoi de neuf en contactologie ?**
L. Bloise

53 **Quoi de neuf en cornée ?**
P. Fournié

59 **Quoi de neuf en chirurgie de la cataracte ?**
S. Zaluski

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

70 **Quoi de neuf en oculoplastique ?**
A. Martel, M. Hamedani

– un encart CORONA ;
– un cahier 2 "Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine" n° 22 ;
– un numéro spécial "Chirurgie réfractive 2018"
sont routés avec ce numéro.

Le bulletin d'abonnement est en page 77.

Stellaris Elite™
Vision Enhancement System

DEMAIN COMMENCE AUJOURD'HUI

BAUSCH+LOMB

Le Stellaris ELITE™, est un équipement de microchirurgie oculaire conçu pour être utilisé lors d'interventions chirurgicales sur le segment antérieur et postérieur de l'œil.
Il permet d'effectuer des interventions de cataracte par phacoémulsification, d'irrigation/aspiration, de diathermie bipolaire, de vitrectomie, d'injection/extraction de liquides de tamponnement et les opérations d'échange air/fluide. Il est réservé aux établissements de santé pour les chirurgiens ophtalmologistes et les personnels qualifiés dans les procédures chirurgicales.
Les accessoires de cet équipement, les consommables sous forme de références individuelles ou de packs, ainsi que l'instrumentation permettant de réaliser ces procédures chirurgicales, sont des dispositifs médicaux de classe IIb et IIa qui portent le marquage 0197 dont l'évaluation de conformité a été établie par l'organisme habilité TÜV Rheinland LGA Products GmbH. Veuillez prendre connaissance du catalogue référençant et décrivant ces différents dispositifs, lire attentivement les instructions du manuel d'utilisation et, le cas échéant de la notice spécifique qui accompagne le(s) dispositif(s) médical(aux). Ces dispositifs médicaux sont pris en charge par les organismes publics d'assurance maladie au titre de leur inclusion dans le financement des groupes homogènes de malades et de séjour relatifs aux interventions intraoculaires. © Janvier 2018

18/03/BAUSCH&LOMB/PM/002

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en rétine (hors DMLA) ?

M. PAQUES, M.-H. ERRERA, C. BOTTIN, S. TICK
Service d'Ophtalmologie,
CHNO des 15/20, PARIS.

Pathologies vasculaires rétiniennes : une meilleure compréhension de l'anatomie normale et du rôle des macroanévrysmes

M. PAQUES
Hôpital des Quinze-Vingts, DHU SightRestore,
INSERM-DHOS CIC 1423, PARIS.

Comprendre la distribution du flux sanguin dans les couches rétiniennes est d'un grand intérêt dans la compréhension de la physiologie rétinienne et la pathologie. L'établissement d'un modèle tridimensionnel de circulation capillaire est également une étape importante pour comprendre les images d'OCT-A.

Cependant et étonnamment, il n'y a pas de modèle complet de la microcirculation rétinienne dans les yeux de grands mammifères. La microcirculation de la rétine de mammifère est habituellement décrite comme trois couches parallèles de microvaisseaux avec des capillaires supplémentaires irriguant la couche de fibres nerveuses [1] (***fig. 1***). On sait en fait très peu de choses sur la distribution du flux capillaire dans ce réseau complexe. En effet, peu d'études détaillées sur la disposition anatomique des capillaires rétiniens chez les grands mammifères ont été rapportées. L'angiographie à la fluorescéine *in vivo* peut résoudre des capillaires individuels proches de l'interface vitréorétinienne mais ne permet pas d'observer de manière fiable des microvaisseaux plus profonds.

L'apparition récente de systèmes d'imagerie *in vivo* permettant la segmentation de couche de microvaisseaux comme l'ophtalmoscopie optique adaptative ou la tomographie par cohérence angio-optique (OCT-A) a renouvelé l'intérêt pour l'analyse de la disposition tridimensionnelle des microvaisseaux rétiniens humains.

Cependant, la résolution encore limitée de l'OCT-A nuit à l'analyse de la relation entre les couches. À partir de reconstructions 3D de coupes de microscopie confocale de rétine de porc dont les vaisseaux ont été marqués par immunofluorescence, une étude a permis de préciser l'anatomie des différents plans capillaires. Un patient travail de traçage a ensuite permis de suivre les trajets individuels des capillaires et ainsi d'analyser leurs connections couches par couche. Ceci montre clairement que les trois couches microvasculaires (hormis les capillaires épipapillaires) ont un arrangement sériel, c'est-à-dire que la plus grande partie du flux sanguin rétinien, amené par des artérioles branchées sur la couche microvasculaire superficielle, passe par la couche microvasculaire profonde. Les capillaires épipapillaires, quant à eux, n'émergent pas de la papille mais de la couche microvasculaire superficielle.

À partir de l'analyse quantitative des connexions, les principales voies d'écoulement ont été déduites et des modèles bi- et tridimensionnels de la direction de l'écoulement capillaire ont été construits.

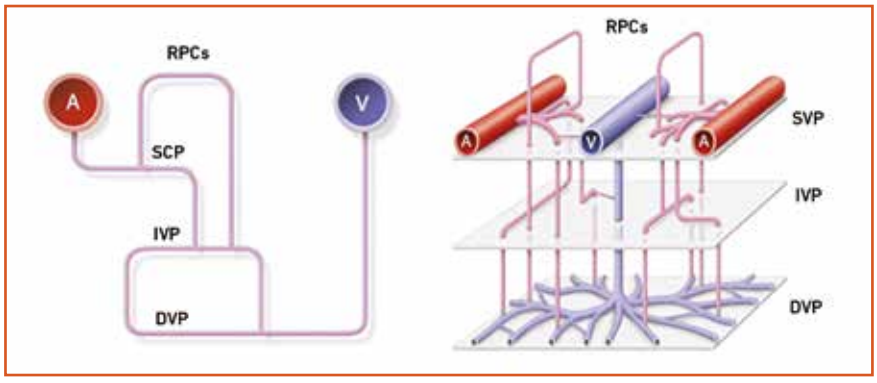


Fig. 1 : Modèles 2 D et 3 D de la circulation rétinienne.

L'Année ophtalmologique

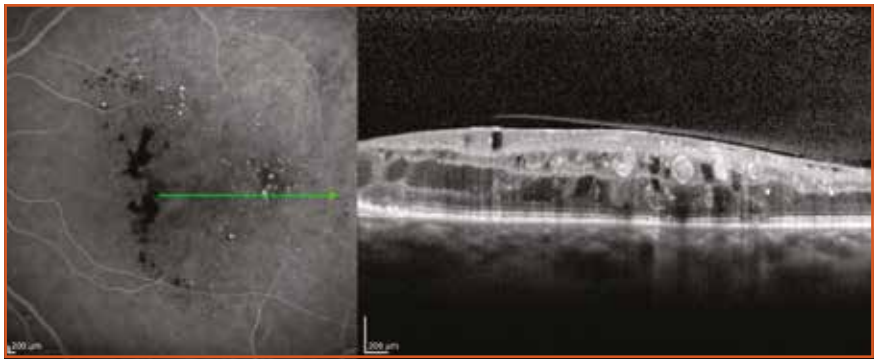


Fig. 2 : Exemple de macroanévrysme dans un œdème maculaire. **À gauche :** angiographie ICG. **À droite :** coupe OCT.

>>> Œdème maculaire chronique : chercher le macroanévrysme

L'œdème maculaire chronique est une cause banale de baisse d'acuité visuelle chez le diabétique ou lors d'une occlusion veineuse rétinienne. Le plus souvent, le patient sera soumis à des injections intravitréennes répétées, pouvant parfois se poursuivre durant des années. Une complication courante des maladies vasculaires rétiniennes est le développement d'anomalies vasculaires focales. Les microanévrysmes sont si fréquents qu'on remarque à peine leur présence au fond d'œil (***fig. 2***).

Cependant, certains d'entre eux semblent pouvoir se développer à tel point qu'ils deviennent de véritables ectasies que l'on peut appeler macroanévrysmes. Nous avons montré [2] que l'angiographie ICG est très largement supérieure à l'angiographie à la fluorescéine pour la détection de ces macroanévrysmes. Dans une étude pilote, nous avons constaté que la combinaison de la détection des macroanévrysmes capillaires par l'angiographie ICG et le contrôle de l'efficacité de leur photocoagulation par l'OCT peut être suivie d'une amélioration anatomique et fonctionnelle de l'œdème maculaire [3].

Malgré les limites inhérentes à notre étude pilote non randomisée, nous pensons que ces résultats sont importants parce que la plupart de nos patients avaient une perte visuelle depuis plus d'un an et ces derniers ont amélioré leur vision en l'absence d'autre traitement. Nos résultats peuvent donc contribuer à réévaluer le rôle de la photocoagulation laser dans la prise en charge de l'œdème maculaire chronique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fouquet S, Vacca O, Sennlaub F *et al.* The 3D Retinal Capillary Circulation in Pigs Reveals a Predominant Serial Organization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:5754-5763.
2. Bourhis A, Girmens JF, Boni S *et al.* Imaging of macroaneurysms occurring during retinal vein occlusion and diabetic retinopathy by indocyanine green angiography and high resolution optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010;248:161-166.
3. Paques M, Philippakis E, Bonnet C *et al.* Indocyanine green-guided targeted photocoagulation of capillary macroaneurysms in macular edema: a pilot study. *Br J Ophthalmol*, (in press).

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

Le point sur les nécroses rétiniennes aiguës

M.-H. ERRERA
Service d'ophtalmologie IV,
Centre hospitalier National des 15-20,
DHU ViewMaintain, Sorbonne-Universités, UPMC,
PARIS.

La nécrose rétinienne aiguë (ou ARN) est une forme dévastatrice et rare d'infection uvéitique causée par le virus *varicella-zoster* (VZV) et l'*herpès simplex virus* (HSV). La morbidité en termes de perte visuelle est importante avec une prédilection pour l'atteinte oculaire bilatérale.

Le traitement du ARN a fait l'objet de publications récentes, ce qui justifie cette revue de la littérature. Le ARN syndrome est défini par les caractéristiques cliniques suivantes de l'*American Uveitis Society* sont (***fig. 3***) :
– un ou plusieurs foyers de nécrose rétinienne à marges nettes en rétine périphérique ;
– une progression de la maladie en l'absence de traitement antiviral ;
– une progression circonférentielle ;
– la présence d'une vasculopathie occlusive avec atteinte artérielle ;
– … et une réaction inflammatoire dans le segment antérieur ou dans la cavité vitréenne.

Des variantes non nécrosantes et à type de nécrose postérieure multifocale ont été décrites. Pour cette raison, les patients qui présentent une uvéite antérieure doivent avoir avec un examen du fond d'œil, pupille dilatée pour exclure un ARN et d'autres causes d'uvéites.

>>> Traitement antiviral du ARN

Le traitement le plus souvent utilisé lors de la découverte d'un ARN syndrome consiste en l'aciclovir intraveineux ou le valaciclovir par voie orale. D'autres traitements peuvent être recommandés comme le famciclovir, le valganciclovir ou l'aciclovir par voie orale ainsi que le

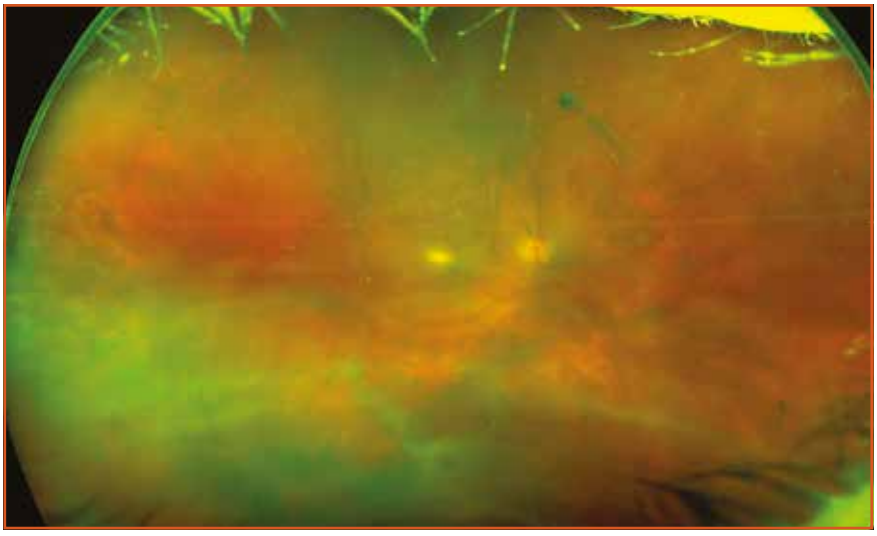


Fig. 3 : Photo du fond d'oeil d'une patiente âgée de 50 ans avec nécrose rétinienne aiguë (ARN) montrant une hyalite inférieure, une rétinite et un œdème du nerf optique. L'analyse du prélèvement d'humeur aqueuse était positive par PCR pour l'HSV1 et la patiente présentait comme antécédent une méningo-encéphalite à HSV1 deux ans auparavant.

foscarnet et le ganciclovir par voie intraveineuse. Des thérapeutiques adjuvantes comme le foscarnet ou le ganciclovir en injection intravitréennes, sont aussi utilisées.

Si le prélèvement de liquide intraoculaire confirme le CMV comme cause du ARN, le traitement est alors similaire à celui d'une rétinite à CMV et est différent d'une étiologie à VZV ou HSV.

Le traitement standard du ARN consiste en l'aciclovir intraveineux (10 mg/kg toutes les 8 heures) pendant 7 à 10 jours pour obtenir des concentrations suffisantes suivi par une thérapeutique antivirale par voie orale pendant plusieurs mois.

Cependant, malgré le traitement antiviral qui réduit l'atteinte de l'œil controlatéral, l'incidence de la perte de vision sévère et du décollement de la rétine dans l'œil atteint est encore élevée.

Les yeux qui présentent une rétinite affectant une surface supérieure ou égale à 25 % de la surface totale de la rétine, présentent un risque 12 fois supérieur de développer à décollement de la rétine par rapport aux yeux dont la surface de rétine atteinte est de moins de 25 % de la rétine totale.

Baltinas *et al.* ont étudié ces complications chez 62 patients (68 yeux) atteints de ARN syndrome traités soit par valaciclovir oral, soit par aciclovir intraveineux.

Ils ont conclu à une équivalence de ces 2 traitements car la vision finale était la même, tout comme l'amélioration visuelle entre le diagnostic et l'examen final 5 ans après. 51 % des patients ont présenté une perte de vision sévère (<1/10^{e}) à la visite finale. Ce taux de perte de vision était semblable entre les yeux traités par aciclovir intraveineux (46 %) et valaciclovir par voie orale (59 %). Il en était de même pour 29 % des patients qui présentaient à l'examen final, une vision considérée comme bonne (> 4/10^{e}) ; ce pourcentage de patients était similaire qu'ils aient reçu de l'aciclovir intraveineux ou du valaciclovir par voie orale.

L'analyse en sous-groupes pour évaluer l'effet d'une thérapie adjuvante dans le groupe oral valaciclovir n'a pas montré de différence significative en termes de vision finale entre les patients avec et sans injection intravitréenne antivirale. Ce résultat est controversé car Wong *et al.* ont montré que le foscarnet intravitréen pourrait réduire le taux de décollement de la rétine ou la perte visuelle sévère dans l'ARN.

Baltinas *et al.* ont également montré que le traitement oral par valaciclovir est cliniquement équivalent au traitement intraveineux par aciclovir en termes de risque de décollement de la rétine. Le décollement de la rétine compliquait l'ARN chez 63 % des yeux dans leur série. L'ajout d'un agent intravitréen au traitement oral ou intraveineux n'affectait pas le taux d'apparition de décollement de la rétine. Le temps médian d'apparition de ce décollement était de 56 jours pour la cohorte totale, de 55 jours pour le groupe ayant reçu le traitement intraveineux, et de 63 jours pour le groupe traité par voie orale.

Le rôle d'une barrière laser prophylactique contre le décollement de la rétine dans l'ARN est controversé dans la littérature. Dans l'étude de Baltinas *et al.*, un traitement prophylactique par laser était réalisé chez 31 % des yeux dans la cohorte entière et à un temps médian de 8 jours après le diagnostic d'ARN. Une barrière laser ne réduisait pas le taux de décollement de la rétine avec 62 % des yeux qui développaient cette complication malgré ce traitement prophylactique. 64 % des yeux sans traitement prophylactique développaient un décollement de la rétine. Ce taux était de 59 % dans une autre étude récente.

Dans cette étude, les facteurs de risque de perte visuelle sévère étaient : la survenue d'un décollement de la rétine, la vision de 1/10^{e} au diagnostic par rapport à une vision de 10/10^{e} et le délai entre la survenue du ARN et l'initiation du traitement avec un délai moyen de 5 jours. Les pratiques courantes dans certains pays sont de se tourner plus fréquemment vers le valaciclovir oral comme traitement

L'Année ophtalmologique

du ARN avec de bons résultats dans de petites série publiées. Ces résultats sont confortés par le fait que le valaciclovir oral présente des concentrations plasmatiques comparables à l'aciclovir intraveineux et l'avantage d'un coût total plus faible, le patient étant suivi en externe.

Une étude a montré qu'une administration de valaciclovir (1 000 mg) ou d'aciclovir intraveineux (5 mg/kg ou 350 mg) produit des taux sériques d'aciclovir similaires. Des taux sériques après administration de 2000 mg de valaciclovir oral 4 fois par jour étaient comparables aux valeurs obtenues avec 10 mg/kg d'aciclovir intraveineux toutes les 8 heures. Une autre étude récente a comparé l'efficacité de la vitrectomie pour traiter l'ARN syndrome et a étudié la réalisation d'une vitrectomie précoce prophylactique systématique avec tamponnade par silicone et injection intravitréenne en plus du traitement systémique antiviral. La vitrectomie prophylactique n'a pas permis de prévenir la survenue d'un décollement de la rétine ou d'améliorer le pronostic visuel dans cette étude.

En conclusion, les résultats visuels des patients atteints de ARN traités par valaciclovir oral ne sont pas différents de ceux traités par aciclovir intraveineux. En général, le pronostic visuel des patients atteints d'ARN est péjoratif, les patients dans ces 2 groupes de traitements ont présenté dans l'étude de Baltinas *et al.* des pertes de vision sévères à des taux similaires, de décollement de la rétine et autres complications. Toutefois, une minorité de patients dans ces 2 groupes de traitement maintiennent une vision relativement bonne. La survenue de décollements de la rétine n'était pas prévenue par la réalisation d'une barrière laser prophylactique ou par une injection antivirale intravitréenne.

Dès que 25 % ou plus de la rétine est affectée par la nécrose rétinienne aiguë, le risque de décollement de la rétine et de perte visuelle augmente significativement.

Au vu de ces données montrant une efficacité comparable entre les traitements intraveineux et oraux, **le valaciclovir par voie orale devrait être considéré dans notre arsenal thérapeutique**.

POUR EN SAVOIR PLUS :

- Baltinas J, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Comparing Treatment of Acute Retinal Necrosis With Either Oral Valacyclovir or Intravenous Acyclovir. *American Journal of Ophthalmology*, 2018.
- Butler NJ *et al.* Acute Retinal Necrosis: Presenting Characteristics and Clinical Outcomes in a Cohort of Polymerase Chain Reaction-Positive Patients. *American Journal of Ophthalmology*, 2017;179:179-189.
- Cochrane TF *et al.* Acute Retinal Necrosis in the United Kingdom: Results of a Prospective Surveillance Study. *Eye*, 2012;26:370-377.
- Duker JS, Blumenkranz MS. Diagnosis and Management of the Acute Retinal Necrosis (ARN) Syndrome. *Survey of Ophthalmology*, 1991;35:327-243.
- Höglund M, Ljungman P, Weller S. Comparable Aciclovir Exposures Produced by Oral Valaciclovir and Intravenous Aciclovir in Immunocompromised Cancer Patients. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2001;47:855-861.
- Holland GN. Standard Diagnostic Criteria for the Acute Retinal Necrosis Syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *American Journal of Ophthalmology*, 1994;117:663-667.
- Liu S, Wang D, Zhang X. The Necessity and Optimal Time for Performing Pars Plana Vitrectomy in Acute Retinal Necrosis Patients. *BMC Ophthalmology*, 2018;18:15.
- Schoenberger SD *et al.* Diagnosis and Treatment of Acute Retinal Necrosis: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 2017;124:382-392.
- Weller S *et al.* Pharmacokinetics of the Acyclovir Pro-Drug Valaciclovir after Escalating Single- and Multiple-Dose Administration to Normal Volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1993;54:595-605.
- Wensing B, de Groot-Mijnes JDF, Rothova A. Necrotizing and Nonnecrotizing Variants of Herpetic Uveitis with Posterior Segment Involvement. Archives of Ophthalmology. *Chicago, Ill.*: 1960, 2011;129:403-438.
- Wong R *et al.* Acute Retinal Necrosis: The Effects of Intravitreal Foscarnet and Virus Type on Outcome. *Ophthalmology*, 2010;117:556-560.

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

Pachychoroïde : quoi de neuf ?

C. BOTTIN,
Service Pr Sahel, CHNO des 15/20, PARIS.

La pachychoroïde (PC) correspond littéralement à une augmentation diffuse ou focale d'épaisseur choroïdienne avec une dilatation des vaisseaux choroïdiens, induisant des plages d'hyperperméabilité choroïdienne à l'angiographie au vert d'indocyanine. En tomographie par cohérence optique (OCT) en mode EDI ("*Enhanced Depth Imaging*"), son épaisseur se mesure entre la membrane de Bruch et la jonction choroïdo-sclérale. Initialement décrite chez des patients atteints de choriorétinite séreuse centrale (CRSC), la PC favoriserait la survenue de décollements focaux de l'épithélium pigmentaire avec des décollements séreux rétiniens (DSR) consécutifs [1].

David *et al.* ont été les premiers en 2013 à la considérer comme une entité clinique à part entière actuellement nommée épithéliopathie pigmentaire avec pachychoroïde [2]. Il s'agissait d'une série de patients qui répondaient aux critères jusqu'alors admis pour le diagnostic de pachychoroïde, mais qui présentaient également de petits décollements de l'épithélium pigmentaire sans DSR en regard des zones d'épaississement choroïdien, avec le

plus souvent un aspect hétérogène en autofluorescence. D'autres pathologies ont été ensuite associées à la PC. Le "spectre" des PC comprend ainsi : l'épithéliopathie pigmentaire avec pachychoroïde, la CRSC, la pachychoroïde néovasculaire (avec néovaisseaux choroïdiens occultes) et la vasculopathie polypoïdale.

Ces entités partagent un facteur commun, une choroïde épaisse, et donc probablement en partie les mêmes mécanismes physiopathologiques sans que ceux-ci aient été clairement identifiés [3].

Chung *et al.* ont rapporté en 2017 l'association entre l'excavation choroïdienne focale et la PC [4]. Dans cette série de patients, ils montraient l'existence d'une choroïde épaissie directement de part et d'autre de l'excavation choroïdienne focale. La congestion choroïdienne veineuse chronique pourrait être à l'origine de la libération de médiateurs pro-inflammatoires et pro-thrombotiques mais les mécanismes d'atrophie puis d'excavation choroïdienne demeurent incertains.

Phasukkijwatana *et al.* (***fig. 4***) ont récemment décrit une nouvelle entité appartenant au groupe des PC : le syndrome de pachychoroïde péripapillaire [5]. Il est défini par un épaississement choroïdien focal le plus souvent bilatéral, prédominant dans la région péripapillaire, et plus particulièrement en inter-papillomaculaire, ce qui n'est pas le cas des autres PC. Cet épaississement choroïdien décroît progressivement plus on se rapproche du côté temporal de la macula. Peuvent s'y associer un DSR et/ou du liquide intrarétinien en nasal de la macula. L'examen du fond d'œil révèle fréquemment une petite papille pleine peu excavée, parfois accompagnée de plis choroïdiens.

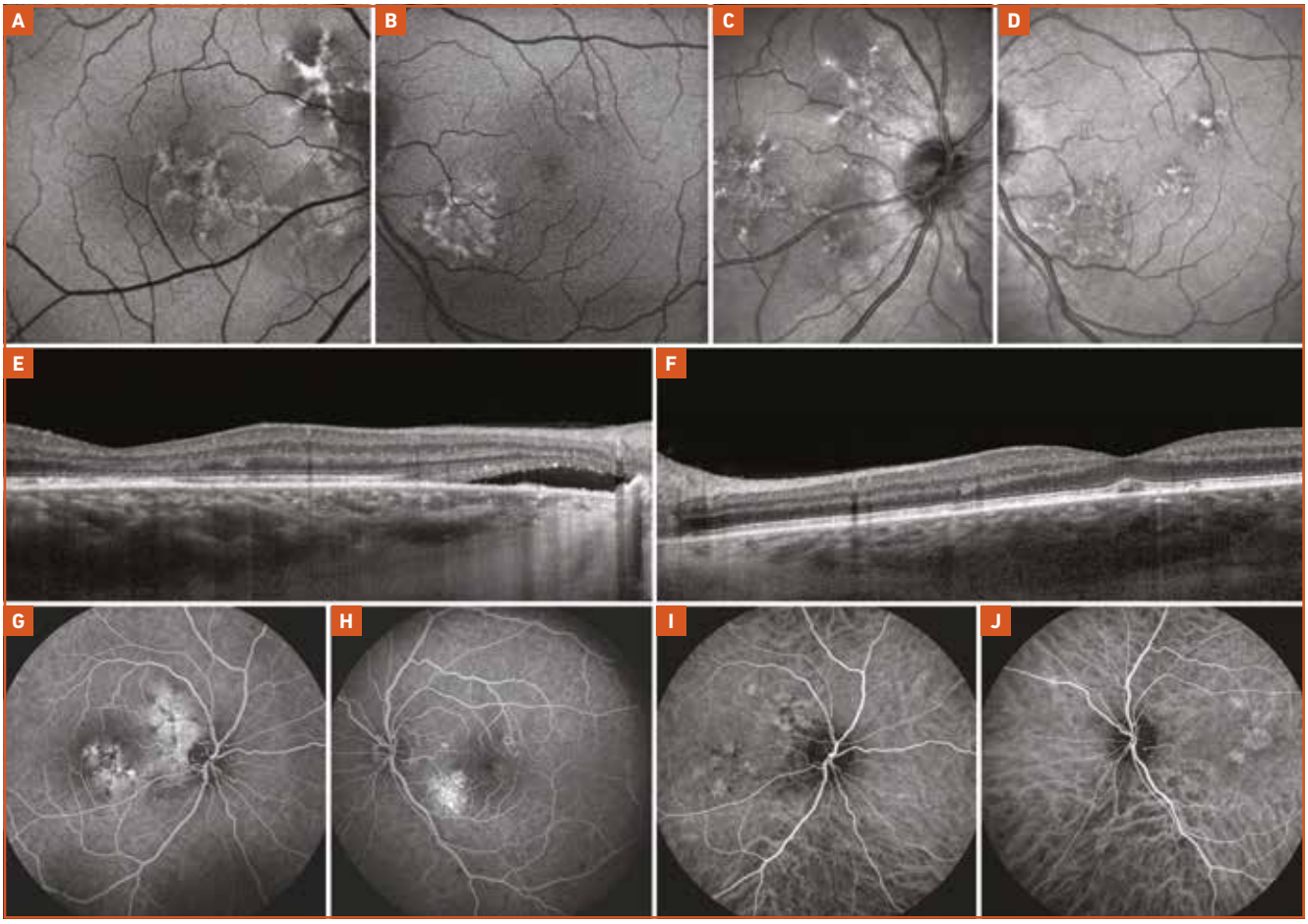


Fig. 4 : Imagerie multimodale d'un patient de 55 ans avec pachychoroïde péripapillaire. **A et B :** clichés en autofluorescence montrant une alternance de zones hyper- et hypoautofluorescentes dans la région péripapillaire. **C et D :** clichés en infrarouge avec une alternance de zones hyper- et hyporéflectives organisées en réseau dans les régions péripapillaires et maculaires. **E et F :** clichés en tomographie par cohérence optique passant par la fovéa. On note une choroïde épaissie, particulièrement en interpapillomaculaire. **Œil droit :** présence d'un décollement séreux rétinien en temporal du nerf optique avec un amincissement de la couche nucléaire externe et une irrégularité de la ligne ellipsoïde en rétrofovéolaire. **Œil gauche :** présence d'un petit soulèvement rétrofovéolaire de la zone d'interdigitation, de la ligne ellipsoïde et de la membrane limitante externe. **G et H :** angiographie à la fluorescéine aux temps intermédiaires. Aspect hétérogène en réseau à prédominance péripapillaire avec alternance d'effets fenêtre et de diffusions minimes. **I et J :** angiographie au vert d'indocyanine aux temps intermédiaires. Présence d'une dilatation des vaisseaux choroïdiens péripapillaires avec hypercyanescence des zones d'hyperperméabilité choroïdienne.

L'Année ophtalmologique

La présence d'un pseudo-œdème papillaire (aspect congestionné de la papille mais sans diffusion angiographique) ou d'un véritable œdème papillaire (avec diffusion modérée aux temps tardifs de l'angiographie à la fluorescéine), sans autre cause neurologique ni inflammatoire retrouvée, peuvent faire égarer le diagnostic. Les zones d'épaississement choroïden en OCT se traduisent en autofluorescence par une alternance de zones hypo- et hyperautofluorescentes péripapillaires, tandis que l'angiographie à la fluorescéine prend un aspect granité péripapillaire avec une alternance d'effets fenêtre et de diffusions focales minimes.

En angiographie au vert d'indocyanine, les temps précoces permettent de visualiser des vaisseaux choroïdiens dilatés à prédominance péripapillaire tandis que les temps intermédiaires confirment l'hyperperméabilité choroïdienne avec le plus souvent une décroissance progressive de l'hypercyanescence aux temps tardifs. La majorité des patients étaient asymptomatiques. Une baisse d'acuité visuelle pouvait être présente en cas de véritable œdème papillaire et/ou de liquides intrarétiniens et/ou de DSR avec menace fovéolaire.

Comme principale hypothèse physiopathologique, les auteurs ont avancé une possible congestion choroïdienne péripapillaire qui provoquerait une augmentation localisée de pression hydrostatique puis une altération de l'épithélium pigmentaire. Cette dysfonction de la pompe épithéliale entraînerait un passage de liquides intrarétiniens avec parfois une congestion et/ou un véritable œdème papillaire. Une atrophie de l'épithélium pigmentaire et de la membrane limitante externe en temporal de l'anneau neurorétinien a été retrouvée chez tous les patients de cette étude.

Des altérations de la lame criblée ont également été rapportées chez des patients avec PC ou atteints de neuropathie optique glaucomateuse. Elles pourraient expliquer la présence de fluides intrarétiniens au niveau des bords de l'anneau neurorétinien [6]. Enfin, un lien a aussi été évoqué entre la PC et la neuropathie optique ischémique antérieure aigüe (NOIAA) [7].

Comparée à des patients témoins, l'épaisseur choroïdienne péripapillaire était significativement plus élevée chez des patients atteints de NOIAA, y compris dans l'œil adelphe, selon une étude de Girkin *et al.* La présence d'une pachychoroïde péripapillaire, potentiel facteur de compression et d'ischémie du nerf optique, pourrait constituer un facteur de risque de NOIAA. Les auteurs évoquent une relation entre l'augmentation d'épaisseur choroïdienne en décubitus dorsal (caractéristique anatomique déjà décrite) [8] et la fréquence élevée de survenue de NOIAA au réveil (***fig. 4***).

BIBLIOGRAPHIE

1. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina*, 2009;29:1469-1473.
2. Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina*, 2013;33:1659-1672.
3. Manayath GJ, Shah VS, Saravanan VR, Narendran V. Polypoidal Choroidal Vasculopathy Associated With Central Serous Chorioretinopathy: Pachychoroid Spectrum of Diseases. *Retina*, 2017.
4. Chung H, Byeon SH, Freund KB. Focal Choroidal Excavation And Its Association With Pachychoroid Spectrum Disorders: A Review of the Literature and Multimodal Imaging Findings. *Retina*, 2017;37:199-221.
5. Phasukkijwatana N, Freund KB, Dolz-Marco R *et al.* Peripapillary Pachychoroid Syndrome. *Retina*. 2017.
6. Lee JH, Park HY, Baek J, Lee WK. Alterations of the Lamina Cribrosa Are Associated with Peripapillary Retinoschisis in Glaucoma and Pachychoroid Spectrum Disease. *Ophthalmology*, 2016;123:2066-2076.
7. Nagia L, Huisingh C, Johnstone J *et al.* Peripapillary Pachychoroid in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:4679-4685.
8. Grant GP, Szirth BC, Bennett HL *et al.* Effects of prone and reverse trendelenburg positioning on ocular parameters. *Anesthesiology*, 2010;112:57-65.

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

Y a-t-il encore de la place pour la photothérapie dynamique dans la prise en charge des maladies rétiniennes (et choroïdiennes) ?

S. TICK
Service du Pr Sahel, CHNO des 15/20, PARIS, Centre Ophtalmologique, VINCENNES.

La PDT est un traitement dont le concept est basé sur une activation sélective par une lumière, de médicaments appelés photo sensibilisateurs (PS) tels que des dérivés des porphyrines. Ces PS, non toxiques en absence d'une excitation lumineuse, ont la capacité d'absorber une énergie lumineuse, conduisant à une transition énergétique et de la transférer au milieu environnant, amenant à la production d'espèces oxygénées réactives (ROS), dont l'oxygène singulet, responsables de la destruction cellulaire.

Le traitement par photothérapie dynamique utilisant la vertéporfine comme agent photosensibilisant a été le premier traitement disponible pour traiter les lésions rétrofovéolaires de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en 2000. Depuis, l'avènement des injections intraoculaires d'anti-VEGF a sensiblement, et à juste titre, fait diminuer les

nombres de patients traités par photothérapie dynamique à la vertéporfine dans cette pathologie. Les recommandations de l'HAS de 2013 stipulaient déjà : "*la photothérapie dynamique utilisant la vertéporfine seule ne constitue plus le traitement de première intention des néovaisseaux à prédominance visible et n'est plus indiquée dans le traitement des néovaisseaux occultes, eu égard aux résultats obtenus pour traiter la DMLA exsudative par les anti-VEGF*". Pourtant, nous n'avons pas jeté nos seringues électriques et les lasers à PDT.

Un traitement combiné aux anti-VEGF est parfois proposé en cas de "résistance" aux injections intravitréennes, dans la tentative d'espacer les injections, ou encore en cas de nécessité d'injections itératives rapprochées [1].

Les traitements combinés peuvent également être envisagés en première ou deuxième intention dans les cas de vasculopathies polypoïdales [2,3] et ont montré leur efficacité sur la réduction du risque hémorragique et l'amélioration visuelle dans certaines études quand comparées au traitement par monothérapie d'anti-VEGF [3].

Mais les indications aujourd'hui de la PDT ne se limitent pas à la DMLA et la vasculopathie polypoïdale :
– le traitement de la choriorétinopathie séreuse centrale et l'épithéliopathie rétinienne diffuse (ERD) : en cas de non régression spontanée du décollement séreux rétinien, d'inefficacité des autres traitements et notamment du traitement oral par éplérénone, de zones traitables identifiées hypercyanescentes en angiographie au vert d'indocyanine, responsables d'altérations chroniques et invalidantes. Une PDT semi fluence sera utilisée dans cette pathologie [4] ;
– les hémangiomes choroïdiens : alternative à la protonthérapie, le traitement moins invasif et plus simple de réalisation par PDT en fluence normale, permet une réduction de signes exsudatifs, une réduction modérée de l'épaisseur de l'hémangiome et une amélioration visuelle de plus de 2 lignes d'ETDRS dans plus de 70 % des cas dans une étude prospective de 2010 [5]. Un retraitement à 3 mois peut être réalisé et comme le premier traitement, focalisé sur la lésion hémangiomateuse imagée par photographie, angiographie à la fluorescéine et au mieux angiographie au vert d'indocyanine (***fig. 5***) ;
– dans le cadre des tumeurs malignes, les études sur le traitement par PDT sont peu nombreuses. Kilikia a publié une étude mettant en évidence une efficacité de la PDT dans le traitement des métastases choroïdiennes avec une disparition des phénomènes exsudatifs dans 78 % des cas et une diminution de l'épaisseur des lésions dans près de 40 % des cas [6]. Il semblerait que ce soit une alternative possible en cas de métastase unique ou peu nombreuses, exsudative, de petite taille et en cas d'impossibilité de réaliser une radiothérapie externe notamment en cas d'altération majeure de l'état général. Par ailleurs, plusieurs études semblent montrer l'efficacité de la PDT dans la prise en charge des rétinoblastomes et ouvrir la voie vers un traitement moins invasif [7].

Fig. 5A : Hémangiome choroïdien circonscrit.

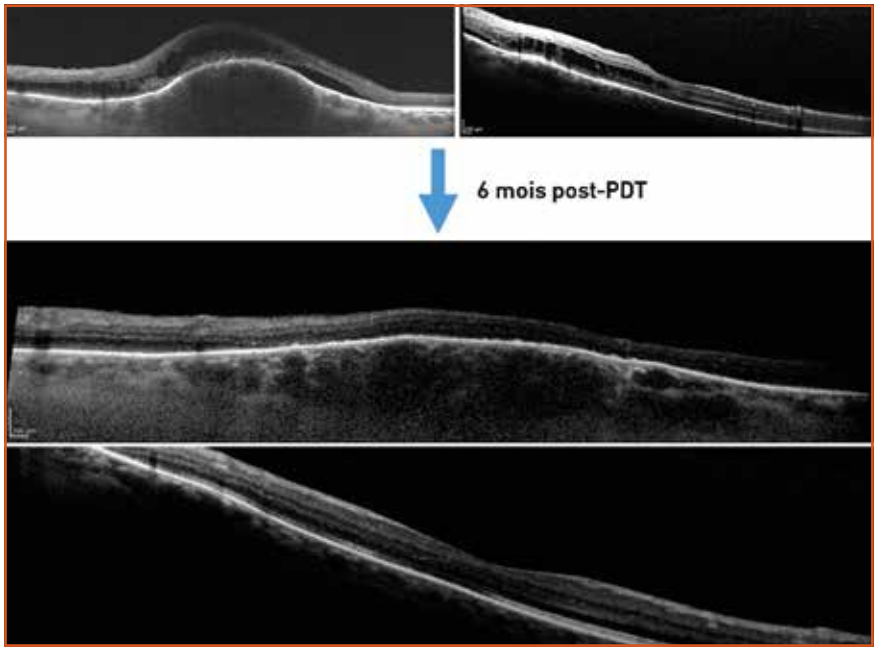


Fig. 5B : Efficacité de la photothérapie dynamique, OCT avant et 3 mois après traitement.

L'Année ophtalmologique

BIBLIOGRAPHIE

1. Tozer K, Roller AB, Chong LP *et al.* Combination therapy for neovascular age-related macular degeneration refractory to anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmology*, 2013;120:2029-2034.
2. Koh A, Lee WK, Chen LJ *et al.* EVEREST STUDY efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 2012;32:1453-1464.
3. Qian T, Li X, Zhao M *et al.* Polypoidal choroidal vasculopathy treatment options: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest*, 2018;48.
4. Haga F, Maruko R, Sato C *et al.* Long-term prognostic factors of chronic central serous chorioretinopathy after half-dose photodynamic therapy: A 3-year follow-up study. *PLoS One*, 2017;12:e0181479.
5. Blasi MA, Tiberti AC, Scupola A *et al.* Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma: Five-year outcomes. *Ophthalmology*, 2010;117:1630-1637.
6. Kaliki S, Shields CL, Al-Dahmash SA *et al.* Photodynamic therapy for choroidal metastasis in 8 cases. *Ophthalmology*, 2012;119:1218-1222.
7. Stephan H, Boeloeni R, Eggert A *et al.* Photodynamic therapy in retinoblastoma: effects of verteporfin on retinoblastoma cell lines. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008;49:3158-3163.

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

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en DMLA ?

T. DESMETTRE
Centre de Rétine Médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE,
Service d'ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS,
London International Medical Centre, LONDRES.

L'épidémiologie de la maladie, la modulation de nos moyens d'imagerie, les modalités de traitements et les perspectives d'avenir restent comme souvent les principaux domaines d'avancées en matière de DMLA. Nous discutons ici les éléments qui nous ont semblé les plus marquants au cours de l'année 2017.

Épidémiologie de la DMLA

La DMLA constitue une rétinopathie complexe avec un début le plus souvent tardif au cours de la vie. Elle est associée à une combinaison de variants génétiques rares dans le contexte de facteurs environnementaux complexes. La maladie reste la première cause de baisse de vision chez les sujets âgés de nos pays occidentaux et le vieillissement de la population de nos pays fait souvent craindre une majoration importante de l'incidence de la maladie au cours des années et dizaines d'années à venir.

Depuis le début des années 2000, l'amélioration de la prise en charge des néovaisseaux choroïdiens a pu inciter à développer le dépistage de la DMLA pour augmenter le nombre des patients qui accèdent aux traitements. L'amélioration des outils diagnostiques et leur démocratisation ont aussi contribué à l'impression souvent décrite par nos patients selon laquelle la DMLA est une maladie de plus en plus fréquente.

Pourtant, un article publié en novembre 2017 par l'équipe de Karen Cruickshanks à Madison dans le Wisconsin permet de moduler cette impression. Les données de la BEAVER DAM EYE STUDY publiées par les auteurs montrent en effet une baisse progressive du risque de développer une DMLA, en particulier chez les sujets nés au cours de la seconde moitié du XX^{e} siècle. Les auteurs calculent ainsi que chaque génération a un risque 60 % moindre de développer une DMLA dans les 5 ans par rapport à la génération précédente (***fig. 1***) [1].

De nombreuses études avait déjà illustré la notion suivant laquelle les sujets âgés "vieillissent mieux" qu'auparavant. Une diminution du risque de maladies cardiovasculaires [2], des démences [3], et d'autres pathologies chroniques associées au vieillissement [4]a été observée.

En 2008, l'étude BEAVER DAM EYE STUDY avait montré une diminution de la prévalence et de l'incidence quin-

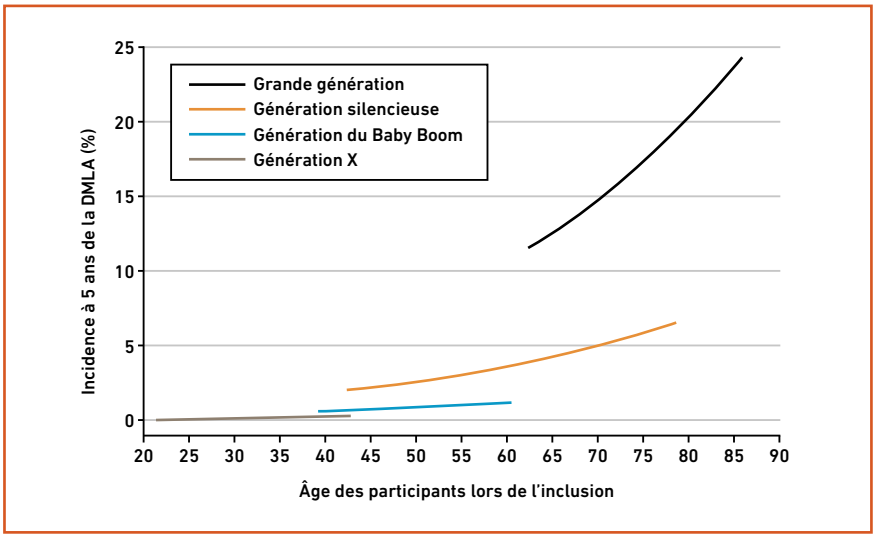


Fig. 1 : Estimation du risque de développer une DMLA à 5 ans en fonction de la génération des individus. Grande génération : sujets nés entre 1901 et 1924 ; génération silencieuse sujets nés entre 1925 et 1945 ; génération du baby boom : sujets nés entre 1946 et 1964 ; génération X : sujets nés entre 1965 et 1984 (d'après Cruickshanks, 2017).

L'Année ophtalmologique

quennale de la DMLA par cohorte de naissance pour les individus nés de 1903 à 1942 [5].

Ces données illustrent certainement l'importance des facteurs environnementaux vis-à-vis de l'incidence de la DMLA. Les résultats de cette étude témoignent donc des possibilités de prévention de la maladie. L'étude est cohérente avec celle de l'équipe de Rotterdam qui avait également montré en juillet dernier une diminution de l'incidence de la DMLA en Europe [6]. L'étude publiée par l'équipe de Rotterdam analysait les données du consortium *European Eye Epidemiology* (E3) sur la prévalence des formes précoces et avérées de DMLA en Europe de 1990 à 2013 (42 080 patients de 10 pays européens). Les auteurs rapportent une diminution des formes tardives de DMLA après 2006 (l'année de la commercialisation du ranibizumab). Les projections réalisées à partir des données de cette étude montrent à la fois une diminution de la prévalence de la maladie et une augmentation du nombre de cas liée au vieillissement de la population.

Les mécanismes qui expliquent la diminution du risque de survenue d'une DMLA dans la BEAVER DAM EYE STUDY restent l'objet d'hypothèses. Selon les auteurs, la diminution du tabagisme est trop récente pour expliquer, au moins à elle seule, les résultats de l'étude qui implique plusieurs générations. L'inflammation est impliquée dans les pathologies cardiovasculaires dont l'incidence a également diminué depuis la deuxième moitié du XXe siècle mais là également, la diminution de l'incidence de la DMLA ne paraît pas corrélée à une diminution des facteurs inflammatoires. Karen Cruickshanks et son équipe expliquent qu'il est possible que l'amélioration de l'environnement au sens large ait pu diminuer l'exposition à des neurotoxines qui étaient auparavant présentes dans l'eau, la nourriture. La meilleure prise en charge des infections depuis les antibiotiques utilisés depuis les années 1940 a pu aussi diminuer les séquelles tardives d'infections acquises au cours de l'enfance.

Un meilleur contexte environnemental depuis la seconde moitié du XXe siècle a donc pu favoriser la diminution de l'incidence de la DMLA comme celle d'autres pathologies associées au vieillissement. L'expression de la DMLA dans la seconde partie de la vie des individus contribue à la difficulté de la compréhension des mécanismes impliqués dans l'incidence de la maladie. Enfin, comme le souligne Johana Colijn, la prévalence de la maladie augmente en Europe et cette tendance sera majorée au cours des deux prochaines décades [6]. On assiste finalement à une majoration du nombre des cas de DMLA dans une population qui vieillit mais qui conserve de meilleures performances visuelles.

Méthodes d'imagerie, la place de l'OCT-angiographie

L'organisation des cabinets des rétinologues a été progressivement modifiée depuis plusieurs années [7, 8]. Au début des années 2000, l'architecture de la chaîne d'imagerie était encore bâtie autour du rétinographe, offrant la possibilité de réaliser des clichés monochromatiques, une autofluorescence puis une angiographie avec injection de colorant, l'OCT progressivement développé était un complément.

De plus en plus souvent, la chaîne d'imagerie est maintenant bâtie autour d'un rétinographe éventuellement grand champ de type Optos, Clarus500 ou autour d'un Eidon complété d'un OCT *spectral domain* ou *swept source*. La possibilité de réaliser des angiographies avec injection reste indispensable pour prendre en charge l'ensemble des pathologies de rétine médicale mais elle est maintenant placée en complément des clichés et de l'OCT et cette tendance s'est bien sûr accentuée depuis le début des années 2010 (***fig. 2***).

Depuis son avènement en 2013, l'OCT-angiographie a fait l'objet d'un nombre impressionnant de publications. Le fait d'élargir le champ des possibilités de l'OCT qui était déjà disponible a permis de répandre facilement la technique. Malgré tout, cette technique a probablement de réelles limites. Même chez des patients sélectionnés, même en corrigeant manuellement la sélection des plans analysés et même avec les tous derniers logiciels corrigeant les artefacts de projection, il persiste des faux négatifs pour la détection des néovaisseaux de la DMLA. L'apport pratique de l'OCT-angio est donc apparu un peu relatif par rapport à l'enthousiasme suscité initialement.

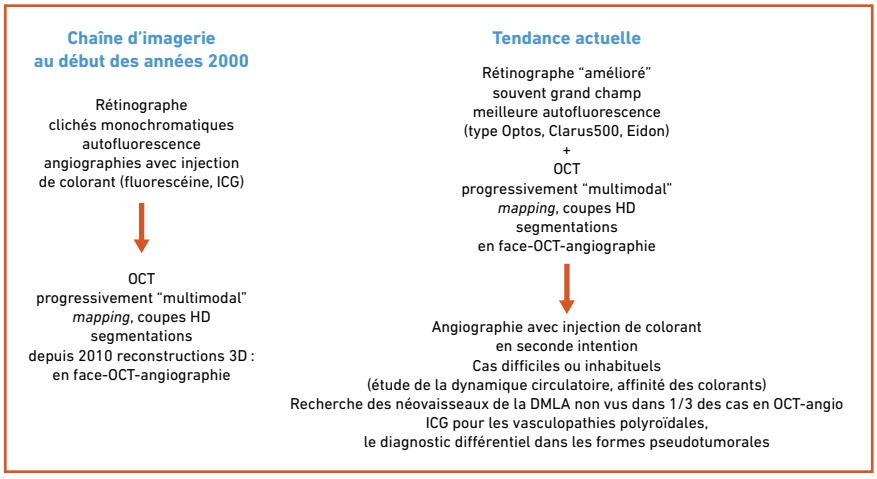


Fig. 2 : Évolution de la chaîne d'imagerie au cours des années 2000.

COMMENT JE VOIS MON QUOTIDIEN ?

PLUS AUTONOME, BIEN SÛR.

Pour accueillir vos patients malvoyants et leur proposer des réponses adaptées, Optic 2000 a développé un réseau de 200 magasins spécialistes de la basse vision :

les Points Expert Basse Vision.

POINT EXPERT BASSE VISION

Pour plus d'informations, contactez-nous au

01 41 23 2000

Optic 2000

Une nouvelle vision de la vie

www.artigel.agency - 00631 - Septembre 2016 - © Gettyimages.

L'Année ophtalmologique

L'apport de cette technique a été plus important pour la compréhension des pathologies de rétine médicale que pour leur prise en charge pratique. On réalise moins d'angiographies à la fluorescéine depuis l'amélioration de la résolution de l'OCT-B avec le passage au *spectral domain* au début des années 2010 et aussi parce que depuis la disponibilité des anti-VEGF, les informations apportées en OCT-B sont devenues plus pertinentes pour les décisions thérapeutiques que la visualisation du lacis néovasculaire avec diffusion apportée par l'angiographie à la fluorescéine. Au cours des formes exsudatives de la DMLA, l'OCT-angio permet dans près de 2/3 des cas de visualiser le flux des néovaisseaux choroïdiens [9]. La technique vient alors en complément des clichés monochromatiques, de l'autofluorescence et surtout de l'OCT-B mais ces examens permettent souvent à eux seuls de déterminer la présence d'une complication exsudative.

Depuis plusieurs années, il est coutume de dire qu'à l'avenir, l'amélioration des performances des appareils d'OCT sur le logiciel comme sur le matériel permettra progressivement d'améliorer l'utilité de l'OCT-angio. L'amélioration de la qualité des rétinographes, la facilité d'acquisition d'images grand-champ tout comme la modification de l'organisation des structures de soins avec par exemple la mise en place du travail aidé contribueront à cette modification de l'architecture de la chaine d'imagerie.

Drusen, épaisseur de la choroïde

L'apparition de migrations pigmentaires et de drusen constitue le premier signe physique caractérisant la DMLA. Les drusen représentent classiquement l'accumulation de métabolites des photorécepteurs accumulés sous la neurorétine et ou sous l'épithélium pigmentaire. De nombreux types de drusen ont été décrits en fonction de leurs aspects, leur localisation et leurs formes.

Les drusen séreux situés en dessous du plan de l'épithélium pigmentaire rétinien (EP) sont les plus faciles à repérer. On les distingue des drusen miliaires ou des drusen intermédiaires qui sont probablement une forme évolutive vers des drusen séreux [10]. Au contraire, les pseudodrusen réticulés (PDR) sont situés en avant de l'EP et pourraient caractériser des formes particulières de la maladie. Plusieurs auteurs ont par exemple corrélé la présence de PDR avec les néovaisseaux choroïdiens de type III (anastomoses choriorétiniennes ou RAP) [11, 12]. Le terme de "pachydrusen" a été proposé plus récemment par Richard Spaide d'après l'observation de patients présentant une pachychoroïde [13]. L'auteur a mis en évidence des dépôts sous l'EP ayant des caractéristiques différentes de celles des drusen séreux. Ces pachydrusen sont souvent bien limités, isolés, et ont une forme plus complexe ovalaire, ou à contours plus spiculés que les drusen séreux (***fig. 3***).

Il est classique d'observer une résorption des drusen peu avant l'émergence de néovaisseaux choroïdiens ou peu avant la constitution d'une atrophie géographique. L'équipe de Ursula Schmidt-Erfurth a même tenté d'objectiver un délai entre le point d'inflexion de la courbe de résorption des drusen et la survenue d'une néovascularisation choroïdienne [14].

Richard Spaide a par ailleurs tenté de corréler le type de drusen observé au fond d'œil et l'épaisseur de la choroïde mesurée en OCT [13]. Les PDR seraient corrélés à une choroïde fine, ce qui est cohérent avec les observations sur les anastomoses choriorétiniennes [11]. Les drusen séreux seraient le plus souvent associés à une choroïde normale. Enfin, les pachydrusen seraient associés à des choroïdes épaisses (***fig. 4***).

Les variations interindividuelles de l'épaisseur choroïdienne et les varia-

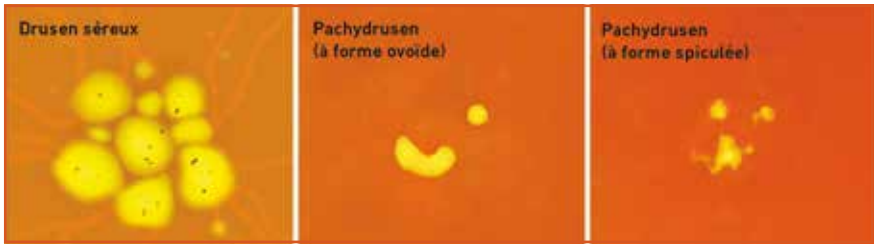


Fig. 3 : Schématisation de l'aspect des drusen séreux et des pachydrusen (d'après Spaide, 2017).

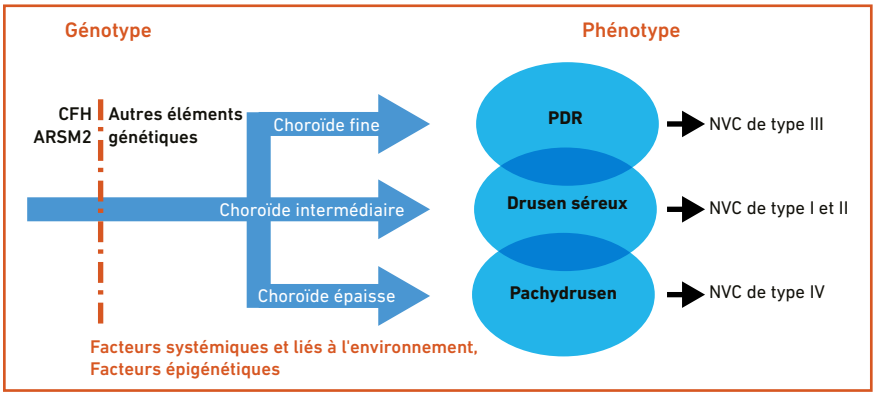


Fig. 4 : À partir de facteurs de risque génétiques communs (ARMS2, CFH), certains facteurs génétiques, certains facteurs associés à l'environnement et certains facteurs épigénétiques influenceraient l'épaisseur de la choroïde et le type de drusen. Il reste difficile de préciser la séquence des éléments étiologiques. (NVC : néovaisseaux choroïdiens) ; NVC de type III : anastomoses choriorétiniennes ou RAP ; NVC de type I : néovaisseaux sous épithéliaux (occultes) ; NVC de type II : néovaisseaux préépithéliaux (visibles) ; NVC de type IV : Vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC). (modifié d'après Spaide AAO 2017).

tions de l'épaisseur choroïdiennes avec l'âge peuvent faire relativiser ces observations. Enfin, Cheung *et al.* ont montré que les pachydrusen était associés à une vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) (néovaisseaux choroïdiens de type IV) [15].

Néovaisseaux quiescents (néovaisseaux de type I infracliniques)

En 1998, Hanutsaha avait montré la présence de "plaques tardives" en angiographie ICG au niveau du second d'œil de patients suivis pour des néovaisseaux de la DMLA. Les auteurs avaient attribué ces hyperfluorescences en plaque à des néovaisseaux sans signe exsudatif dits "quiescents" (néovaisseaux de type I infracliniques) (16). Cette série de Hanutsaha comportait 432 patients et des néovaisseaux de type I quiescents étaient observés chez 36 patients (8 %). Cette notion ensuite été confirmée par des études histologiques *post mortem* chez des patients qui présentaient apparemment une simple maculopathie liée à l'âge (MLA) sans signe exsudatif [17].

À l'époque, aucune étude prospective évaluant l'histoire naturelle ni surtout l'intérêt éventuel d'un traitement n'a été réalisée, en partie parce que les traitements disponibles au début des années 2000 (photocoagulation, thérapie photodynamique) avaient un rapport bénéfice/risque assez faible. Une dizaine d'année plus tard, Querques *et al.* ont pourtant montré une tendance à la progression de ces plaques tardives sans changement significatifs de l'épaisseur maculaire, ni de la sensibilité maculaire ou de l'acuité visuelle [18, 19].

Depuis quelques années, il est apparu que l'OCT-angio pouvait permettre de visualiser ces néovaisseaux choroïdiens quiescents plus facilement qu'en angiographie ICG. Il est difficile de faire un comparatif des appareils mais les OCT *swept-source* qui utilisent un rayonnement positionné un peu plus loin dans l'infrarouge (1 050 nm) permettent *a priori* de mieux explorer les structures rétro-épithéliales que les OCT *spectral-domain*. Ceux-ci utilisent un rayonnement à 840 nm, qu'il est d'ailleurs intéressant de comparer au pic d'émission de l'ICG en solution plasmatique entre 820 et 830 nm [20].

En 2016, Roisman a publié une étude comportant 11 patients analysés à l'aide d'un prototype d'OCT *swept source* Zeiss (1 050 nm, 100 000 A-scan/s) [21]. Parmi ces 11 patients, 3 présentaient une plaque tardive en angiographie ICG alors qu'ils étaient asymptomatiques et que l'OCT-B ne montrait pas de signe exsudatif. Pour ces 3 patients, l'OCT-angio *swept source* permettait d'identifier un lacis néovasculaire sous un minime soulèvement de l'épithélium pigmentaire interprété comme du matériel ou des drusen conflents en OCT-B. Pour les autres patients de la série, l'OCT-angio ne montrait pas de lacis néovasculaire. En 2017, Capuano *et al.* ont analysé une série rétrospective comportant 19 cas de néovaisseaux quiescents chez des patients présentant une atrophie géographique. Le bilan d'imagerie comportant une angiographie ICG et un OCT-angio *spectral domain* (Cirrus5000, Zeiss) [22]. Au cours du suivi de 45,7 ±14,7 mois, 5 de ces patients ont développé une exsudation. Les auteurs font remarquer que les néovaisseaux quiescents prédominent au bord des plages d'atrophie ce qui pourrait refléter une hyperexpression locale de VEGF par les cellules de l'épithélium pigmentaire qui persistent.

La discussion de l'équipe de Capuano fait envisager la possibilité d'un rôle protecteur de ces néovaisseaux vis-à-vis du développement d'une atrophie géographique. En effet, au terme de leur étude, dans 92 % des cas la surface des néovaisseaux quiescents correspondait à la zone d'épargne par le processus d'atrophie. Cette notion rejoint la réflexion de Roisman suivant laquelle le soulèvement de l'épithélium pigmentaire favoriserait l'apport de nutriments aux cellules de l'épithélium et aux photorécepteurs susjacents. Un affaissement inopiné pourrait alors être un facteur d'atrophie des photorécepteurs.

L'équipe de Roisman avait proposé d'affiner la classification de la DMLA. Le concept des formes "intermédiaires" inclut des formes de MLA sans néovaisseaux au même titre que des formes comportant des néovaisseaux quiescents. Les études visant à évaluer la prévention des néovaisseaux de la DMLA, par exemple les compléments micronutritionnels ont donc inclus ces néovaisseaux quiescents au même titre que les simples MLA. Il est probable que les deux types de patients aient un potentiel évolutif différent. Il semblerait utile qu'un OCT-angio soit utilisé pour départager ces patients ou pour tout au moins vérifier leur répartition homogène entre un groupe traité et un groupe observé.

Sur le plan pratique, la prise en charge systématique de ces néovaisseaux quiescents par un traitement anti-VEGF serait une option séduisante si une évolution vers une exsudation était certaine. On ne dispose cependant pas encore des éléments qui permettraient de repérer les néovaisseaux quiescents qui sont susceptibles de décompenser prochainement. La plupart des auteurs proposent que ces lésions bénéficient dans un premier temps d'un suivi particulièrement attentif et qu'elles ne soient traitées que dans le cadre d'études randomisées. Enfin, un traitement systématique de ces lésions par injections d'anti-VEGF nous priverait d'informations sur l'évolution naturelle des néovaisseaux quiescents.

On retiendra donc la possibilité de détecter en OCT-angiographie des néovaisseaux choroïdiens quiescents qui sont habituellement classés dans les simples MLA. Il est possible que ces néovaisseaux participent à une réponse aux processus qui sont impliqués dans la pathogénie de l'atrophie géographique et

L'Année ophtalmologique

qu'ils témoignent alors d'un mécanisme protecteur. Pour cette raison, l'identification de ces néovaisseaux incite actuellement à un suivi attentif plutôt qu'à un traitement. En outre, leur évolution naturelle reste imprécise.

Atrophie géographique : reste-t-il des perspectives thérapeutiques ?

Aucun traitement n'a pour l'heure démontré une efficacité pour le traitement de l'atrophie géographique. L'atrophie géographique représenterait un tiers des DMLA aux stades tardifs. Aux États-Unis la prévalence est de 650 000 chez les sujets de plus de 80 ans. Les cibles thérapeutiques envisagées depuis plusieurs années découlent des mécanismes qui sont impliqués dans la pathogénie de l'atrophie :

– **prévention du stress oxydatif** ;
– **protection ou de la vascularisation choroïdienne** ;
– **neuroprotection** ;
– **modulation du cycle visuel** pour prévenir l'accumulation de toxiques (lipofuscine/A2E) ;
– **modulation du système immunitaire** en particulier la voie complément ;
– **thérapie cellulaire**.

>>> **Le lampalizumab** est un inhibiteur du facteur D de la voie alterne du complément. Après des résultats prometteurs en phase II (étude MAHALO), l'efficacité n'a pas été objectivée par les études de phase III (études SPECTRI et CHROMA). L'option du lampalizumab a donc été abandonnée à l'automne 2017.

>>> Parmi les pistes encore envisageables, on note ici l'étude de phase II FILLY, rapportée à l'AAO 2017 qui a montré un résultat favorable avec la molécule **APL-2** (23) (***fig. 5***). Cette molécule inhibe plus largement la voie du complément et a obtenu une réduction de 20,0 % (traitement mensuel) à 28,6 % (traitement bimensuel) de la progression de l'atrophie à 12 mois. La phase III est en cours de recrutement.

Dans cette étude, la tolérance de l'APL-2 était bonne, sans effets indésirables majeurs mais les auteurs ont noté une plus forte prévalence de néovaisseaux secondaires dans le groupe APL-2 traité mensuellement (18 %, contre 8 % pour groupe traité en bimensuel ou le groupe sham). La survenue de néovaisseaux choroïdiens favorisée par un traitement qui pourrait avoir une efficacité contre l'atrophie géographie peut rappeler les remarques de Roisman et Capuano qui évoquaient un rôle protecteur des néovaisseaux quiescents vis-à-vis des processus d'atrophie [21, 22].

>>> **La brimonidrine** est un neuroprotecteur qui a montré des résultats positifs dans une étude de phase II. Le principe actif est disposé dans un implant à libération prolongé identique à celui libérant la dexaméthasone. L'étude de phase II a évaluait l'intérêt d'une injection à l'inclusion et à 6 mois. L'efficacité a été évaluée à 12 mois et l'étude montre une réduction de la progression de l'atrophie de 18,8 à 27,5 %. Une étude de phase III est en cours d'élaboration.

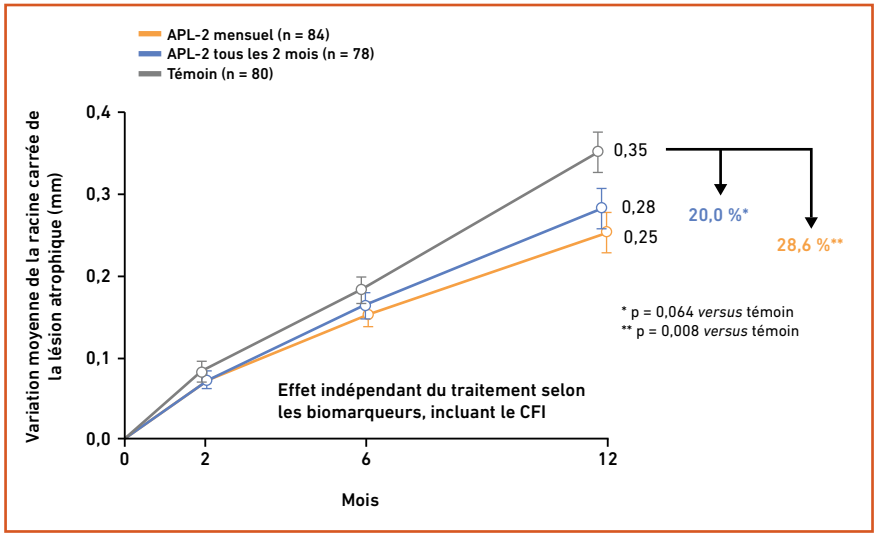


Fig. 5 : Résultats de l'étude FILLY (d'après Boyer AAO 2017).

Traitement des formes néovasculaires de la DMLA

Les études qui avaient validé l'utilisation du ranibizumab et de l'aflibercept de même que l'étude CATT comparant le ranibizumab au bevacizumab, ont montré que ces anti-VEGF permettaient d'obtenir un gain initial d'acuité visuel moyen de l'ordre de 6 à 8 lettres ETDRS.

Au cours de la première année de traitement, ce gain est globalement maintenu avec un nombre d'injections intravitréennes de l'ordre de 7 dans les études princeps. Toutes les études de "vraie vie" ou celles validant les modalités de retraitements suivant des rythmes particuliers ont montré l'importance du suivi régulier des patients, en particulier avec des contrôles en OCT. Aucune de ces études n'a permis d'envisager une occlusion définitive des néovaisseaux choroïdiens et les traitements actuels imposent finalement un traitement ou tout au moins un suivi "à vie".

Cette avancée thérapeutique illustre l'efficacité du blocage de toutes les isoformes du VEGF développée au début des années 2000. Ce concept avait fait suite à celui d'un blocage partiel de l'activité anti-VEGF "pathologique" avec le pegaptamid qui bloque l'isoforme 165 du VEGF impliqué dans les néovaisseaux pathologiques.

Au cours des années qui suivent la mise en route du traitement, le gain visuel initial n'est pas toujours maintenu. Des processus de fibrose sous rétinienne, d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et de la neurorétine sont observés de même qu'une tendance à la diminution de l'observance du traitement. Enfin, des épisodes hémorragiques peuvent venir brutalement bouleverser le pronostic visuel.

Dans ce contexte, de nombreuses molécules sont développées pour améliorer l'efficacité initiale et pour améliorer la sécurité des traitements. Certains auteurs ont mis en question le blocage de toutes les isoformes du VEGF avec un médicament injecté régulièrement dans le vitré pendant des années.

Les pistes des traitements à venir sont multiples. Leur classification n'est pas facilitée par les cibles parfois multiples des molécules avec des mécanismes intriqués. À l'*American Academy of Ophthalmology*, Peter Kaiser a regroupé les molécules à venir suivant leurs cibles [24]. Schématiquement, elles ciblent le VEGF extracellulaire (VEGF-A, VEGF-B, PlGF, VEGF-C et VEGF-D) (***fig. 6***), la cascade d'activation de la tyrosine kinase (***fig. 7***) ou la voie des intégrines (***fig. 8***). La voie de l'angiopoïé-

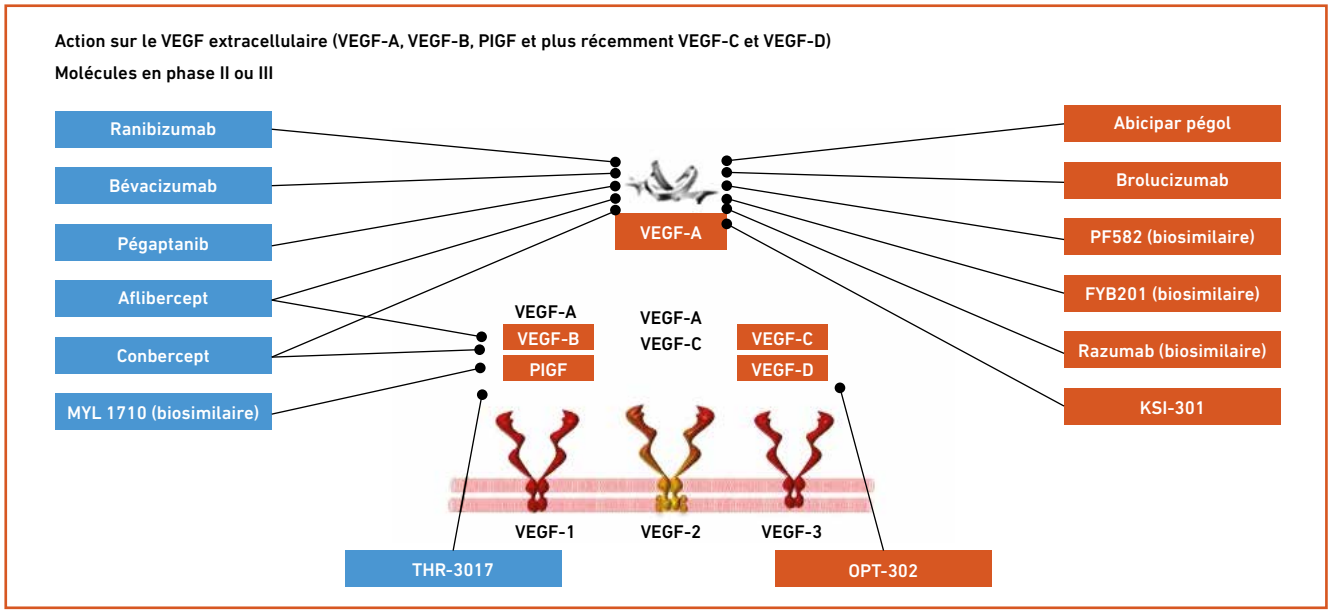


Fig. 6 : Molécules ciblant le VEGF extracellulaire (d'après Kaiser PK AAO 2017).

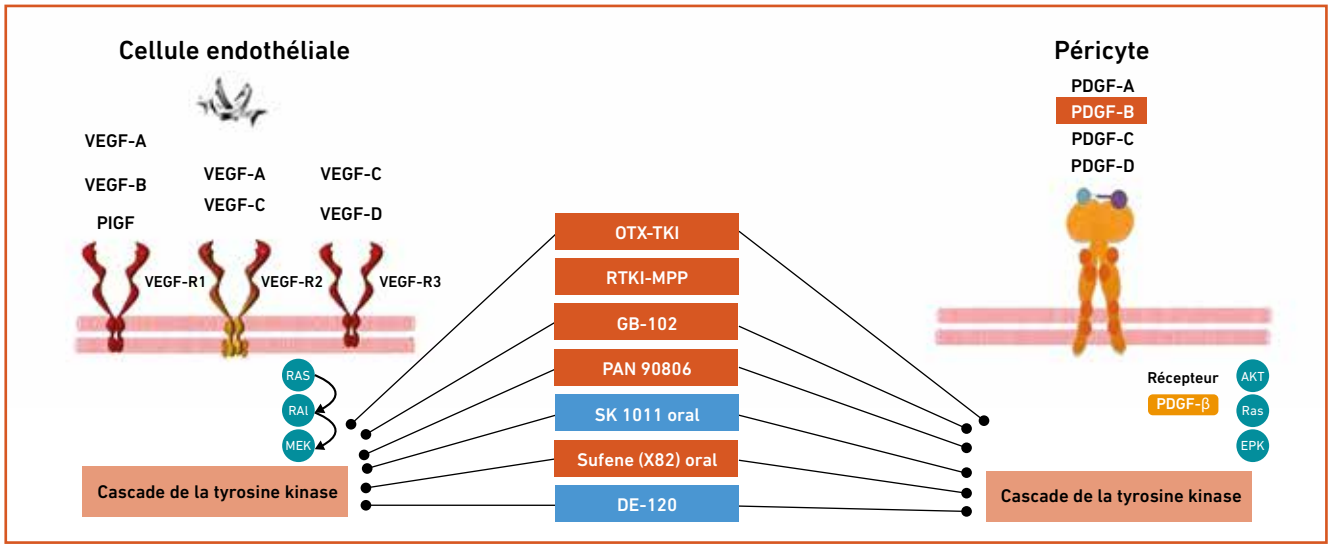


Fig. 7 : Molécules modulant l'activité de la tyrosine kinase (d'après Kaiser PK AAO 2017).

L'Année ophtalmologique

tine peut être représentée sur un schéma similaire (***fig. 9***).

La piste des anti-PDGF (*platelet derived growth factor*) avait été très médiatisée et semblait la plus prometteuse jusqu'à la fin de l'année 2016 avec deux molécules : le pegpleranib évalué en combinaison avec le ranibizumab et le rinucumab évalué en combinaison avec l'aflibercept. Ces deux pistes ont été abandonnées faute de confirmation des résultats des études de phase II par des études de phase III.

On peut aussi regrouper les perspectives thérapeutiques selon deux voies, celles visant à optimiser les traitements anti-VEGF et celles visant à utiliser des associations thérapeutiques.

L'optimisation de l'utilisation des anti-VEGF passe le plus souvent par l'utilisation d'un schéma de traitement en Inject & Extend. Plusieurs études dites de "vraie vie" avaient validé ce schéma pour le bevacizumab puis le ranibizumab et plus récemment pour l'aflibercept.

Peut être le nombre d'injections nécessaires pour obtenir et maintenir le gain initial de l'acuité sera t'il un critère pour départager les molécules actuelles des molécules encore en phase III telle que le brolucizumab.

Parmi les associations thérapeutiques en perspective, une option étudiée consiste à bloquer de façon conjointe le VEGF-A et l'angiopoïetine-2 (ANG-2). Les deux cytokines semblent en effet agir en synergie dans la cascade de l'angiogenèse impliquée dans les formes néovasculaires de la DMLA.

Sur les études de modèles animaux de néovaisseaux choroïdiens, l'inhibition conjointe de ces deux cytokines s'est révélée particulièrement active pour réduire le nombre de néovaisseaux, diminuer leur excès de perméabilité, diminuer l'œdème, et diminuer la perte neuronale [25]. Actuellement, deux molécules sont évaluées, d'une part le RG7716 qui comporte deux domaines de liaison (Fab) l'un inhibant l'Ang2, l'autre inhibant le VEGF, d'autre part le REGN910 (nesvacumab) qui inhibe l'Ang2 et qui est co-formulé avec l'aflibercept. Ces deux molécules sont actuellement en cours de phase II (Avenue, Boulevard, Stairway, Onyx, Ruby) et les résultats sont attendus pour la première moitié de 2018.

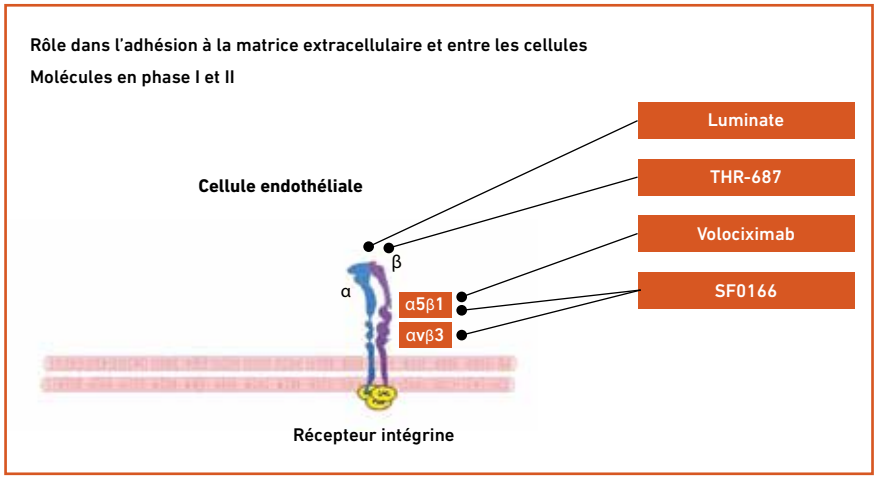


Fig. 8 : Molécules ciblant les intégrines (d'après Kaiser PK AAO 2017).

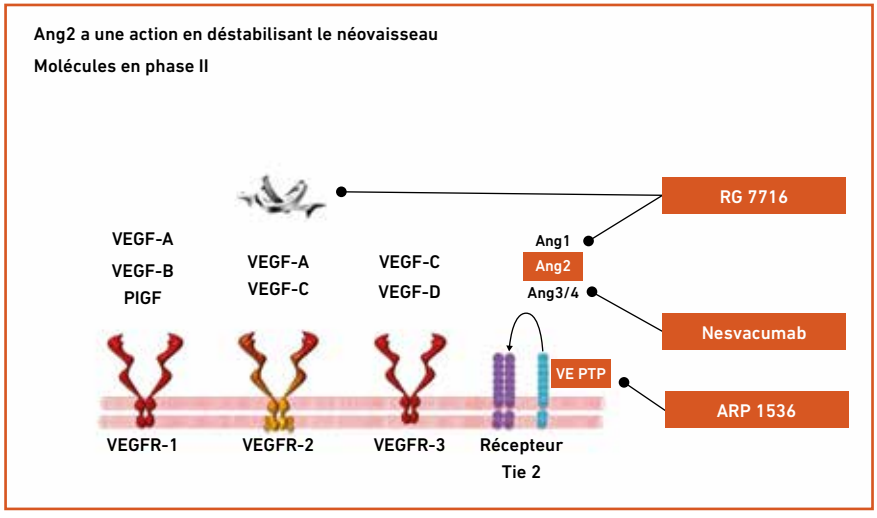


Fig. 9 : Molécules ciblant l'angiopoïétine (d'après Kaiser PK AAO 2017).

Conclusion

L'épidémiologie, l'imagerie, la compréhension des pathologies correspondent finalement à des éléments qui ont surtout un intérêt pour les médecins. L'avènement des nouveaux traitements est au contraire plus important pour les patients.

À ce propos, on peut rappeler ici que l'enthousiasme associé aux résultats des études de phase II doit être relativisé. Ces études visent en premier lieu à afficher une démarche de recherche et à recruter des investisseurs, elles visent en second lieu à guider la mise en place des études de phase III. Ce sont ces études de phase III qui permettent de valider un nouveau traitement.

POINTS **FORTS**

- La prévalence de la DMLA est majorée "mécaniquement" avec le vieillissement de la population des pays industrialisés. En revanche, l'incidence de la maladie et surtout celle des formes graves n'augmente pas aussi rapidement que l'on aurait pu le prédire, probablement en raison d'une amélioration globale des facteurs liés à l'environnement.
- Les indications de l'angiographie à la fluorescéine sont rares depuis l'avènement des SD-OCT en 2010 et cela a conduit à modifier progressivement la chaîne d'imagerie des cabinets d'ophtalmologie.
- Les apports de l'OCT-angiographie sont nombreux mais ils concernent actuellement davantage la compréhension des affections que leur prise en charge pratique. Il est certain que dans le futur, avec des améliorations l'OCT-angiographie sera une alternative à l'angiographie à la fluorescéine dans plusieurs pathologies rétiniennes.
- À partir d'un "tronc commun" associé à des facteurs génétiques bien établis, les patients à risque de DMLA n'évoluent pas tous de la même façon. Des facteurs plus complexes influencent par exemple, l'épaisseur de la choroïde et le type de drusen. Ces deux éléments sont eux-mêmes associés à des phénotypes différents de la maladie.
- Les néovaisseaux quiescents (ou de type I infraclinique) étaient repérés en angiographie ICG. Ils sont maintenant plus facilement et plus souvent identifiés en OCT-angio. Leur pathogénie est peut-être plus complexe qu'en apparence. Ils pourraient participer à des mécanismes de protection de l'atrophie géographique. En l'absence de signe de décompensation, tous les auteurs proposent une surveillance simple.
- Il persiste des pistes de traitements de l'atrophie géographique mais aucune n'a actuellement fait la preuve de son efficacité dans une étude randomisée de phase III.
- Pour les formes néovasculaires de la DMLA, de nombreuses molécules sont à l'étude. L'optimisation des traitements actuels reste encore un élément important pour améliorer le pronostic visuel des patients.

L'épisode de la vertéporfine avait déjà permis aux ophtalmologistes de relativiser les résultats des études de phase III.

Le contexte épidémiologique décrit au début de cet article apparaît plus favorable pour notre avenir que ne le laisserait penser les pyramides des âges de nos pays occidentaux. Dans ce contexte, les pistes pour le traitement de l'atrophie géographique et pour optimiser encore le traitement des néovaisseaux de la DMLA sont autant d'éléments opportuns.

BIBLIOGRAPHIE

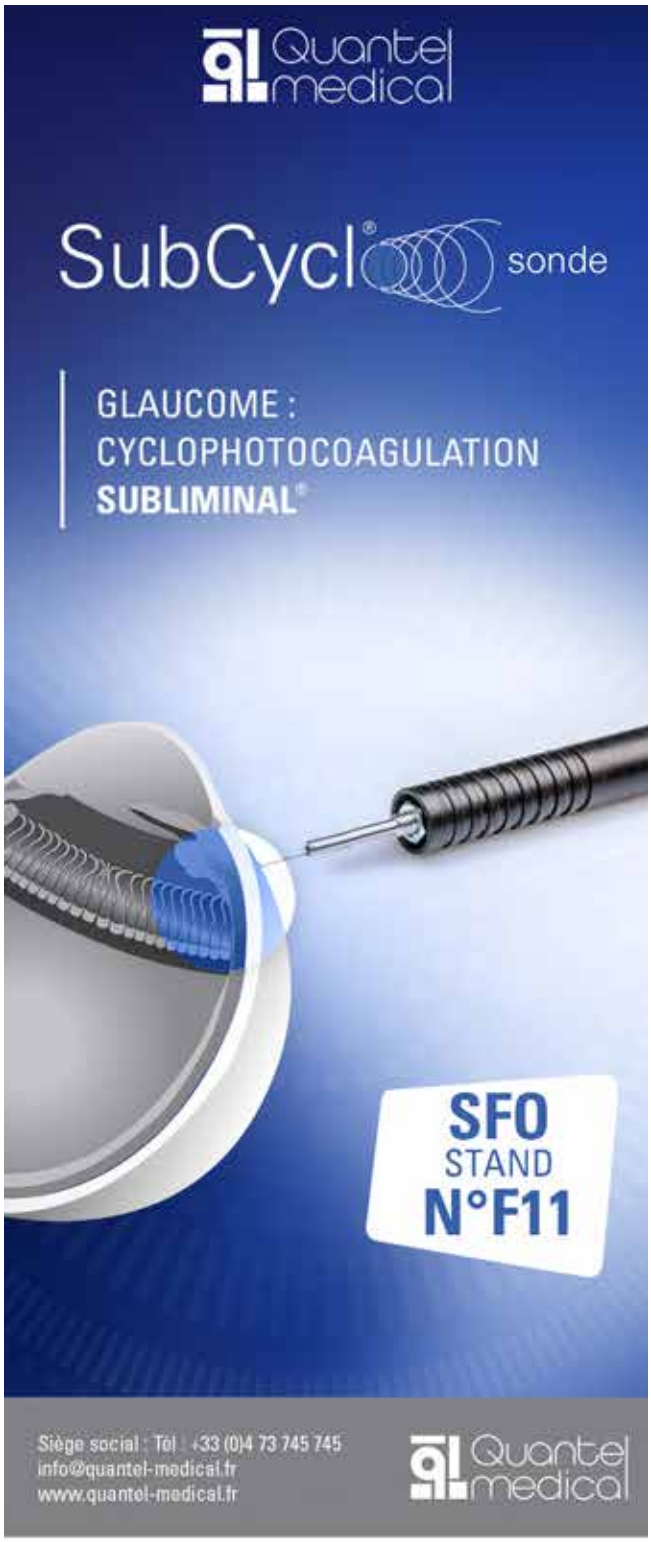
1. Cruickshanks KJ, Nondahl DM, Johnson LJ *et al.* Generational Differences in the 5-Year Incidence of Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*, 2017. Epub ahead of print.
2. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E *et al.* The Minnesota Heart Survey Investigators. Recent trends in acute coronary heart disease–mortality, morbidity, medical care, and risk factors. *N Engl J Med*, 1996;334:884-890.
3. Satizabal C, Beiser AS, Seshadri S. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, 2016;375:93-94.
4. Doll R. Progress against cancer: an epidemiologic assessment: the 1991 John C. Cassel Memorial Lecture. *Am J Epidemiol*, 1991;134:675-688.
5. Klein R, KnudtsonMD, Lee KE *et al.* Age-period-cohort effect on the incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 2008;115:1460-1467.
6. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E *et al.* EYE-RISK consortium; European Eye Epidemiology (E3) consortium. Prevalence of age-related macular degeneration in Europe: the past and the future. *Ophthalmology*, 2017;S0161-6420:32475-32477.
7. Bennett TJ, Barry CJ. Ophthalmic imaging today: an ophthalmic photographer's viewpoint - a review. *Clin Exp Ophthalmol*, 2009;37:2-13.
8. Cohen SY, Weber M, Oubraham H *et al.* Imaging in retina units: changes observed during the last 12 years. *Eur J Ophthalmol*, 2014;24:216-220.
9. Liang MC, de Carlo TE, Baumal CR *et al.* Correlation of spectral domain optical coherence tomography angiography and clinical activity in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2016;36:2265-2273.
10. Klein ML, Ferris FL III, Armstrong J *et al.* Retinal precursors and the development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2008;115:1026-1031.
11. Tsai ASH *et al.* Retinal angiomatous proliferation. *Surv Ophthalmol*, 2017;62:462-492
12. Freund KB *et al.* Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina*, 2008;28:201-211
13. Spaide RF. Disease expression in nonexudative age-related macular degen-

L'Année ophtalmologique

eration varies with choroidal thickness. *Retina*, 2017. Epub ahead of print.

14. Schlanitz FG, Baumann B, Kundi M *et al.* Drusen volume development over time and its relevance to the course of age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2017;101:198-203.
15. Cheung CMG, Lai TYY, Ruamviboonsuk P *et al.* Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Definition, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Ophthalmology*. 2018 Jan 10. pii: S0161-6420(17)32863-32864.
16. Hanutsaha P, Guyer DR, Yannuzzi LA *et al.* Indocyaninegreen video-angiography of drusen as a possible predictive indicator of exudative maculopathy. *Ophthalmology*, 1998;105: 1632-1636.
17. Spraul CW, Grossniklaus HE. Characteristics of drusen and Bruch's membrane in postmortem eyes with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1997;115:267-273.
18. Querques G, Srour M, Massamba N *et al.* Functional and multimodal imaging of treatment-naive "quiescent" choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54: 6886-96892.
19. Querques G, Tran TH, Forte R *et al.* Anatomic response of occult choroidal neovascularization to intravitreal ranibizumab: a study by indocyanine green angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012;250:479-484.
20. Desmettre T, Devoisselle JM, Mordon S. Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography. *Surv Ophthalmol*, 2000;45:15-27
21. Roisman L, Zhang Q, Wang RK *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography of Asymptomatic Neovascularization in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2016;123:1309-1319
22. Capuano V, Miere A, Querques L *et al.* Treatment-Naïve Quiescent Choroidal Neovascularization in Geographic Atrophy Secondary to Nonexudative Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2017;182:45-55.
23. Boyer DS *et al.* Section IX: Late-Breaking Developments - Part I, AAO, 2017.
24. Kaiser PK *et al.* Section XI: neovascular AMD AAO, 2017.
25. Regula JT, Lundh von Leithner P *et al.* Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med*, 2016;8:1265-1288.

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



La sonde SubCyclo® est un dispositif médical stérile de classe IIa, conçue par Advanced Filtertools et distribuée par Quantel Medical et dont l'évaluation de conformité a été réalisée par l'organisme certifié MDC MEDICAL DEVICE CERTIFICATION GmbH, CE 0483. Elle est destinée aux professionnels de santé dans le cadre d'intervention chirurgicale ophtalmologique.

Lire attentivement la notice d'utilisation. Pour le bon usage de vos produits, il est recommandé de suivre les indications et contre-indications détaillées dans la notice d'utilisation de chaque produit. Document publicitaire à destination des professionnels de santé.

Date de réalisation : Mars 2018

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans le glaucome ?

F. APTEL
Clinique Ophtalmologique Universitaire de Grenoble et Université Grenoble Alpes, GRENOBLE.

Les années qui viennent seront très probablement riches de nouveautés importantes dans le domaine du traitement des glaucomes :

>>> Pour ce qui est du traitement médical, plusieurs nouvelles classes thérapeutiques ont été évaluées dans des essais cliniques de phase 3, et sont depuis peu commercialisées aux États-Unis. Nous les aurons probablement à disposition en Europe dans les 2 ans à venir. De même, des nouvelles formulations à libération prolongée de médicaments existants sont en cours d'évaluation, et le traitement du glaucome ne consistera peut-être plus pour une part significative des patients à instiller des gouttes quotidiennement, mais à injecter des implants ou inserts qui relargueront pendant plusieurs semaines ou mois un ou des principes actifs. L'écueil de la mauvaise observance aux traitements pourra enfin être évité.

>>> Pour ce qui est des traitements lasers des glaucomes réfractaires, un perfectionnement de la coagulation du corps ciliaire au laser diode, consistant à délivrer l'énergie de façon pulsée afin de limiter l'élévation thermique dans les tissus oculaires, semble dans plusieurs études permettre une efficacité significative avec une tolérance bien meilleure que les méthodes actuelles. Cette nouvelle méthode appelée diode micropulsée constituera peut-être une alternative aux chirurgies filtrantes chez tous les patients qui ont une surface oculaire altérée et à risque de fibrose postopératoire.

>>> Enfin, pour ce qui est des **traitements chirurgicaux**, le développement des micro drains se poursuit, avec des nombreuses études montrant pour certains de ces micro drains des résultats très prometteurs, et on peut être certain que ces dispositifs remplaceront au moins en partie les chirurgies filtrantes conventionnelles trabéculectomie et sclérectomie. Les données des systèmes d'assurance santé montrent d'ailleurs, dans de nombreux pays occidentaux, une augmentation rapide du nombre de ces procédures micro-invasives réalisées, et un déclin concomitant des procédures chirurgicales conventionnelles.

J'ai choisi de vous présenter dans cet article les grandes innovations dans le domaine du traitement médical du glaucome. Presque vingt ans après l'avènement des collyres à base d'analogues de prostaglandines, les nouvelles formulations et nouvelles classes thérapeutiques en cours de développement ou de commercialisation laissent augurer de grands changements dans les années à venir !

Des nouveaux traitements médicaux ?

Depuis plus des 10 ans, quatre classes thérapeutiques sont couramment utilisées dans le domaine du glaucome, trois réduisant la sécrétion aqueuse du corps ciliaires, et une augmentant l'évacuation de l'humeur aqueuse par voie uvéo-sclérale. Plusieurs nouvelles classes thérapeutiques sont en cours de développement, et de façon intéressante font, pour la plupart, appel à des mécanismes d'action différents, notamment en augmentant la perméabilité du trabéculum à l'humeur aqueuse.

Trois nouvelles classes thérapeutiques ont été évaluées dans des essais cliniques de phase 3, et les deux premières sont déjà commercialisées aux États-Unis :

1. Les agonistes de l'oxyde nitrique synthase (donneurs de NO)

L'oxyde nitrique, produit par l'enzyme oxyde nitrique synthase, induit une relaxation des fibres musculaires lisses, augmente l'évacuation de l'humeur aqueuse par voie uvéo-sclérale (action sur le muscle ciliaire) et trabéculaire. Un analogue de prostaglandine F2-α donneur d'oxyde nitrique a été développé (laboratoire Baush et Lomb – Valéant, États-Unis). Plusieurs études ont comparé ce nouvel agent à la classe des bêtabloquants, toujours considérée comme la classe de référence par l'agence réglementaire américaine (FDA). Récemment, une analyse combinée des deux études de phase 3 (études APOLLO et LUNAR) (***fig. 1***) a montré chez 840 sujets hypertones ou glaucomateux une baisse

L'Année ophtalmologique

moyenne de la PIO supérieure de 1,0 à 1,3 mmHg chez les sujets traités par latanoprost bunod 0,024 % instillé une fois par jour comparé aux sujets traités par timolol 0,50 % instillé deux fois par jour [1-3]. Les fluctuations de la PIO étaient moins importantes chez les sujets traités par latanoprost bunod (20,2 % des patient présentaient une PIO de moins de 18 mmHg lors de toutes les visites des 3 premiers mois de suivi, versus 11,2 % seulement sous timolol). La tolérance était bonne dans les deux groupes, avec en particulier des scores d'hyperhémie conjonctivale voisins.

De façon plus intéressante, une étude a comparé cette nouvelle classe thérapeutique à celles des analogues de prostaglandines, classe la plus efficace pour réduire la PIO des quatre classes disponibles à ce jour, et souvent utilisée en traitement de première intention [4]. Après 1 mois de traitement, la baisse de PIO était de – 7,77 mm Hg chez 82 sujets traités par latanoprost et de -9,00 mmHg chez 83 sujets traités par latanoprost bunod 0,024 % (***fig. 2***). Le taux de sujets ayant une PIO de moins de 18 mm Hg était également significativement supérieur chez les sujets traités par latanoprost bunod, et la tolérance dans les deux groupes parfaitement comparables. C'est donc la première fois qu'une nouvelle classe thérapeutique s'évère plus efficace pour réduire la PIO que la classe de référence des analogues de prostaglandines. Une molécule de bimatoprost donneur de NO est actuellement en cours de développement par le même laboratoire [5].

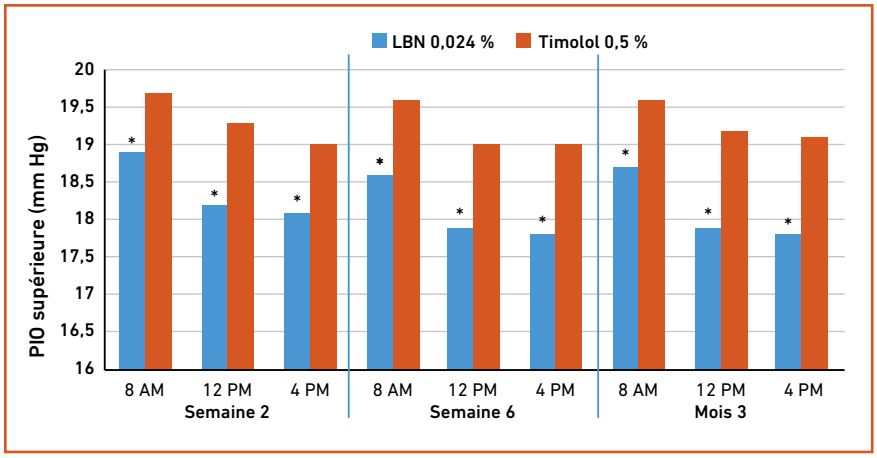


Fig. 1 : Analyse combinée des études APOLLO et LUNAR (latanoprost bunod *versus* timolol 0,50). D'après Weinreb *et al.* [1].

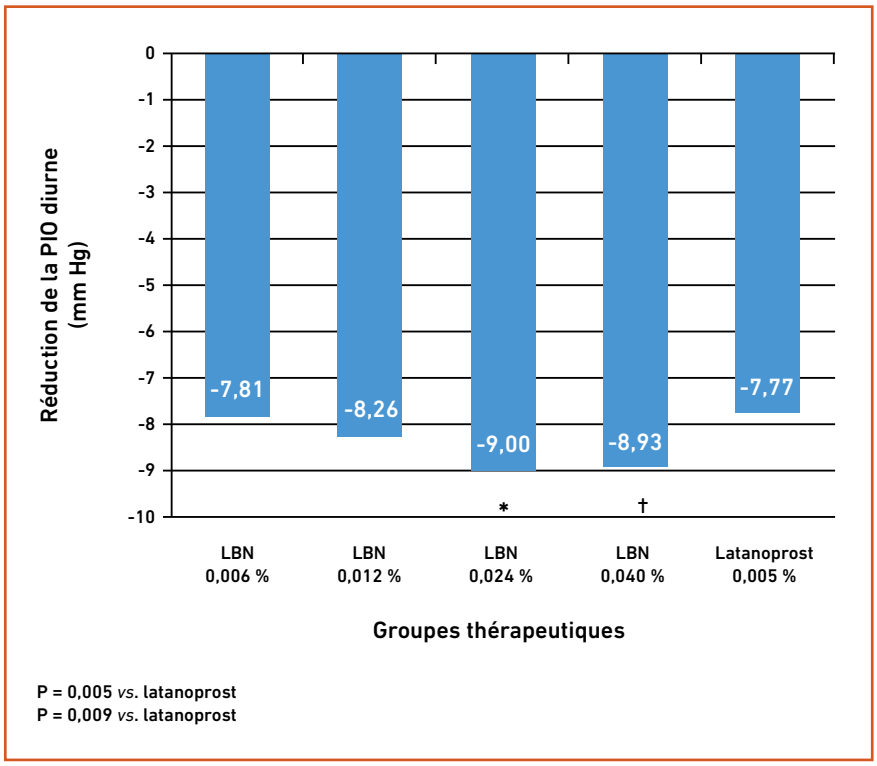


Fig. 2 : *The VOYAGER STUDY*. D'après Weinreb *et al.* [4].

2. Les inhibiteurs des protéines rho-kinases

Les rho-kinases sont des protéines intervenant dans une cascade de réactions aboutissant à la polymérisation de microfilaments d'actine, qui composent le cytosquelette des cellules trabéculaires, et aboutissent à la contraction des cellules trabéculaires [6]. L'inhibition des protéines rho-kinases relâche les cellules entourant les mailles trabéculaires, et augmente la perméabilité du trabéculum à l'humeur aqueuse. Un agent, le netasurdil 0,02 %, a été évalué dans des essais de phase 3 et est commercialisé aux États-Unis et au Japon (Aerie Pharmaceuticals, États-Unis). Les études ROCKET-1 et ROCKET-2 (***fig. 3***) ont ainsi comparé le netasurdil 0,02 % administré une ou deux fois par jour au timolol 0,50 deux fois par jour [7]. L'efficacité était comparable chez les patients ayant une PIO à la baseline de moins de 25 mmHg, mais pas supérieure à celle du timolol.

SIMBRINZA®

(brinzolamide 10 mg/ml + brimonidine 2 mg/ml)
collyre en suspension

UNE AUTRE VOIE EST POSSIBLE

Association fixe d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et d'un agoniste α2 adrénergique.

UNE AUTRE VOIE EST POSSIBLE.[1,2]

RÉDUCTION EFFICACE DE LA PIO[1, 2]

PROFIL DE TOLÉRANCE CONNU[1, 2]

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire, pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante[2].
Médicament de seconde intention en cas de réduction insuffisante de la PIO par brinzolamide ou par brimonidine en monothérapie ou en substitution de l'administration conjointe de brinzolamide et de brimonidine[1].

Gamme Alcon Pharmaceuticals.

NOVARTIS

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

Photo du flacon non représentative de la taille réelle.
1. Avis de la Commission de la Transparence SIMBRINZA® du 3 décembre 2014. - 2. Résumé des Caractéristiques du Produit SIMBRINZA®

17/10/64880296/PM/002 - F403182 - Octobre 2017 - Copyright Novartis Pharma SAS

L'Année ophtalmologique

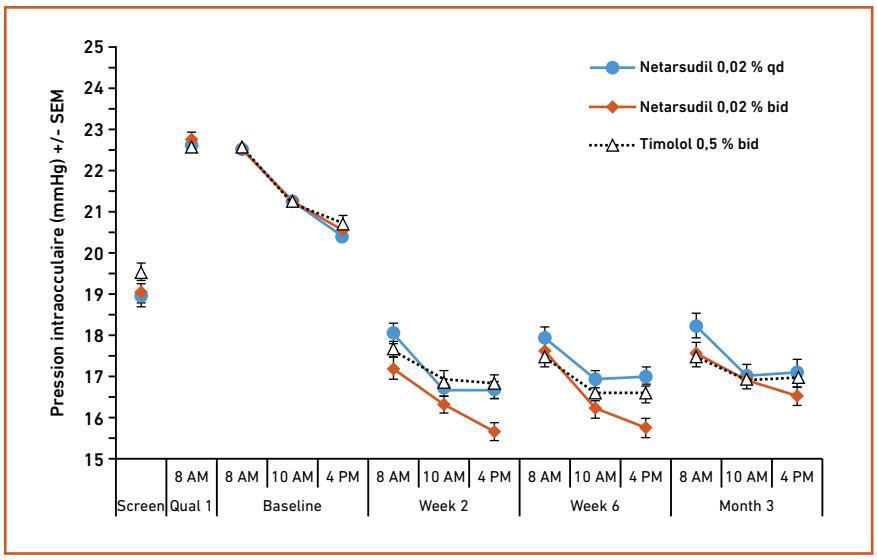


Fig. 3 : Étude ROCKET-2 : comparaison de l'efficacité du netarsudil une ou deux instillations par jour et du timolol 0,50 deux fois par jour. D'après Serle *et al.* [7].

Une limite majeure à l'utilisation de cette nouvelle classe thérapeutique pourrait être sa tolérance, avec un taux d'hyperémie de 50,2 % à 58,9 % sous netasurdil (*versus* 10 % sous timolol), et également la survenue d'hémorragies sous-conjonctivale spontanées chez 14,7 % à 17 % des sujets recevant le netasurdil (*versus* 0 % avec le timolol).

Une combinaison fixe de latanoprost et nétasurdil est en cours d'évaluation dans un essai clinique de phase 3.

3. Le trabodénoson

Il s'agit d'un agoniste de l'adénosine, qui agit également sur la contractilité des cellules trabéculaires, et augmente la perméabilité du trabéculum à l'humeur aqueuse. Une étude de phase 2 a montré une aptitude à réduire la PIO supérieure à celle du placebo, avec une baisse de -3,5 à -5,0 mm Hg (baisse moyenne de -4,1 mm Hg) dans le groupe trabodénoson 500 mcg deux instillations par jour comparée à une baisse de -1,0 à -2,5 mm Hg (baisse moyenne de -1,6 mm Hg) sous placebo (Inotek, États-Unis) [8]. Le profil de tolérance était très bon, avec peu d'effets secondaires. Une étude de phase 3 est en cours, et devrait aboutir à une demande de mise sur le marché fin 2018 ou l'année prochaine.

Nouveaux modes de délivrance

Plusieurs implants ou inserts permettant une délivrance prolongée de médicaments hypotonisants sont en cours de développement. Les résultats des premiers essais cliniques commencent à être présentés et semblent très prometteurs. Des études de phase 3 sont également en cours de réalisation. Les avantages de cette nouvelle voie d'administration des traitements anti-glaucomateux sont nombreux : délivrance prolongée avec effet constant sur le nycthémère et possiblement moins de fluctuations circadiennes de la PIO, absence de risque de mauvaise observance, absence d'effets toxiques sur le surface oculaire. Ces résultats augurent peut-être d'une révolution dans le traitement du glaucome similaire à celle qu'a connu le domaine de la rétine avec l'arrivée des anti-VEGF il y a quelques années.

Le dispositif le plus proche d'une utilisation en pratique courante est probablement le *Bimatoprost Sustained Release* (Bimatoprost SR, laboratoires Allergan, États-Unis). Les résultats d'une étude de phase 1/2 réalisée chez 75 sujets atteints de glaucome primitif à angle ouvert ont récemment été publiés [9] (***fig. 4***). Une injection d'un implant intracamérulaire à délivrance prolongée de bimatoprost était réalisée dans un œil, et l'œil adelphe traité par une instillation vespérale de bimatoprost 0,03 % collyre. Une deuxième injection intracamérulaire pouvait être réalisée à partir de 3 mois après la première injection en cas de contrôle pressionnel insuffisant. Différents dosages étaient utilisés (6, 10, 15, or 20 µg). Une baisse pressionnelle rapide, proportionnelle à la dose et généralement durable

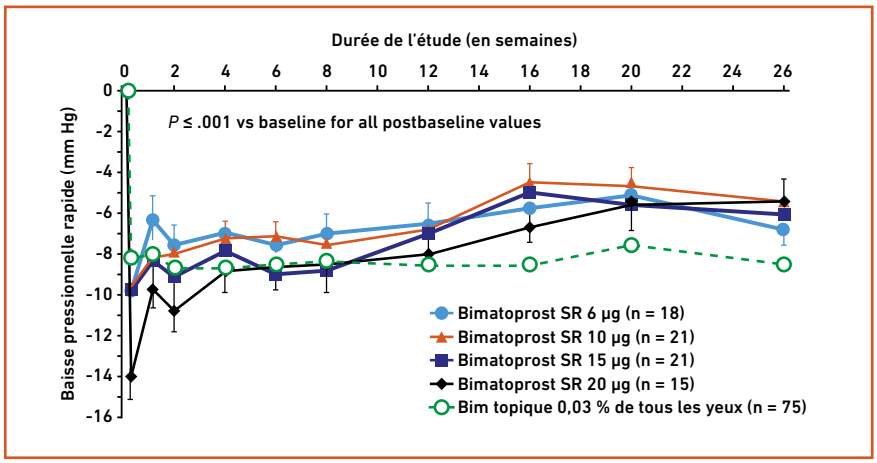


Fig. 4 : Efficacité à 6 mois de l'implant intracamérulaire de bimatoprost à libération prolongée. D'après Lewis *et al.* [9].

POINTS **FORTS**

- Plusieurs nouvelles classes thérapeutiques agissant sur la perméabilité trabéculaire sont en cours d'évaluations dans des essais cliniques de phase 3 ou déjà commercialisées aux États-Unis.
- Une classe thérapeutique (agonistes donneurs de NO) a démontré une plus grande aptitude à réduire la PIO comparée à un agent de la classe de référence des analogues de prostaglandines.
- Un nouveau mode délivrance de l'énergie aux tissus permet à la technique de coagulation du corps ciliaire par laser diode micro-pulsée une meilleure tolérance que la méthode conventionnelle, et autorisera probablement son utilisation en alternative aux chirurgie filtrantes.
- Certains dispositifs de chirurgie micro-invasive du glaucome permettent une efficacité comparable aux chirurgies conventionnelles de trabéculectomie et sclérectomie, notamment ceux permettant une filtration conjonctivale.

était mise en évidence. À 4 mois, la baisse pressionnelle moyenne variait de 7,2 à 9,5 mmHg en fonction de la dose, pour une baisse de 8,4 mmHg dans l'œil controlatéral traité par la même prostaglandine administrée par voie topique. Le principal effet secondaire observé était une hyperhémie conjonctivale, souvent précoce et transitoire, et donc possiblement liée à la procédure d'injection plutôt qu'à l'effet pharmacologique du principe actif. La survenue d'une hyperhémie à distance de l'injection était moins fréquente pour les yeux injectés (6,7 %) que pour les yeux adelphes traités par voie topique (17,3 %). À 6 mois, 71 % des yeux n'avaient pas nécessité de 2e injection ou d'administration de collyres hypotonisants.

De nombreuses autres voies d'abord ou sites d'insertion sont évalués : cavité vitréenne, culs-de-sac conjonctivaux, plugs dans les canalicules lacrymaux, injection sous-conjonctivale, etc.

BIBLIOGRAPHIE

1. Weinreb RN, Liebmann JM, Martin KR *et al.* Latanoprostene Bunod 0.024% in Subjects With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension: Pooled Phase 3 Study Findings. *J Glaucoma*, 2018;27:7-15.
2. Weinreb RN, Scassellati Sforzolini B, Vittitow J *et al.* Latanoprostene Bunod 0.024% versus Timolol Maleate 0.5% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The APOLLO Study. *Ophthalmology*, 2016;123:965-973.
3. Medeiros FA, Martin KR, Peace J *et al.* Comparison of Latanoprostene Bunod 0.024% and Timolol Maleate 0.5% in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The LUNAR Study. *Am J Ophthalmol*, 2016;168:250-259.
4. Weinreb RN, Ong T, Scassellati Sforzolini B *et al.* VOYAGER study group. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol*, 2015;99:738-745.
5. Kaufman PL. Latanoprostene bunod ophthalmic solution 0.024% for IOP lowering in glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother*, 2017;18:433-444. doi: 10.1080/14656566.2017.1293654. Epub 2017 Feb 20. Review.
6. Wang RF, Williamson JE, Kopczynski C *et al.* Effect of 0.04% AR-13324, a ROCK, and norepinephrine transporter inhibitor, on aqueous humor dynamics in normotensive monkey eyes. *J Glaucoma*, 2015;24:51-54.
7. Serle JB, Katz LJ, McLaurin E *et al.* ROCKET-1 and ROCKET-2 Study Groups. Two Phase 3 Clinical Trials Comparing the Safety and Efficacy of Netarsudil to Timolol in Patients With Elevated Intraocular Pressure: Rho Kinase Elevated IOP Treatment Trial 1 and 2 (ROCKET-1 and ROCKET-2). *Am J Ophthalmol*, 2018;186:116-127.
8. Myers JS, Sall KN, DuBiner H *et al.* A Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of 2 and 4 Weeks of Twice-Daily Ocular Trabodenoson in Adults with Ocular Hypertension or Primary Open-Angle Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2016;32:555-562. Epub 2016.
9. Lewis RA, Christie WC, Day DG *et al.* Bimatoprost SR Study Group. Bimatoprost Sustained-Release Implants for Glaucoma Therapy: 6-Month Results From a Phase I/II Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*, 2017;175:137-147.

L'auteur a déclaré exercer des fonctions de consultant pour les laboratoires Allergan, Eyetechcare, Novartis, Sanotek et Théa.

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en surface oculaire ?

A. MUSELIER-MATHIEU
Centre Ophtalmologique Saint Paul, PARIS.

La surface oculaire est à l'honneur cette année puisque les résultats du groupe de travail consacré à la sécheresse oculaire (Dry Eye Workshop II — DEWS 2) ont été publiés en juillet dernier. Grâce au travail de nombreux experts et après une aventure de plus de 2 ans, 10 sous chapitres consacrés à la sécheresse oculaire sont désormais disponibles. Cette 2e édition, publiée presque 10 ans après la première (DEWS I, 2007) a permis de clarifier les nombreuses avancées réalisées dans la compréhension de la sécheresse oculaire, pathologie très courante dans nos consultations quotidiennes et dont l'impact est probablement sous-estimé. Nous allons donc exposer les principales nouveautés qu'offre cette nouvelle version actualisée.

Une nouvelle définition

La définition de la sécheresse oculaire était dans le premier rapport du *DEWS I* de 2007 la suivante : la sécheresse oculaire est une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire, qui se traduit par des symptômes de gêne, de perturbation visuelle d'instabilité du film lacrymal, et des lésions potentielles de la surface oculaire. Elle s'accompagne d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de la surface oculaire [1].

La nouvelle définition actualisée de 2017 apporte des éléments complémentaires majeurs et elle est la suivante : la sécheresse oculaire est une maladie multifactorielle de la surface oculaire, caractérisée par une perte de l'homéostasie du film lacrymal et accompagnée de symptômes oculaires dans laquelle l'instabilité et l'hyperosmolarité du film lacrymal, l'inflammation et les lésions de la surface oculaire ainsi que des anomalies neurosensorielles jouent des rôles étiologiques [2].

Les 3 grandes évolutions de cette nouvelle définition concernent tout d'abord la notion de perte d'homéostasie du film lacrymal (le corps a perdu sa capacité de maintenir un équilibre) qui est considérée comme une caractéristique essentielle pour décrire la genèse du syndrome sec. Les symptômes ne se réduisent pas à la gêne et à la perturbation visuelle mais peuvent recouvrir une palette beaucoup plus large d'atteintes.

Enfin, la notion d'anomalies neurosensorielles apparaît même si leur rôle et leur mécanisme demeurent encore imparfaitement compris.

Un nouveau système de classification

Classiquement, il était admis que la sécheresse oculaire résultait soit d'un déficit lacrymal soit d'une hyperévaporation. Cependant, cette approche binaire ne reflétait qu'assez peu la réalité clinique puisqu'en cas de sécheresse oculaire, lorsque le patient rentre dans le "cercle vicieux" bien connu, les mécanismes physiopathologiques (instabilité, hyperosmolarité et inflammation) entraînent des altérations en cascade. Ainsi, il apparaît que les sécheresses oculaires par déficience aqueuse et évaporative doivent être envisagées comme inscrites au sein d'un *continuum*.

Un nouveau schéma de classification a été proposé (***fig. 1***). La partie supérieure de ce dernier propose une démarche diagnostique s'appuyant sur la prise en compte des symptômes et des signes permettant de "classer" les patients en sous catégories. La partie inférieure met en évidence la classification étiologique comme décrite ci-dessus sous forme d'un *continuum* où coexistent sécheresse par déficit aqueux qui comprend les maladies affectant le fonctionnement des glandes lacrymales et sécheresse évaporative qui englobe les pathologies liées aux paupières dont le dysfonctionnement des glandes de Meibomius, au clignement et autres causes liées à la surface oculaire (lentilles de contact…). Comme schématisé, les causes évaporatives sont celles qui sont le plus fréquemment rencontrées [2].

LA FORCE DE L'ÉQUILIBRE

INDICATION REMBOURSÉE

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA SÉCHERESSE OCULAIRE ASSOCIÉE À UN DYSFONCTIONNEMENT MEIBOMIEN, EN COMPLÉMENT DE L'HYGIÈNE PALPÉBRALE[1]

Systane® BALANCE

L'EFFICACITÉ DOUBLE ACTION EN SÉCHERESSE OCULAIRE

SYSTANE® BALANCE Gouttes oculaires lubrifiantes est indiqué dans le traitement de l'œil sec pour le soulagement temporaire des brûlures et des irritations dues à la sécheresse oculaire. De nature lipidique, il lubrifie la surface oculaire, augmente et stabilise la couche lipidique du film lacrymal et réduit l'évaporation excessive de larmes. Conditions de prise en charge : *Indication remboursée* : Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien, en complément de l'hygiène palpébrale. *Modalités de prescription* : Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien. La prescription initiale ne peut pas excéder 6 mois de traitement. Le renouvellement est autorisé après examen ophtalmologique. Flacon de 10 ml : Prise en charge LPPR : 10,04€, Prix limite de vente : 12,74€. Veuillez lire attentivement les instructions figurant dans la notice et sur l'étiquetage. Dispositif médical de classe IIa - Organisme notifié : 0123 TÜV SÜD - Fabricant : Alcon Laboratories, Inc.

Gamme Alcon Pharmaceuticals

1. HAS. Commission Nationale d'évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé. Avis de la CNEDiMTS. 9 février 2016.

NOVARTIS

G402104 - Février 2018 - Copyright Novartis Pharma SAS

L'Année ophtalmologique

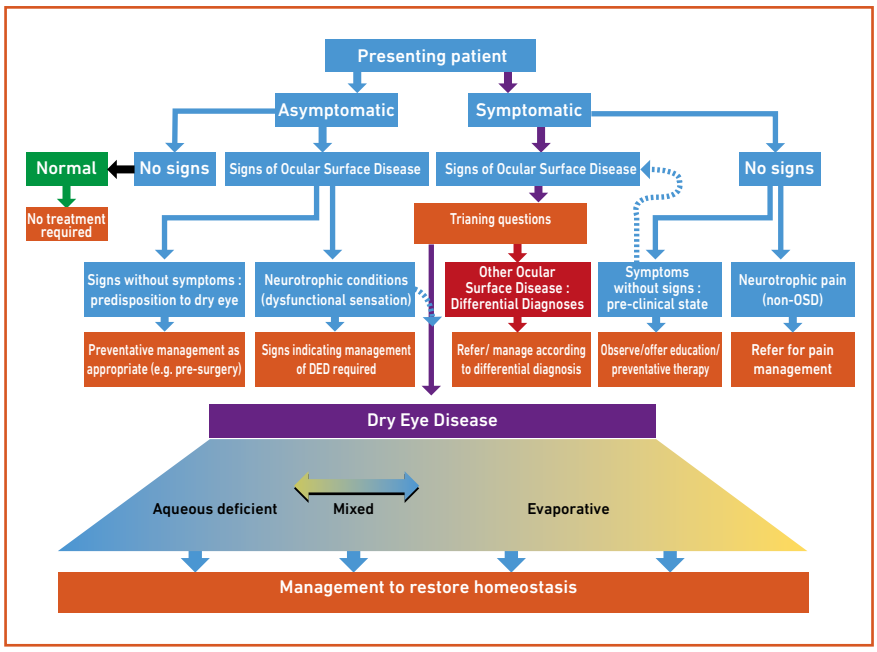


Fig. 1 : Classification de la sécheresse oculaire.

Sexe, genre et hormones

La sécheresse oculaire est plus fréquente chez les femmes que les hommes. Le contexte hormonal joue un rôle important dans la sécheresse oculaire et la notion de sexe et de genre ont été détaillées dans un sous chapitre dédié [3].

Douleurs et sensations

Les anomalies neurosensorielles sont au cœur de la définition de la sécheresse oculaire. Il existerait 2 grands types de douleurs associées à l'œil sec [4]. D'une part, la douleur nociceptive, généralement transitoire plus généralement secondaire à une atteinte tissulaire ou une inflammation.

D'autre part, la douleur neuropathique, définie comme une douleur qui serait la conséquence d'une lésion ou d'une maladie qui affecte le système somatosensoriel et serait plus fréquemment chronique [5, 6]. Ce sous chapitre expose les mécanismes pouvant être à l'origine de ces sensations et ouvre la voie vers une réelle entité clinique et probablement des possibilités thérapeutiques dans le futur.

Syndrome sec iatrogène

Un chapitre sur la iatrogénie a été ajouté dans ce rapport *DEWS 2* soulignant donc son importance probablement assez sous-estimée jusque-là comme cause de sécheresse oculaire [7]. Pour rappel, la iatrogénie résulte d'un traitement ou d'une intervention par un professionnel de santé et ce risque est présent dans toutes les disciplines touchant à la médecine.

Concernant la sécheresse oculaire, de nombreuses étiologies ont été mises en évidence.

Les médicaments topiques agissent sur la surface oculaire par divers mécanismes et notamment inflammatoires et toxiques. Les conservateurs comme le chlorure de benzalkonium peuvent être à l'origine ou aggraver un état de sécheresse oculaire [8, 9].

Les médicaments systémiques de diverses classes peuvent être à l'origine d'une sécheresse oculaire (parmi les principaux : antidépresseurs, bétabloquants, antiallergiques, traitements hormonaux, anticholinergiques…).

Le port de lentilles de contact et les produits d'entretien sont souvent en cause dans la genèse d'une sécheresse oculaire. Les conséquences du port de lentilles de contact sur la surface oculaire ont été étudiées et ont montré des changements biophysiques du film lacrymal chez les porteurs [10].

Enfin, diverses interventions chirurgicales et notamment la chirurgie réfractive cornéenne ou les kératoplasties peuvent être à l'origine d'une sécheresse oculaire tant par leur mécanisme opératoire (section des nerfs cornéens…) que par le traitement topique post opératoire. Il ne faut pas oublier que les chirurgies de la cataracte, des paupières ou du glaucome, etc, peuvent aussi être génératrices de syndrome sec.

Enfin, le praticien devra avoir à l'esprit qu'avant toute instauration de traitement ou d'une procédure notamment chirurgicale, une évaluation des facteurs prédisposant à une sécheresse oculaire ou potentiellement aggravant un état clinique prépathologique, permettra de minimiser les effets secondaires et d'obtenir des résultats postopératoires plus satisfaisants pour le patient et le praticien.

Diagnostic de la sécheresse oculaire : une nouvelle séquence proposée

Il existe souvent une discordance entre symptômes et signes chez les patients souffrant de sécheresse oculaire, ce qui rend le diagnostic souvent difficile. De multiples tests sont disponibles mais il était important de préciser quels sont ceux qui permettent d'affirmer le dia-

gnostic de sécheresse oculaire. En effet, au-delà de la discordance, l'ensemble des signes et symptômes sont peu spécifiques et peuvent être secondaires à une autre pathologie de la surface oculaire [11]. Le *DEWS 2* a défini un algorithme afin de faciliter le diagnostic de sécheresse oculaire et de permettre ainsi une prise en charge optimale du patient [12] (***fig. 2***).

La première étape consiste à écarter d'autres pathologies pouvant mimer une sécheresse oculaire et repose sur 8 questions sur la durée d'évolution, les signes généraux associés… Une recherche de facteurs de risque (tabagisme…) ainsi qu'un examen biomicroscopique du segment antérieur permettent quant à eux de suspecter une sécheresse oculaire et d'éliminer les principaux diagnostics différentiels.

Après ce premier "tri", l'évaluation précise des symptômes sera réalisée à l'aide de 2 questionnaires (OSDI et DEQ 5). Le score est considéré comme positif si l'OSDI est supérieur ou égal à 13 ou le DEQ 5 est supérieur ou égal à 6. Ils sont alors complétés par des examens plus détaillés pour rechercher des signes cliniques associés.

Afin de poser le diagnostic de sécheresse oculaire, un des 3 critères suivants reflétant la rupture d'homéostasie devra être présent NIBUT ou à défaut BUT inférieur à 10 secondes, osmolarité > 308 mOsm ou différence de 8 mOsm entre les 2 yeux, *staining* cornéo-conjonctival ou palpébral à la fluorescéine et/ou vert de lissamine > 5 spots cornéens et > 9 spots conjonctivaux ou ≥ 2 mm de long et sur 25 % de la marge palpébrale.

Une fois le diagnostic de sécheresse oculaire confirmé, d'autres tests pourront être effectués afin de classer la pathologie dans le spectre déficit aqueux/anomalie évaporative et d'en définir sa sévérité afin d'orienter la prise en charge.

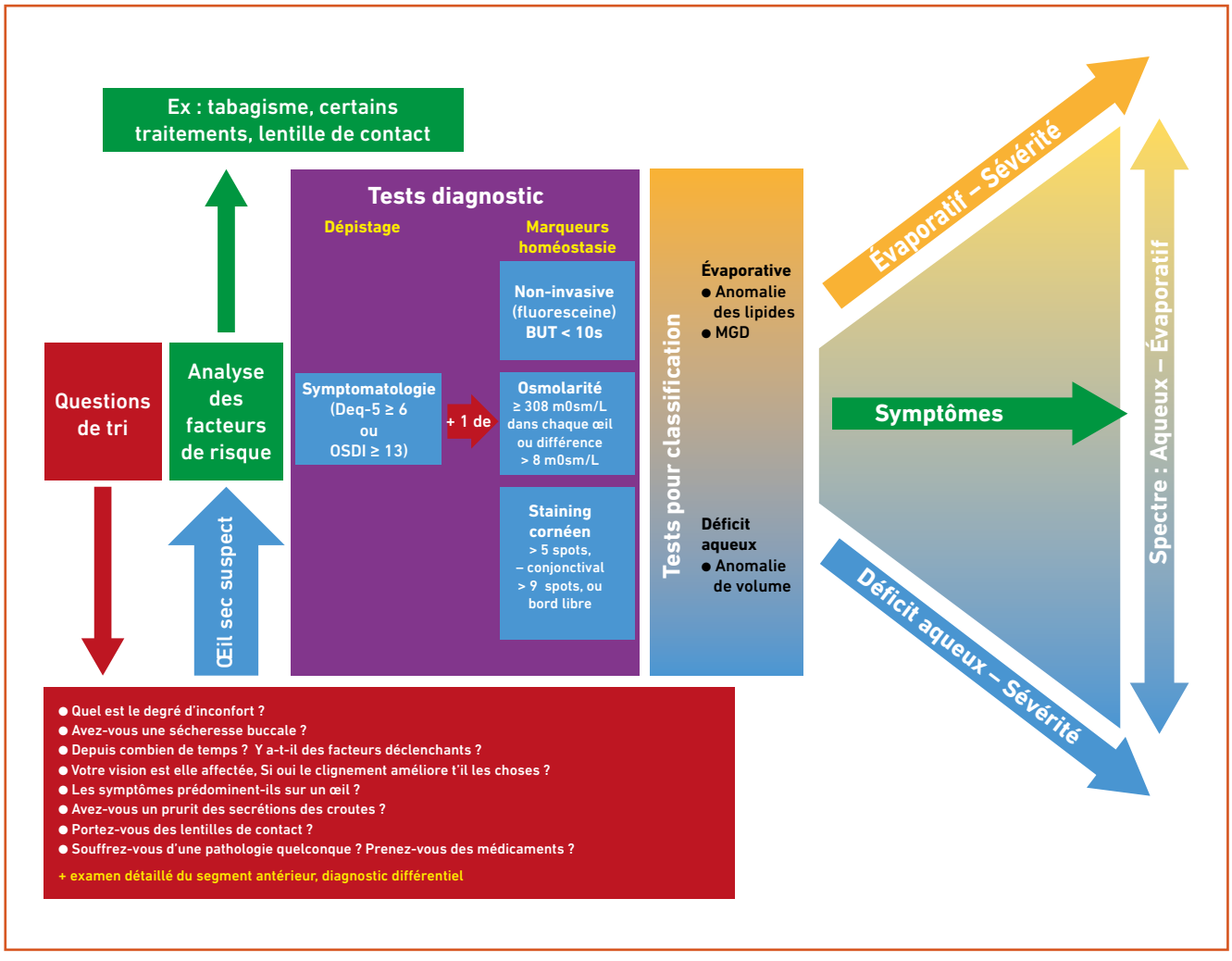


Fig. 2 : Démarche diagnostique de la sécheresse oculaire.

L'Année ophtalmologique

Recommandations pour la prise en charge et le traitement échelonnés du SSO

Étape 1 :
- Éducation concernant la maladie, sa prise en charge, son traitement et son pronostic.
- Modification de l'environnement local.
- Éducation concernant les modifications alimentaires potentielles (y compris une supplémentation orale en acides gras essentiels).
- Identification et modification/élimination potentielle des médicaments systématiques et topiques mis en cause.
- Lubrifiants oculaires de différents types (en cas de DGM, envisager des suppléments contenant des lipides).
- Hygiène de la paupière et compresses chaudes de différentes sortes.

Étape 2 :
Si les options ci-dessus ne sont pas adaptées, envisager :
- Lubrifiants oculaires sans conservateur pour minimiser la toxicité induite par les conservateurs.
- Traitement à base d'huile d'arbre à thé pour le demodex (le cas échéant).
- Conservation des larmes.
- Occlusion des points lacrymaux.
- Lunettes/lunettes de protection à chambre humide.
- Traitements de nuit (tels qu'une pommade ou des dispositifs comportant une chambre humide).
- Traitement en cabinet, chauffage physique et expression des glandes de Meibomius (y compris des traitements assistés par des dispositifs tels que le LipiFlow).
- Traitement en cabinet par lumière intense pulsée pour DGM.
- Prescription de médicaments pour la prise en charge du SSO.
- Antibiotique topique ou association antibiotique/stéroïde appliqué(e) sur le bord de la paupière en cas de blépharite antérieure (le cas échéant).
- Corticostéroïdes topiques (à durée limitée).
- Sécrétagogues topiques.
- Médicaments immunomodulateurs topiques autres que des glucocorticoïdes (tels que la cyclosporine).
- Médicaments topiques antagonistes du LFA-1 (tels que le lifitégrast)
- Macrolides oraux ou antibiotiques de la famille des tétracyclines.

Étape 3 :
Si les options ci-dessus ne sont pas adaptées, envisager :
- Sécrétagogues oraux.
- Gouttes ophtalmiques de sérum autologue/allogénique.
- Options de lentilles de contact thérapeutiques.
- Lentilles pansements
- Lentilles sclérales rigides étape.

Étape 4 :
Si les options ci-dessus ne sont pas adaptées, envisager :
- Corticostéroïde topique pendant une durée plus longue.
- Greffes de membrane amniotique.
- Occlusion chirurgicale des points lacrymaux.
- Autres approches chirurgicales (p. ex. tarsorraphie, transplantation de glande salivaire).

Tableau I : Prise en charge graduelle et recommandations pour le traitement de la sécheresse oculaire.

Une prise en charge thérapeutique recommandée

La prise en charge du patient qui souffre de sécheresse oculaire est souvent compliquée par le caractère multifactoriel des étiologies. Il est indispensable d'identifier quel mécanisme prédominant sous-jacent est en cause (déficit aqueux ou évaporatif) afin d'orienter le traitement à bon escient. Ce traitement doit viser à restaurer l'homéostasie et à rompre le phénomène de cercle vicieux [13,14]. L'algorithme proposé est séquentiel et doit être considéré comme un guide qui sera à adapter à chaque patient afin qu'il reçoive les options thérapeutiques les plus adaptées pour sa pathologie spécifique.

Le ***tableau I*** résume les étapes thérapeutiques proposées. Il faut enfin garder en mémoire qu'un traitement ne pourra être efficace en quelques jours et qu'il est recommandé d'évaluer son efficacité à 3 mois en moyenne (variable selon les thérapeutiques prescrites).

L'ensemble des sous chapitres est disponible sur le site du TFOS et téléchargeable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *The ocular surface*, 2007,5:179-193.
2. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK *et al.* TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The ocular surface*, 2017,15:276-283.
3. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P *et al.* TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. The ocular surface, 2017,15:284-333.
4. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM *et al.* TFOS DEWS II pain and sensation report. *The ocular surface*, 2017,15: 404-437.
5. Galor A, Levitt RC, Felix ER *et al.* Neuropathic ocular pain: an important yet underevaluated feature of dry eye. *Eye*, 2015,29:301-312.
6. Galor A, Zlotcavitch L, Walter SD *et al.* Dry eye symptom severity and persistence are associated with symptoms of neuropathic pain. *The British journal of ophthalmology*, 2015,99: 665-668.
7. Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C *et al.* TFOS DEWS II iatrogenic report. *The ocular surface*, 2017,15:511-538.
8. Baudouin C, Labbe A, Liang H *et al.* Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Progress in retinal and eye research*, 2010, 29:312-334.
9. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *The*

British journal of ophthalmology, 2002, 86:418-423.

10. Vidal-Rohr M, Wolffsohn JS, Davies LN *et al.* Effect of contact lens surface properties on comfort, tear stability and ocular physiology. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*, 2018, 41:117-121.
11. Vehof J, Sillevis Smitt-Kamminga N, Nibourg SA *et al.* Predictors of Discordance between Symptoms and Signs in Dry Eye Disease. *Ophthalmology*, 2017,24:280-286.
12. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R *et al.* TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *The ocular surface*, 2017,15:539-574.
13. Jones L, Downie LE, Korb D *et al.* TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *The ocular surface*, 2017,15:575-628.
14. *Baudouin C.* A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *Journal francais d'ophtalmologie*, 2007,30:239-246.

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

JIFRO

12es JOURNÉES INTERACTIVES DE FORMATION DE RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

- **Jeudi 31 janvier 2019**
  - **Surface oculaire** (Matin)
  - **Œdèmes maculaires** (Après-midi)
- **Vendredi 1er février 2019**
  - **De l'interface vitréo-rétinienne au vitré** (Matin)
  - **Contactologie : nouveaux défis** (Après-midi)

JEUDI 31 JANVIER
ET VENDREDI 1er FÉVRIER 2019
CENTRE ÉVÉNEMENTIEL – COURBEVOIE

NOUVEAU LIEU

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans l'allergie oculaire ?

C. MORICE, B. MORTEMOUSQUE
Cabinet d'Ophtalmologie Foch, BORDEAUX.

Quoi de neuf en physiopathologie ?

1. Rôle de l'ostéopontine

Une étude cas témoin chinoise a mesuré le taux d'ostéopontine (une protéine d'adhésion de la matrice, produite par des macrophages activés) dans les larmes d'enfants atteints de conjonctivite allergique perannuelle comparés à des enfants sains. Le taux d'OPN (ostéopontine) était significativement augmenté chez les enfants atteints de conjonctivite allergique par rapport au groupe contrôle et positivement corrélé au taux de cytokines Th2 Th17 médiées [1].

2. Mir 146

Une étude a démontré que la surexpression de Mir 146 (micro ARN médiateur de l'inflammation) améliorait les symptômes de conjonctivite allergique chez des souris (***fig. 1***) préalablement sensibilisées exposées à des allergènes de type pollens *in vivo*. De plus, *in vitro*, une relation négative a été mise en évidence entre l'expression de Mir 146 et les niveaux d'IL3 et 15 par le biais de l'action inhibitrice des cellules T régulatrices sur les cellules T conventionnelles [2].

3. Monoxyde d'azote et néopterine (ptéridine produite par les monocytes et macrophages)

Une étude cas témoin a étudié le rôle du métabolisme du monoxyde d'azote et de la néoptérine dans la physiopathologie de la conjonctivite allergique. Les taux de nitrites sériques chez les patients malades étaient significativement plus bas et les taux de néoptérine plus hauts que dans le groupe témoin [3].

4. Vitamine D

Une nouvelle étude a été publiée cette année confirmant le rôle de la vitamine D dans l'allergie oculaire. 110 enfants âgés de 5 à 12 ans ont été inclus, 47 dans le groupe KCV (kératoconjonctivite vernale), 63 dans le groupe contrôle. Les taux de vitamine D étaient significativement plus bas dans le groupe des enfants atteints. De plus, les taux de vitamine D étaient négativement corrélés à la sévérité de la maladie [4].

Fig. 1.

Quoi de neuf en thérapeutique ?

1.Tacrolimus 0,03 %

Deux études ont étudié l'efficacité du tacrolimus topique dans la KCA sévère.

Une étude de cohorte brésilienne a évalué les scores de sévérité avant et après traitement par tacrolimus topique 0,03 % chez 66 enfants atteints de KCA sévères sur une période de suivi médiane de 13 mois : le score de sévérité était significativement plus bas après traitement par tacrolimus [5].

Cette même équipe brésilienne a également réalisé une étude randomisée, en double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance du tacrolimus topique 0,03 % *vs* cromoglycate de sodium 4 % chez des patients atteints de kératoconjonctivite vernale sur un suivi de 3 mois. Le traitement par tacrolimus était significativement supérieur sur la sensation de corps étranger, le prurit, la photophobie ainsi que sur la kératite. Ce qui conforte la place du tacrolimus comme nouvelle option thérapeutique dans les allergies sévères [6].

2. Tacrolimus 0,1 %

L'efficacité et la tolérance d'un traitement par tacrolimus 0,1 % deux fois par jour dans le traitement de la KCV pal-

pébrale (***fig. 2***) a été étudié par l'équipe du Dr Wan. Malgré des effets secondaires à type de brûlure à l'instillation assez fréquents (29 % des patients), le traitement a montré son efficacité sur les signes cliniques (contrôle à un mois), sur les papilles géantes (contrôle à deux mois) ainsi que sur les caractéristiques des cellules dendritiques de la conjonctive tarsale [7].

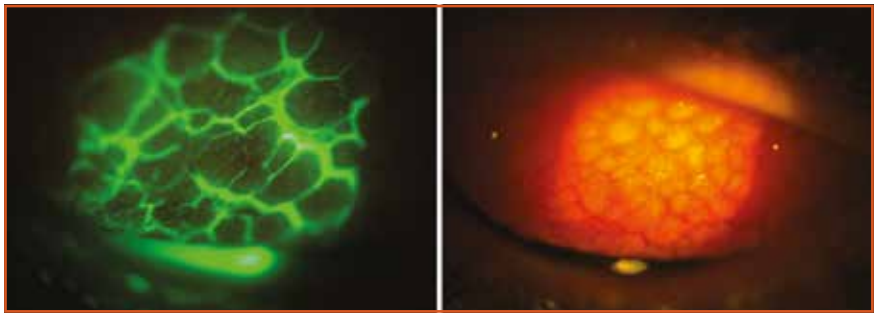


Fig. 2 : Papilles géantes dans le cadre d'une KCV.

3. 0,05 % épinastine *vs* 0,1 % olopatadine

Une étude cas témoin japonaise comparé l'efficacité de l'épinastine *vs* olopatadine dans les conjonctivites perannuelles et saisonnières. Si les deux collyres semblent équivalents en période saisonnière, il semblerait que l'épinastine ait de meilleurs résultats en thérapie présaisonnière [8].

4. Acide cis-urocanique

Il a été démontré une efficacité de l'acide cis-urocanique topique dans le traitement de l'allergie oculaire immédiate et retardée chez le rat par une étude finlandaise. Des résultats qui restent à confirmer par d'autres études [9].

5. Triamcinolone

L'efficacité de la triamcinolone supratarsale dans la KCV sévère de l'enfant a été étudiée par une équipe brésilienne sur une étude de cohorte prospective de 23 yeux. Les résultats de l'injection de 20 mg de triamcinolone en supratarsal sont probants avec une amélioration significative des symptômes après une médiane de 3,6 mois [10].

6. Immunothérapie

Une guideline de l'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) datant de septembre 2017 rappelles les règles de bonne pratique concernant la place de l'immunothérapie dans la rhinoconjonctivite allergique. Le traitement peut s'administrer par voie sublinguale ou sous cutanée. Son indication s'impose en cas de symptomatologie modérée à sévère non contrôlée par les mesures d'éviction et les traitements anti-allergiques standards. Les allergènes pour lesquels l'immunothérapie a prouvé son efficacité sont : les squames animales, les acariens, les pollens. Et enfin, le traitement doit être de minimum 3 ans [11].

7. OGM

Après avoir montré l'efficacité d'un riz transgénique exprimant des antigènes de pollen de Cèdre du Japon en traitement prophylactique de la conjonctivite allergique chez des souris préalablement sensibilisées, l'équipe de K. Fukuda a voulu aller plus loin en étudiant son efficacité dans son traitement curatif. Elle retrouve les mêmes résultats encourageants : les souris atteintes de conjonctivite allergique, nourries par le riz génétiquement modifié avaient un score clinique et un taux d'éosinophiles conjonctivaux plus bas que les souris nourries avec du riz non modifié [12].

8. Traitement du kératocône dans la VKC

Un médecin égyptien a suivi pendant un an des enfants atteints de VKC qu'il avait également traités pour un kératocône par implantation de Keraring par laser femtoseconde puis *cross-linking* transépithélial. Les résultats de l'étude montrent l'efficacité et la sûreté de ce traitement sur un suivi d'un an [13].

9. De la dexaméthasone intracanaliculaire

Une étude de phase 2 a été publiée pour la commercialisation d'un implant de dexaméthasone intracanaliculaire dans le traitement de la conjonctivite allergique. Bien que l'efficacité à 14 jours soit en faveur du traitement par dexaméthasone par rapport au placebo, le critère d'évaluation principal n'atteint pas la significativité statistique dans cette étude. Une thérapeutique cependant intéressante chez des patients peu observant, tout en restant prudent sur les effets secondaires d'un corticoïde à longue durée d'action [14].

10. Le pouvoir de la mandarine

Une étude pour le moins étonnante a étudié les signes de conjonctivite allergique chez des patients sensibilisés au pollen de cèdre suivant un régime par yaourt à la mandarine comparé à un régime sans mandarine (***fig. 3***). Le groupe ayant suivi

Fig. 3.

L'Année ophtalmologique

le régime mandarine aurait des symptômes moins importants que le groupe témoin [15].

11. Les algues au secours de la pharmacocinétique

Une équipe a associé du mannorunate (composant des algues marines) au tacrolimus pour en améliorer sa biodisponibilité. Une découverte qui pourrait également être utile à d'autres principes actifs [16].

POINTS **FORTS**

- La pathologie allergique oculaire est très fréquente en pratique courante. Il est important de la dépister au plus tôt, surtout dans la population pédiatrique et de rechercher des complications associées, notamment le kératocône chez ces patients sujets au frottement oculaire.
- De plus en plus d'études sont publiées en faveur du tacrolimus topique dans les kératoconjonctivites atopiques et vernales sévères.
- Des avancées en immunothérapie sont à suivre.

Quoi de neuf en épidémiologie ?

Une étude rétrospective chinoise de 40 patients a étudié la prévalence des différentes atteintes oculaires allergiques chez des patients dont les prick tests cutanés étaient positifs pour un ou plusieurs allergènes. Les allergènes les plus retrouvés étaient les pollens et les poussières. La sévérité de l'atteinte oculaire était positivement corrélée à la positivité du prick test. La conjonctivite allergique saisonnière était la principale entité clinique retrouvée (45 %) suivie de la conjonctivite perannuelle (35 %) puis de la kératoconjonctivite vernale (12,5 %), de la kératoconjonctivite atopique (5 %) et enfin de la conjonctivite giganto-papillaire (2,5 %) [17] (***fig. 4***).

1. Épidémiologie de la KCV au Pakistan

Une étude pakistanaise de 290 yeux a étudié les caractéristiques épidémiologiques de la VKC : l'âge médian retrouvé était de 10 ans, 71 % des patients étaient des garçons, 6 % présentaient un kératocône et des cicatrices cornéennes étaient retrouvées dans plus de 20 % des cas. La principale cause de baisse d'acuité visuelle sévère chez ces jeunes patients étant le kératocône [18].

2. Allergie et énurésie nocturne

D'un point de vue plus général, une équipe chinoise a démontré que les enfants atteints de pathologies allergiques (rhinites, conjonctivites, dermatite atopique) ou de troubles respiratoires du sommeil avait plus de risque de souffrir d'énurésie nocturne [19].

3. Aberrations optiques

Une étude chinoise a montré la présence plus importante d'aberrations optiques de haut degré chez des enfants avec une KCV à topographie normale comparativement à des enfants non atteints [20].

4. Questionnaire de dépistage

M. Sachetti et son équipe proposent le développement d'un questionnaire à visée de dépistage de la pathologie allergique dans la population pédiatrique. Un geste simple qui permettrait de détecter, au plus tôt, des symptômes fréquents de façon standardisée [21].

5. Carte de France des allergènes

Une équipe française a voulu étudier le rôle du climat dans la sensibilisation aux allergènes dans une large étude multicentrique de 6 461 enfants scolarisés dans les villes de Bordeaux, Marseille, Reims, Créteil, Clermont Ferrand et Strasbourg. Les résultats montrent que les enfants vivant en villes côtières (Bordeaux et Marseille) avaient un taux plus élevé de sensibilisation aux aller-

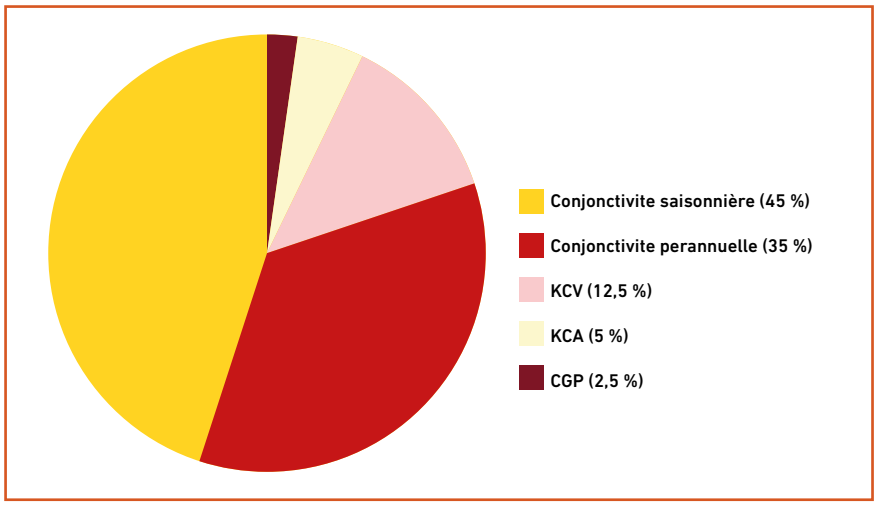


Fig. 4 : Prévalences des différentes formes d'atteinte clinique allergique.

gènes intérieurs (acariens, squames de chat) et un taux moins haut de sensibilisation aux pollens, contrairement aux enfants vivant à l'intérieur des terres. Des résultats probablement liés au caractère chaud et humide des villes côtières de l'étude [22].

6. Conjonctivite allergique et diabète de type 1

Une relation positive entre le diabète de type 1 et le risque de conjonctivite allergique a été mis en évidence par une étude multicentrique de 4 160 patients [23].

BIBLIOGRAPHIE

1. Yan A, Luo G, Zhou Z *et al.* Tear osteopontin level and its relationship with local Th1/Th2/Th17/Treg cytokines in children with allergic conjunctivitis. *Allergol immunopathol*, 2017.
2. Yang Y, Yin X, Yi J, Peng X. MiR-146a overexpression effectively improves experimental allergic conjunctivitis through regulating CD4+CD25-T cells. *Biomed Pharmacother*,2017;94:937-943.
3. Cinici E, Palabiyik SS, Sipahi H *et al.* Nitrite, neopterin levels and tryptophan degradation in allergic conjunctivitis T. *Int ophtalmol*, 2017.
4. Zicari AM1, Cafarotti A, Occasi F *et al.* Vitamin D levels in children affected by vernal keratoconjunctivitis. *Curr Med Res Opin*, 2017;33:269-274.
5. Liendo VL, Vola ME, Barreiro TP *et al.* Topical tacrolimus for the treatment of severe allergic keratoconjunctivitis in children. *Arq Bras Oftalmol*, 2017;80:211-214.
6. Müller EG1, Santos MSD, Freitas D *et al.* Tacrolimus eye drops as monotherapy for vernal keratoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Arq Bras Oftalmol*, 2017;80:154-158.
7. Wang Q, Tang J, Han Y *et al.* Therapeutic Effect of 0.1 % Tacrolimus Eye Drops in the Tarsal Form of Vernal Keratoconjunctivitis. *Ophthalmic Res*, 2017.
8. Mizoguchi T, Ozaki M, Ogino N. Efficacy of 0.05% epinastine and 0.1% olopatadine for allergic conjunctivitis as seasonal and preseasonal treatment. *Clin Ophthalmol*, 2017;11:1747-1753.
9. Auhonen HM, Laihia J, Oksala O *et al.* Topical cis-urocanic acid prevents ocular surface irritation in both IgE -independent and -mediated rat model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017;255:2357-2362.
10. Costa AXD, Gomes JÁP, Marculino LGC *et al.* Supratarsal injection of triamcinolone for severe vernal keratoconjunctivitis in children. *Arq Bras Oftalmol*, 2017;80:186-188.
11. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA *et al.* EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*, 2017.
12. Fukuda K, Ishida W, Harada Y *et al.* Efficacy of oral immunotherapy with a rice-based edible vaccine containing hypoallergenic Japanese cedar pollen allergens for treatment of established allergic conjunctivitis in mice. *Allergol Int*, 2018;67:119-123.
13. Abozaid MA. Sequential Keraring implantation and corneal cross-linking for the treatment of keratoconus in children with vernal keratoconjunctivitis. *Clin Ophthalmol*, 2017;11:1891-1895.
14. Torkildsen G, Abelson MB, Gomes PJ *et al.* Vehicle-Controlled, Phase 2 Clinical Trial of a Sustained-Release Dexamethasone Intracanalicular Insert in a Chronic Allergen Challenge Model. *J Ocul Pharmacol Ther*, 201;33:79-90.
15. Hara Y, Shiraishi A, Sakane Y *et al.* Effect of Mandarin Orange Yogurt on Allergic Conjunctivitis Induced by Conjunctival Allergen Challenge. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:2922-2929.
16. Novel oleyl amine-modified polymannuronic acid micelle loading tacrolimus for therapy of allergic conjunctivitis.Cong M, Wu Z, Xu X, Yin J, Li H, Zhuang B, Wang C, Zhao X. Int J Biol Macromol, 2017;104:862-873.
17. Yang S, Jiang Y, Jin YM *et al.* Characteristics of allergic conjunctivitis with positive skin prick test. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2017;53: 689-693.
18. Arif AS, Aaqil B, Siddiqui A *et al.* Corneal Complications And Visual Impairment In Vernal Keratoconjunctivitis Patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2017;29:58-60.
19. Tsai JD, Chen HJ, Ku MS *et al.* Association between allergic disease, sleep-disordered breathing, and childhood nocturnal enuresis: a population-based case-control study. *Pediatr Nephrol*, 2017;32:2293-2301.
20. Chan TCY, Wong ES, Chan JCK *et al.* Corneal backward scattering and higher-order aberrations in children with vernal keratoconjunctivitis and normal topography. *Acta Ophthalmol*, 2017.
21. Sacchetti M, Baiardini I, Chini L *et al.* Development and preliminary validation of a new screening questionnaire for identifying atopic children. *Pediatric Health Med Ther*, 2017;8: 99-105.
22. Charpin D, Ramadour M, Lavaud F *et al.* Climate and Allergic Sensitization to Airborne Allergens in the General Population: Data from the French Six Cities Study. *Int Arch Allergy Immunol*, 2017;172:236-241.
23. Chen YH, Lin CL, Bau DT *et al.* Risk of allergic conjunctivitis in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based retrospective cohort study. *BMJ Open*, 2017;7:e015795.

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

L'Année ophtalmologique

L'inflammation en pédiatrie

E. DI FOGGIA, A. SAUER.
Service d'Ophtalmologie,
Centre Hospitalier Universitaire,
STRASBOURG.

Le domaine de l'inflammation intraoculaire chez l'enfant demeure méconnu par de nombreux praticiens du fait de la particularité de cette population, mais aussi des spécificités diagnostiques et thérapeutiques particulières à l'enfant. À cela s'ajoutent les difficultés inhérentes à la population pédiatrique que sont les plaintes non exprimées, le manque de coopération de l'enfant lors de l'examen, la difficulté de reconstituer l'histoire de la maladie. Tout ceci peut conduire à des errances diagnostiques ou des traitements inadaptés. Dans ces cas d'inflammation oculaire, le recours à un centre spécialisé est souvent utile pour encadrer la prise en charge initiale de ces enfants.

À travers deux études publiées en ce début d'année, nous préciserons les caractéristiques particulières et la conduite à tenir devant les uvéites et sclérites de l'enfant, en soulignant les principales différences avec les inflammations de l'adulte.

Uvéite pédiatrique : *"The Challenge of Pediatric Uveitis : Tertiary Referral Center Experience in the United States"* [1]

Les uvéites pédiatriques représentent un challenge pour l'ophtalmologiste, tant par la particularité des tableaux existants et leurs associations avec des pathologies générales, que par la difficulté du traitement et de la prévention des complications. L'uvéite de l'enfant est beaucoup plus rare que celle de l'adulte avec des incidences respectives de 4,4/100 000 et de 27,2/100 000 retrouvées dans une étude finlandaise [2].

L'étude nord-américaine de Ferrara *et al.*, "*The Challenge of Pediatric Uveitis : Tertiary Referral Center Experience in the United States*", permet de faire un tour d'horizon des spécificités des uvéites de l'enfant, de leurs aspects cliniques à leurs traitements en passant par les étiologies spécifiques associées. Cette étude descriptive, publiée en janvier 2018, est particulièrement intéressante du fait de l'importante cohorte suivie (3e plus grande cohorte dans la littérature). En effet, 286 patients âgés de moins de 16 ans présentant une uvéite, ont été inclus rétrospectivement de 2005 à 2016 au centre de référence du Massachusetts. Ceux présentant un suivi de moins de 6 mois était exclus. Toutes les données concernant l'âge, le sexe, l'histoire de la maladie, ainsi que les données cliniques comprenant l'acuité visuelle, les données de l'examen à la lampe et fente, ont été recueillies. Tous les patients ont bénéficié lors de leur première visite d'un bilan biologique sanguin de base incluant un dosage de la VS, de la CRP, de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de la lysozyme, un test quantiferon, les sérologies HSV1, HSV2, VZV, CMV, VIH, *T. gondii*, Lyme et TPHA VDRL.

Abréviations :

Ac : anticorps
AJI : arthrite juvénile idiopathique
HLA-B27 : human leucocyte antigen B27
NFS : numération formule sanguine
VS : vitesse de sédimentation
UA : uvéite antérieure
UP : uvéite postérieure

1. Épidémiologie des uvéites pédiatriques

Les uvéites ont été classées selon la localisation anatomique de l'inflammation, selon la classification de l'"*International Uveitis Study Group*". Les uvéites les plus fréquemment retrouvées étaient antérieures (61,9 %), suivi des uvéites intermédiaires (20,6 %), des panuvéites (14,3 %), et enfin des uvéites postérieures (3,2 %). Ceci correspond globalement aux autres résultats de la littérature sur les uvéites de l'enfant, à la différence d'une fréquence légèrement supérieure d'UA et au contraire inférieure pour les UP dans cette étude.

L'atteinte était bilatérale dans 81,8 % des cas. 68,5 % des enfants ont présenté des récurrences, 23,5 % des uvéites étaient chroniques. Enfin, les filles étaient plus fréquemment touchées que les adultes.

2. Étiologies des uvéites pédiatriques

Les uvéites étaient dans la grande majorité des cas d'origine non infectieuse

(96,5 %) avec une atteinte systémique associée dans près de 40 % des cas. Parmi ces pathologies systémiques, l'arthrite juvénile idiopathique était l'étiologie principalement impliquée (35 %). Les autres causes comprenaient le psoriasis, la sarcoïdose, les néphrites tubulo-interstitielles, les maladies intestinales auto-immune, la maladie de Behçet, le lupus érythémateux et la maladie de Vogt-Koyanaghi-Harada (VKH). Dans 51,4 % des cas, aucune étiologie n'était retrouvée et l'uvéite considérée alors comme idiopathique, avec 97 % d'uvéite intermédiaire dans cette catégorie. Par ailleurs, les cas d'uvéite infectieuse étaient étonnamment peu fréquents (3,49 %) par rapport à d'autres études réalisées.

Une méta-analyse de Tugal-Tutkun *et al.* a retrouvé l'AJI comme la cause la plus fréquente des uvéites pédiatriques en France et en Europe. À l'inverse, la fréquence des uvéites pédiatriques dues à la maladie de Behçet, rare en Europe, atteint 11 % des cas en Tunisie. De même, les uvéites en lien avec la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada sont plus élevées en Asie et au Moyen-Orient [3]. D'autre part, des diagnostiques présumés plus communs (comme la toxoplasmose oculaire) sont faiblement représentés, car ils sont bien souvent pris en charge par les ophtalmologistes de premier recours sans avis des centres de référence.

3. Complications

Presque 80 % des enfants ont présentés des complications durant le suivi. Parmi elles, la cataracte était la plus fréquente, retrouvée dans près de 44 % des cas. Les autres complications incluaient le glaucome et l'hypertonie oculaire induite par les corticoïdes (23,27 % et 16,54 %), les synéchies postérieures (plus fréquentes dans les uvéites non associées à l'AJI), la kératite en bandelette et les atteintes maculaires et du nerf optique. Le groupe des uvéites antérieures, à l'exclusion de celles liées à l'arthrite juvénile idiopathique, comptait le plus de complications. Une intervention chirurgicale a été nécessaire dans 38 % des cas (majoritairement une chirurgie de la cataracte ou une chirurgie filtrante).

Ces chiffres correspondent aux données de la littérature, confirmant la fréquence plus importante de complications chez l'enfant par rapport à l'adulte.

4. Traitement

Tous les enfants ont nécessité la mise en place d'une thérapie systémique. C'est une des caractéristiques importantes des uvéites de l'enfant qui les différencie des prises en charge de l'adulte. Le médicament le plus utilisé dans tous le types d'uvéite était le méthotrexate, suivi des corticostéroïdes, ce qui correspond aux pratiques quotidiennes reconnues d'épargne cortisonique. Cependant, l'utilisation d'anti-TNF-alpha (adalimumab, infliximab ou étanercept), bien que source de débats, s'introduit progressivement en première intention dans le traitement des pathologies auto-immunes de l'enfant en France.

5. Évolution

Il est reconnu que les uvéites pédiatriques provoquent une baisse d'acuité visuelle plus sévère que celles de l'adulte.

L'étude a mis en évidence une amélioration de l'acuité visuelle lors du suivi, dans toutes les localisations anatomiques, avec les meilleurs résultats pour les uvéites intermédiaires. Au final, 83,5 % des enfants avaient plus de 5/10^{e} d'acuité (73 % au départ).

Par ailleurs, les uvéites en lien avec l'AJI étaient associées à une augmentation du risque de perte d'acuité visuelle lors de la première visite et lors du suivi (OR = 1,84 et 1,64 respectivement).

6. Caractéristiques résumées des uvéites pédiatriques

Cette étude met particulièrement en valeur les spécificités des uvéites de l'enfant. La population analysée est à peu près similaire à celle de la France, ce qui permet d'extrapoler les résultats.

En pratique, la majorité des uvéites pédiatriques sont idiopathiques, bilatérales, récurrentes ou chroniques. Une maladie systémique est associée dans un nombre important de cas ce qui nécessite une coordination avec les pédiatres ou internistes. Les étiologies diffèrent selon l'origine géographique du patient. L'AJI est l'étiologie la plus souvent retrouvée dans les pays caucasiens. Les causes infectieuses les plus fréquentes sont la toxoplasmose et la toxocarose, l'uvéite herpétique est très rare chez l'enfant. Par ailleurs, les complications sont très fréquentes, et le risque de cécité demeure importante au long cours, environ 10 %, impliquant un suivi rapproché et prolongé. Enfin, le traitement nécessite de façon quasi systématique des immunomodulateurs, dont le méthotrexate est en tête d'affiche. L'uvéite pédiatrique se distingue donc par tous ces points de celle de l'adulte et nécessite une adaptation de la prise en charge, au mieux dans un centre spécialisé.

Sclérite pédiatrique : "*Clinical Profile of Scleritis in Children*" [4]

Peu de données existent dans la littérature sur l'entité particulière que représente la sclérite chez l'enfant. Les principaux articles retrouvés sont sous la forme de case report. C'est effectivement une pathologie rare, dont l'incidence est mal déterminée, aux alentours de 1 % des sclérites. C'est pourquoi nous avons choisi de détailler l'étude rétrospective indienne de Parthopractim *et al.*, "*Clinical Profile of Scleritis in Children*", qui constitue une des seules séries de cas de sclérites pédiatriques.

L'évaluation a porté sur 24 yeux de 20 enfants, recrutés de 2004 à 2014 dans un centre de référence en Inde parmi 1658 cas de sclérites. Les enfants recru-

L'Année ophtalmologique

tés étaient tous âgés de moins de 16 ans. Ont été exclus les enfants présentant un suivi inférieur à 6 mois, et ceux avec des antécédents de chirurgie oculaire. L'incidence retrouvée était de 1,2 % sans prépondérance de sexe, contrairement à la prédominance féminine retrouvée dans les sclérites de l'adulte. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 12,2 ans.

1. Épidémiologie des sclérites

La symptomatologie clinique retrouve principalement, dans les sclérites antérieures, la présence de douleur importantes, d'une hyperhémie conjonctivale, d'un œdème scléral, de nodules, d'une nécrose ou d'un amincissement scléral. La douleur oculaire (90 %) et la rougeur de l'œil (60 %) sont les symptômes les plus fréquemment décrits, suivis de la baisse d'acuité visuelle, des corps flottants et des céphalées. Les sclérites postérieures sont en général diagnostiquées grâce à un fond d'œil et une échographie en mode B (notamment pour éliminer la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada).

La sclérite est unilatérale dans 80 % des cas. Les sclérites postérieures représentent la forme la plus fréquente (41,7 %), suivi des sclérites nodulaires (33,3 %), de la sclérite nécrosante (16,7 %), des sclérites antérieures diffuses (8,3 %). Chez l'adulte, la forme la plus fréquemment retrouvée parmi les sclérites antérieures est la forme diffuse. Une uvéite antérieure était associée dans 50 % des cas de sclérite postérieure.

Une autre série de 21 cas de sclérites postérieures pédiatriques a retrouvé une association à une uvéite antérieure dans 80 % des cas [5]. Enfin, seulement un patient avait une sclérite antérieure associée à la sclérites postérieures. Cette fréquence est plus faible que dans la série de sclérite postérieure de Cheung and Chee qui rapporte 20 % d'association, chiffre toujours inférieur à la proportion retrouvée chez les adultes (60 %) [5].

POINTS **FORTS**

- Les inflammations oculaires chez l'enfant sont différentes de l'adulte sur la plupart des plans : étiologique, thérapeutique, évolutif.
- Un bilan étiologique doit toujours être réalisé.
- Les complications sont particulièrement fréquentes et potentiellement cécitantes dans les uvéites pédiatriques.
- Un traitement systémique par immunosuppresseurs, ou anti-TNF-alpha plus récemment, est très souvent nécessaire
- Un avis à un centre spécialisé doit être demandé au moindre doute, la prise en charge se faisant en coordination avec les pédiatres et les internistes.

2. Étiologies

Tous les patients de la série ont bénéficié d'un bilan étiologique comprenant une NFS, VS, la recherche d'anticorps anti-nucléaire, d'Ac anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), du facteur rhumatoïde, un dosage de l'HLB27, un test tuberculinique.

Contrairement aux sclérites de l'adulte, qui sont très souvent associées à une pathologie systémique de type polyarthrite rhumatoïde ou polyangéite granulomateuse nécrosante, la tuberculose était la seule étiologie retrouvée dans cette étude (15 %). Les sclérites sont ainsi majoritairement idiopathiques chez l'enfant.

3. Complications

Les complications décrites dans l'étude sont principalement la cataracte (16,6 %) et l'hypertonie oculaire (2 %) liés à l'utilisation de corticoïdes topiques et oraux à forte dose. Globalement, la vision s'est améliorée après la résolution de l'inflammation, hormis pour 2 yeux, l'un présentant une atrophie optique, l'autre une atrophie fovéolaire. La détérioration de la vision s'avère ainsi plus fréquente dans les sclérites de l'adulte (16 % selon Jabbs *et al.*) [6].

4. Traitements

Le traitement a consisté principalement en l'utilisation de corticoïdes topiques ou oraux, le plus souvent en association. Les immunosuppresseurs, principalement le méthotrexate, ont été nécessaires dans 45 % des cas. Les 3 cas de tuberculose ont bénéficié d'un traitement antibiotique anti-tuberculeux adapté.

Cette étude souffre d'une faiblesse importante qui est le nombre de cas inclus, même si la sclérite de l'enfant demeure une pathologie assez exceptionnelle. D'autre part, l'origine géographique des enfants a pour conséquence une différence d'étiologie probable, comparée à notre population pédiatrique caucasienne. Malgré tout, la sclérite est une entité rare en pédiatrie et cette série reste l'une des plus importantes publiées à ce jour. On peut en retenir que la sclérite postérieure est relativement fréquente comparée aux autres types et que la sclérite nodulaire est la forme antérieure la plus représentée. Bien que les pathologies auto-immunes systémiques soient très peu retrouvées chez l'enfant, des cas de sclérites nécrosantes ne sont pas exceptionnelles. Le bilan étiologique doit s'attacher à éliminer une cause infectieuse, et notamment la tuberculose dans les pays endémiques et les populations à

risque. Le pronostic des sclérites idiopathiques pédiatriques reste bon avec une acuité visuelle préservée.

Conclusion

Les uvéites et les sclérites de l'enfant sont rares mais leur pronostic peut être engagé en l'absence d'une prise en charge adaptée. Elles diffèrent de celles de l'adulte notamment par leurs étiologies, la fréquence des complications, et l'atteinte fonctionnelle qu'elles entraînent. Cela implique une connaissance de leur spécificité et la nécessité de les adresser à un centre de référence, afin d'effectuer le bilan étiologique et de débuter une thérapie systémique adaptée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ferrara M, Eggenschwiler L, Stephenson A, Montieth A, Nakhoul N, Araùjo-Miranda R, Foster CS. The Challenge of Pediatric Uveitis: Tertiary Referral Center Experience in the United States. *Ocul Immunol Inflamm*.2018;15:1-8
2. Paovonsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in Children : population-based study in Findland. *Acta Ophthalmol Scand*, 2000;78:84-88.
3. Tugal-TutkunI. Pediatric Uveitis. *J Ophthalmic Vis Res*, 2011;6 259-269.
4. Majumder PD, Ali S, Gerge A, Ganesh S *et al.* Clinical Profile of Scleritis in Children. *Ocul Immunol Inflamm*, 2018;25:1-5
5. Cheung CMG, Chee S-P. Posterior scleritis in children: clinical features and treatment. *Ophthalmology*, 2012;119:59-65.
6. Jabs DA, Mudun A, Dunn JP, Marsh MJ. Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol*, 2000;130:469-476.

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

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en contactologie ?

L. BLOISE
Point Vision, Nice,
ST-LAURENT-DU-VAR.

En 2018, il existe deux grands défis sur la scène contactologique : améliorer le confort de port et lutter contre l'évolution de la myopie.

Tous les développements de ces dernières décennies ont pour but d'améliorer le confort des lentilles de contact grâce à des matériaux innovants pour corriger le plus grand nombre d'amétropes.

Concernant les gammes, elles sont très étendues et ont augmenté quel que soit le type de renouvellement journalier, bimensuel, mensuel, trimestriel et traditionnel.

Améliorer le confort de port en lentille de contact

1. Critères influençant le confort des lentilles de contact

Toutes les caractéristiques d'une lentille à des degrés divers peuvent avoir une influence sur le confort. Une lentille, c'est une chimie (teneur en eau, ionicité, déshydratation, transmissibilité de l'oxygène, module de rigidité), une surface (mouillabilité, modification de la surface et coefficient de friction) et des facteurs physiques (géométrie, épaisseur, bords). L'adaptation et la fréquence de renouvellement sont des critères qu'il faut aussi prendre en considération.

2. Critère sans influence sur le confort : transmissibilité à l'oxygène, ionicité du matériau

L'avènement du silicone hydrogel et des lentilles rigides à hyper Dk a résolu les problèmes liés à l'hypoxie sans pour autant résoudre ceux du confort.

3. Critères avec une influence faible sur le confort

>>> **La teneur en eau :** plusieurs études indiquent qu'une faible teneur en eau est associée à un confort accru avec les lentilles d'hydrogel, [1] et les silicones hydrogels.

>>> **La déshydratation d'une lentille** se fait en 3 phases jusqu'à obtenir un équilibre avec le film lacrymal. Même si la relation est faible entre déshydratation et confort, une lentille déshydratée va voir ses propriétés modifiées : diminution d'épaisseur, serrage, réduction du diamètre et surtout une diminution de la perméabilité à l'oxygène pour les lentilles en hydrogel [2].

>>> **Module de rigidité :** l'effet est controversé selon les études. Les faibles modulus semblent plus confortables dans certaines études mais cet effet n'est pas observé dans d'autres.

>>> **Les bords :** les lentilles minces et à bords effilées interagissent moins avec les paupières [3].

>>> **L'adaptation :** une lentille trop mobile est moins confortable, *a contrario* une lentille serrée semble très confortable [4]. Dans un cas comme dans l'autre, l'adaptation est à revoir.

4. Critère avec une forte influence sur le confort

Le coefficient de friction est une valeur quantitative reflétant la lubrification (qualité) de la surface de la lentille. Plus le coefficient est bas, meilleur sera le confort. Le problème, c'est qu'il n'y a pas de convention de mesure *in vitro* rendant difficile les comparaisons.

Par ailleurs, le coefficient de friction change significativement sur l'œil par rapport à *in vitro* en raison des variations du fil lacrymal de chaque individu. Il est en relation étroite avec l'état de surface qui varie d'une lentille à l'autre en fonction de sa chimie et du traitement de surface et avec la mouillabilité qui varie en fonction de la présence de dépôts (***fig. 1***).

À part : la fréquence de renouvellement influence les performances des lentilles, plus la fréquence de renouvellement est augmentée, meilleur est le confort (absence de dépôt) mais toutes les études le démontrant sont subjectives.

De toute évidence, des travaux supplémentaires sont nécessaires pour avoir un modèle de lentille confortable mais il restera toujours le facteur individuel : la surface oculaire du porteur.

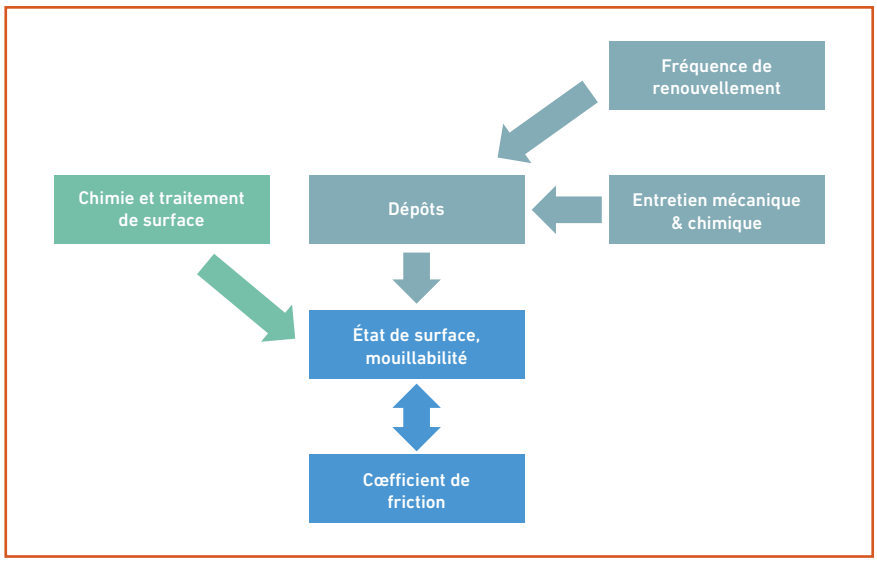


Fig. 1 : Éléments influençant le coefficient de friction.

La myopie

Les contactologues s'y intéressent depuis longtemps. Les lentilles de contact sont une alternative au port de lunette et à la chirurgie réfractive et aujourd'hui les lentilles d'orthokératologie et des lentilles souples avec plusieurs foyers peuvent avoir aussi un effet freinateur sur l'évolution de la myopie.

La fréquence de la myopie est en augmentation dans le monde en particulier dans les pays industrialisés et surtout en Asie. De nombreuses études portent sur les causes d'apparition de la myopie (génétiques, environnementales) et sur les facteurs favorisants son évolution (mode de vie, lumière). Un début précoce est lié à une progression plus rapide contribuant à une augmentation de la sévérité de la myopie et donc à un risque accru de pathologies oculaires associées comme la cataracte, le glaucome et les dégénérescences rétiniennes [5].

Il existe différentes options et stratégies pour prévenir cette progression [6] :
la tendance est à prescrire des lentilles de contact pour le contrôle de la myopie (Nichols, 2015).

Les 2 systèmes sur le marché, rigide en port nocturne et souple en port diurne se basent sur le même principe : le défocus hypermétropique qui n'est pas pris en compte par tous les autres systèmes optiques [7].

1. L'orthokératologie

Les premières études d'orthokératologie *versus* lunettes, fin des années 2000, mettent en évidence une réduction de l'allongement de la longueur axiale du globe variant de 33 à 46 % sur 2 ans [8]. Des études plus récentes sur des durées de 2 à 5ans mettent en évidence des réductions de 32 à 42 % [9].

Une correction partielle utilisant des lentilles OK peut également être efficace. En cas de myopie supérieure à -6,00 D ou plus, il est possible de corriger partiellement (-4 dioptries) la myopie avec les lentilles d'orthokératologie et le résiduel avec des lunettes. Dans leur étude, Charm et Cho [10] montrent une réduction de 76 % de la progression de la myopie sur un an par rapport aux lunettes.

2. Les lentilles souples

Les lentilles souples sphériques n'ont aucun effet sur le contrôle de la myopie [6]. Les lentilles souples à géométrie variable type plusieurs zones optiques, progressives et asphériques peuvent ralentir l'évolution de la myopie. Ces dernières permettent de réduire l'évolution d'environ 50 %.

>>> Lentille à gradient de puissance SRRG (non disponible en France) [11]. La zone centrale correspond à la puissance de la vision de loin puis la puissance augmente progressivement pour atteindre une addition de 2 dioptries.

>>> Lentille à principe optique ActivControl Technology (***fig. 2***) : My Sigth (Coopervision) (disponible en France). Il s'agit d'une lentille souple (Omafilcon A) avec 4 zones optiques : 2

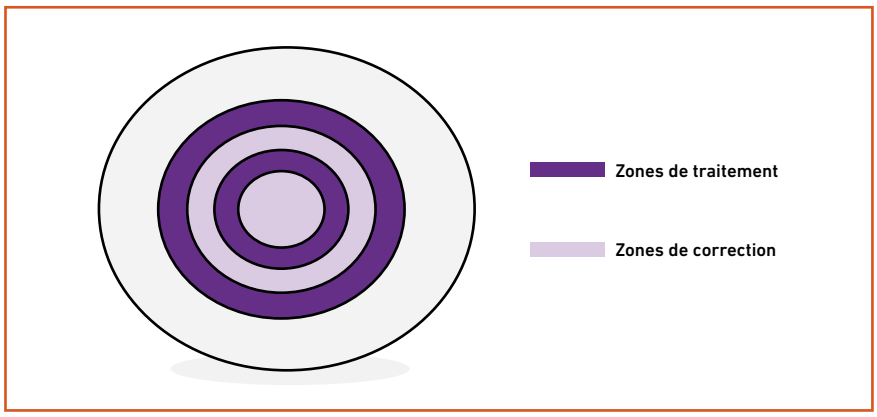


Fig. 2 : *ActivControl Technology.*

L'Année ophtalmologique

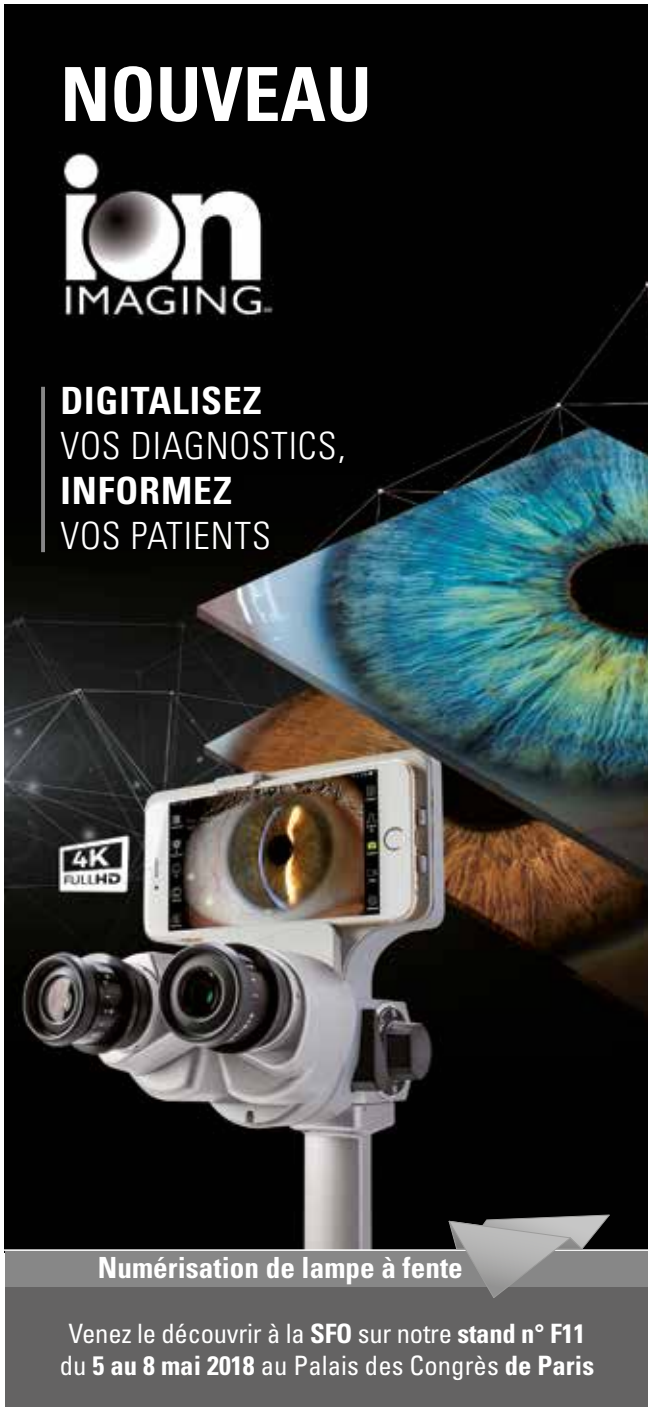
zones corrigeant la myopie et 2 zones pour le traitement avec une addition de +2 dioptries créent une défocalisation myopique stable et constante. Ces zones alternent du centre (VL) vers la périphérie de la zone optique (***fig. 2***).

Bien que les lunettes, les lentilles de contact et la chirurgie réfractive puissent réduire les symptômes visuels associés à la myopie, aucune de ces options ne réduit les conséquences pathologiques à long terme associées à la myopie [12].

BIBLIOGRAPHIE

1. Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006;47:1319-1328.
2. González-Méijome JM, López-Alemany A, Almeida JB *et al*. Qualitative and quantitative characterization of the *in vitro* dehydration process of hydrogel contact lenses. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2007;83:512-526.
3. Maissa C, Guillon M, Garofalo RJ. Contact lens-induced circumlimbal staining in silicone hydrogel contact lenses worn on a daily wear basis. *Eye Contact Lens*, 2012;38:16-26.
4. Young G. Evaluation of soft contact lens fitting characteristics. *Optom Vis Sci*, 1996;73:247-254.
5. Flitcroft DI. The complex interactions of retinal, optical and environmental factors in myopia aetiology. *Prog Retin Eye Res*, 2012;31:622-660.
6. Huang J, Wen D *et al*. Efficacy Comparison of 16 Interventions for Myopia Control in Children: A Network Meta-analysis. *Ophthalmology*, 2016;123:697-708.
7. Smith EL. Prentice Award Lecture 2010: A case for peripheral optical treatment strategies for myopia. *Optom Vis Sci*, 2011;88:1029-1044.
8. Cho P, Cheung SW, Edwards M. The longitudinal orthokeratology research in children (LORIC) in Hong Kong: a pilot study on refractive changes and myopic control. *Curr Eye Res*, 2005;30:71-80.
9. Hiraoka T, Kakita T, Okamoto F *et al*. Long-term effect of overnight orthokeratology on axial length elongation in childhood myopia: a 5-year follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53.
10. Charm J, Cho P. High myopia-partial reduction orthokeratology (HM-PRO): study design. *Cont Lens Anterior Eye*, 2013;36:164-170.
11. Pauné J, Morales H, Armengol J *et al*. Myopia Control with a Novel Peripheral Gradient Soft Lens and Orthokeratology: A 2-Year Clinical Trial. *Biomed Res Int*, 2015;2015:507572.
12. Javitt JC, Chiang YP. The socioeconomic aspects of laser refractive surgery. *Arch Ophthalmol*, 1994;112:1526-1530.

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



SIÈGE SOCIAL :
Tél : +33 (0)4 73 745 745
info@quantel-medical.fr

Quantel medical
www.quantel-medical.fr

ION est un appareil de diagnostic médical non-invasif de classe I, conçu et fabriqué par MARCO et distribué par QUANTEL MEDICAL et dont l'enregistrement du produit a été fait par MDI Europa auprès de l'autorité de santé allemande. Il est destiné aux professionnels de santé dans le cadre du diagnostic de certaines affections oculaires. Pour le bon usage de ce produit, il est recommandé de suivre les indications et contre-indications détaillées dans la notice d'utilisation du produit. Document publicitaire à destination des professionnels de santé.
Date de réalisation : MARS 2018

XDI_ION_PUB_FR_0318

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en cornée ?

P. FOURNIÉ
CHU TOULOUSE.

Nouvelles stratégies à l'étude dans le kératocône

La stratégie "classique" repose sur les moyens de correction optique par lunettes et lentilles de contact. Le *crosslinking* cornéen est indiqué pour stabiliser un kératocône qui progresse. Les cornéoplasties par anneaux intracornéens et greffes de cornée ont un objectif de réhabilitation visuelle.

>>> Chacune de ces prises en charge ont des nouveautés avec un plus grand choix de lentilles qui repoussent le recours à la chirurgie.

>>> Les *crosslinking* explorent notamment un renforcement plus sélectif des zones de fragilité biomécanique par des traitements focalisés sur les zones de bombement cornéen [1].

>>> Des techniques qui permettent de ne pas désépithélialiser sont toujours en évaluation pour limiter les phénomènes douloureux et les complications cicatricielles.

>>> Des anneaux intracornéens asymétriques répondent à certains types de déformation cornéenne avec une variation d'épaisseur progressive sur leur longueur.

>>> Des techniques "importées" de la chirurgie réfractive par photoablations cornéennes guidées par la topographie ou l'implantation phaque peuvent également s'envisager dans certains cas, en première intention ou en association.

>>> Un recul des greffes de cornée pour kératocône est observé en raison de ces progrès optiques et chirurgicaux.

>>> D'autres techniques innovantes ont été décrites et sont en évaluation pour faire la preuve de leur efficacité.

1. "Lifting cornéen"

Cette technique propose d'aplatir la cornée, de réduire la profondeur de chambre antérieure et de diminuer les aberrations cornéennes par une kératectomie périphérique en croissant au laser Excimer, en utilisant un masque cornéen, ou au laser femtoseconde [2].

Un anneau cornéen circulaire périphérique de 180°, 270° ou 360° est retiré au laser avec sutures des berges en tension pour "aplatir" la cornée centrale (***fig. 1***). Un *crosslinking* peut être réalisé. Les sutures sont laissées en place au moins 6 mois.

Les résultats sont préliminaires avec, sur 63 patients rapportés, une réduction moyenne de la profondeur de chambre antérieure de -0,38 ± 0,15 mm, une amélioration de l'acuité visuelle corrigée de 0.33 ± 0.15 à 0.72 ± 0.45, une diminution de l'équivalent sphérique de – 5.47 ±2.59 D à – 1.82 ± 0.45 D et une diminution des aberrations comatiques notamment.

La précision et la reproductibilité de la procédure sont en question ainsi que sa stabilité dans le temps notamment après retrait des sutures.

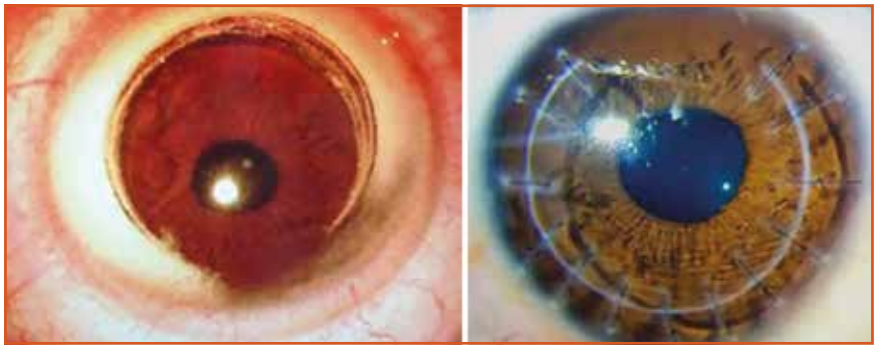


Fig. 1 : Kératectomie périphérique au laser femtoseconde sur 270° (**à gauche**). Aspect à 3 mois avec sutures en tension en place (**à droite**). [D'après Cesar Carriazo, Clinica Carriazo, Barranquilla, Colombia — ASCRS•ASOA Symposium & Congress, Los Angeles, 2017].

L'Année ophtalmologique

2. Épaississement stromal

La greffe de couche de Bowman est une technique récemment décrite dans la prise en charge du kératocône [3]. La logique sous-jacente à la greffe de couche de Bowman est de restaurer (partiellement) l'anatomie cornéenne pour stabiliser la cornée et arrêter la progression du kératocône.

Le greffon est obtenu par pelage manuel de la couche de Bowman qui est incisée circulairement, sur un diamètre de 9 à 11 mm à l'aide d'une aiguille de 30 gauge. La couche de Bowman est ensuite pelée avec une pince de McPherson par tractions circulaires puis placée au sein du stroma du receveur dans une poche disséquée manuellement (***fig. 2***).

Cette technique est proposée comme une alternative de prise en charge des kératocônes sévères, moins invasive que les techniques conventionnelles de greffe, lorsque *crosslinking* et anneaux cornéens sont dépassés. Elle a une visée plus tectonique de stabilisation cornéenne qu'optique, avec un bénéfice visuel limité. Elle pourrait permettre de prolonger le port de lentilles de contact.

Basées sur ce principe, des techniques additives ont été décrites pour apporter une lamelle stromale en provenance d'un donneur au sein d'une poche stromale disséquée au laser femtoseconde (***fig. 3***) [4-5]. La lamelle stromale peut être prélevée sur un donneur après une découpe par microkératome ou laser femtoseconde et a une épaisseur supérieure à celle utilisée dans la greffe de couche de Bowman. Cette technique additive avait été décrite par ajout d'une lamelle stromale sous un volet de LASIK [6]. Si les résultats anatomiques étaient déjà satisfaisants, les résultats fonctionnels rendaient la technique imprécise et ont limité sa diffusion. La fragilité biomécanique d'un volet de LASIK sur une cornée kératocônique était également discutable. La différence réside ici dans la dissection d'une poche stromale de type SMILE plutôt que d'un volet LASIK.

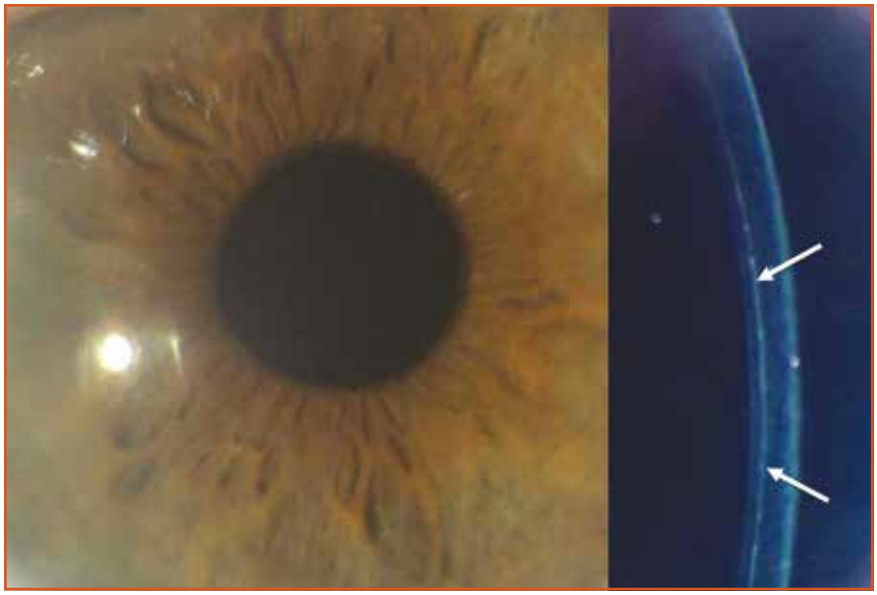


Fig. 2 : La greffe de couche de Bowman est visualisée en fente comme une ligne fine blanche hyperréflective (**flèches**) sans haze, ni réaction stromale de l'interface.

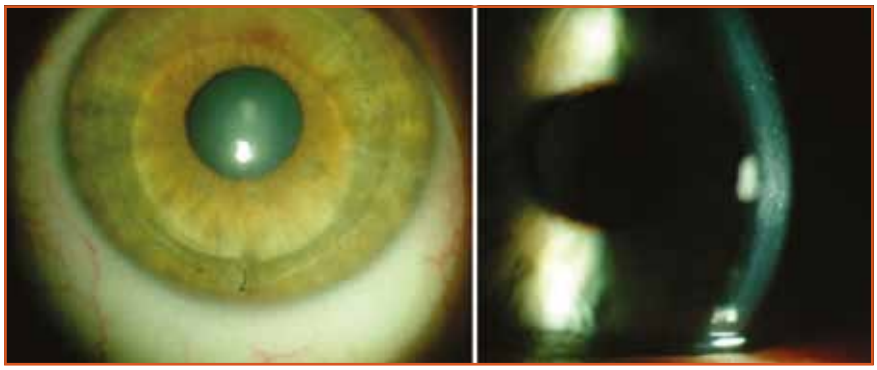


Fig. 3 : Lamelle intrastromale additive.

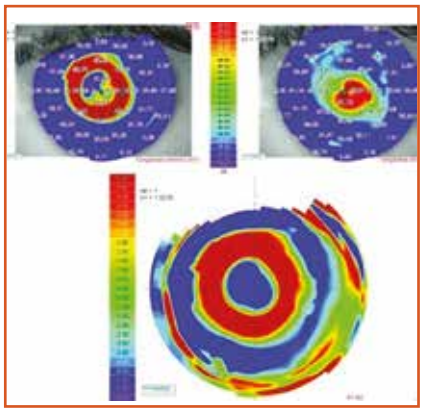


Fig. 4 : Aplatissement central par lenticule circulaire intrastromal en "*doughnut*". D'après [7].

Une implantation intrastromale d'un lenticule cornéen cryo-préservé trépané en son centre a été rapportée [7]. Le lenticule ainsi modifié prend une forme de "*doughnut*" ou "d'anneau cornéen" puis est réimplanté dans le stroma, en combinaison avec un *crosslinking*, dans l'optique d'aplatir le centre (***fig. 4***). Il s'agit d'une technique se rapprochant de l'implantation d'un anneau intracornéen. La différence réside dans l'utilisation ici d'un "anneau biologique" tissulaire cornéen et non plus synthétique.

RÉACTIONS ŒDÉMATEUSES DE LA CORNÉE

ODM 5®

1er ANTI-ŒDÉMATEUX CORNÉEN
SANS CONSERVATEUR

UNE COMBINAISON UNIQUE

Chlorure de sodium 5%

➤ Améliore l'état d'hydratation de la cornée[1]

FORMULE BREVETÉE

Hyaluronate de sodium 0,15%

➤ Améliore le confort oculaire[1]

Utilisation après ouverture : **3 mois**

AMÉLIORE L'ACUITÉ VISUELLE[1]

1. Yin, G. H. W., Sampo, M., Soare, S., & Hoffart, L. (2015). Acuité visuelle, pachymétrie et densité cornéenne après traitement par solution hyperosmolaire au chlorure de sodium 5% dans l'oedème cornéen postopératoire. Journal Français d'Ophtalmologie, 38(10), 967-973.

Dispositif médical de classe IIb / Lire attentivement la notice / Fabricant Horus Pharma CE 0459.

148, Av. G. Guynemer - 06700 Saint-Laurent du Var
Tél. : 04 93 19 54 03 - **www.horus-pharma.fr**

Horus PHARMA

P/ODM062-02/18

L'Année ophtalmologique

3. Thérapie cellulaire matricielle

Cette thérapie s'intègre dans une stratégie plus globale de médecine régénérative. Il s'agit encore d'essais très préliminaires de phase 1 qui font état de l'apport de cellules souches autologues d'origine adipeuse prélevées par liposuccion. L'objectif est de "renforcer" un stroma cornéen déficient. Les cellules souches sont apportées dans une poche stromale, soit seules [8], soit avec une lamelle stromale cornéenne hétérologue décéllularisée pour épaissir le stroma cornéen [9].

Les résultats préliminaires sont encourageants avec une production de collagène et un épaississement stromal rapporté moyen de 16,5 microns en cas d'apport simple de cellules.

Les conséquences et bénéfices de cette thérapie restent à explorer et à préciser. Il s'agit en tout cas d'une preuve de concept de thérapie cellulaire qui pourrait prendre une place de plus en plus grande dans l'avenir.

Nouveaux traitements de la kératopathie neurotrophique

Les ulcères cornéens neurotrophiques résultent de la perte de l'innervation cornéenne à l'origine de troubles sensitifs et trophiques de l'épithélium et du stroma cornéen. Ces ulcères, souvent torpides, peuvent être difficiles à cicatriser et peuvent compromettre l'intégrité cornéenne et sa transparence.

Leur prise en charge relève de l'arrêt de tout collyre à potentiel toxique pour la cicatrisation cornéenne épithéliale comme les antiviraux topiques, les anesthésiques locaux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ainsi que les aminosides topiques. Des lubrifiants oculaires sans conservateur sont utilisés ainsi que des verres scléraux s'ils sont accessibles et possibles à manipuler chez ces patients. Des collyres de sérum autologue ou de plasma enrichi en plaquettes peuvent également être bénéfiques.

Récemment, la thérapie matricielle s'est enrichie d'une nouvelle pharmacopée depuis 2014 comme le Cacicol (laboratoire Théa), glycosaminoglycanes de synthèse, qui appartient à la famille des RGTA (*regenerating agents* ou agents de régénération tissulaire) et qui améliore à la fois la vitesse et la qualité de la cicatrisation des tissus.

En plus de ces traitements, la dénervation cornéenne peut également être une cible thérapeutique. Les causes les plus fréquentes sont les atteintes cornéennes herpétiques, les brûlures de surface, des causes systémiques comme le diabète, ainsi que les paralysies de la V^{e} paire de nerf crânien. Les traitements chirurgicaux comprennent la greffe de membrane amniotique ou la tarsorraphie externe.

1. NGF humain recombinant

La cenegermin est le nom de la substance active du médicament. Il s'agit de la version recombinante humaine du facteur de croissance des cellules nerveuses (NGF) qui intervient dans le développement, l'entretien et la survie des cellules nerveuses. Ce médicament biologique, administré sous forme de collyre dans le traitement de la kératite neurotrophique modérée à sévère ciblerait la survie et la croissance des cellules nerveuses cornéennes et jouerait également un rôle sur la prolifération des cellules épithéliales. La cenegermin qui a récemment obtenu l'AMM en Europe pourrait être une thérapeutique dans un avenir proche de l'ulcère épithélial neurotrophique persistant avec ulcère stromal et fonte cornéenne.

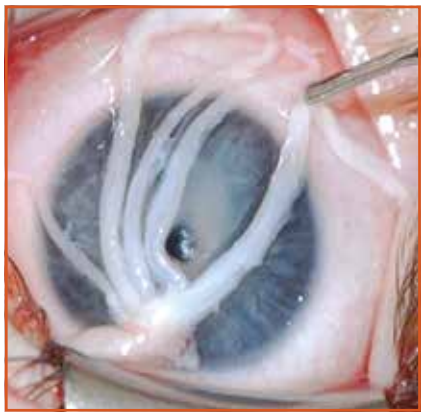


Fig. 5 : La partie distale du nerf greffé est séparée en différents fascicules qui seront implantés au limbe [d'après Elbaz U, Bains R, Zuker RM, Borschel GH *et al.* Restoration of corneal sensation with regional nerve transfers and nerve grafts: a new approach to a difficult problem. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:1289-1295.].

2. Neurotisation cornéenne innovante

La neurotisation d'une cornée insensible à la suite d'une lésion du nerf trijumeau consiste à prélever un nerf du patient et à le connecter sur une branche encore fonctionnelle du nerf trijumeau. Ce nerf est ensuite divisé en faisceaux qui sont réimplantés au pourtour de la cornée insensible, afin de permettre la récupération de la sensation sur plusieurs mois (***fig. 5***). Ainsi, la cornée retrouverait la sensibilité et la trophicité nécessaires à son homéostasie.

Les résultats préliminaires rapportent l'utilisation de différents nerfs avec des résultats encourageants qui rapportent une amélioration de la sensibilité cornéenne, de la trophicité épithéliale et de l'acuité visuelle [10-11].

Déficit de cellules souches limbiques

Un déficit en cellules souches épithéliales limbiques entraîne un envahissement progressif de la surface cornéenne par un épithélium de type conjonctival. Les indications les plus fréquentes sont les brûlures caustiques. Les causes congénitales sont représentées surtout par l'aniridie. Les maladies auto-immunes regroupent les syndromes de Lyell, Stevens-Johnson et la pemphigoïde oculaire cicatricielle.

Les techniques de réhabilitation par autogreffe reposent sur 3 techniques [12]. Toutes nécessitent la présence de cellules souches limbiques saines, en plus ou moins grandes quantités, en tenant compte de ne pas décompenser le meil-

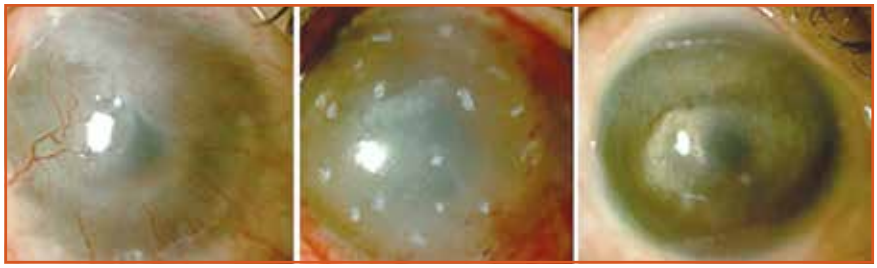


Fig. 6 : SLET : image préopératoire (**à gauche**). Aspect postopératoire précoce avec ensemencement de cellules limbiques, en provenance d'un greffon limbique autologue limbique prélevé sur l'œil sain et coupé en "petits morceaux", et aspect postopératoire tardif.

leur œil. L'autogreffe limbique, longtemps technique de référence, nécessite un prélèvement large, ne dépassant pas le tiers de la circonférence limbique sur l'œil sain pour ne pas le décompenser. Les techniques alternatives sont la CLET (*Cultivated Limbal Epithelial Transplantation*) et la SLET (*Simple Limbal Epithelial Transplantation*). La CLET nécessite un prélèvement de 2 mm de limbe et correspond à la culture de cellules souches limbiques ex vivo [13]. Ces cellules sont ensuite transplantées sur un support sur l'œil receveur. Le principe de la SLET repose sur la réalisation d'une biopsie sur l'œil sain qui est directement implantée sur la surface de l'œil receveur sur une surface oculaire recouverte d'une greffe de membrane amniotique [14] (***fig. 6***). La SLET utilise la surface oculaire comme une "boîte de Petri" avec une implantation dans l'environnement direct de ces cellules.

Les autres alternatives autologues reposent sur la greffe de cellules souches non limbiques cultivées *ex vivo* mais avec la nécessité d'orienter ces cellules vers un épithélium cornéen et sont pour l'instant moins abouties. Les allogreffes de limbe apparentées ou cadavériques nécessitent une immunosuppression générale avec un risque de rejet local et de complications générales. Des travaux récents font état d'un moindre recours à l'immunosuppression générale dans certaines conditions. Ces données récentes nécessitent confirmation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cassagne M, Pierné K, Galiacy SD *et al.* Customized Topography-Guided Corneal Collagen Cross-linking for Keratoconus. *J Refract Surg*, 2017;33:290-297.
2. Carriazo C, Cosentino MJ. A Novel Corneal Remodeling Technique for the Management of Keratoconus. *J Refract Surg*, 2017;33:854-856.
3. Van Dijk K, Parker J, Tong CM *et al.* Midstromal isolated Bowman layer graft for reduction of advanced keratoconus: a technique to postpone penetrating or deep anterior lamellar keratoplasty. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:495-501.
4. Ganesh S, Brar S. Femtosecond Intrastromal Lenticular Implantation Combined With Accelerated Collagen Cross-Linking for the Treatment of Keratoconus--Initial Clinical Result in 6 Eyes. *Cornea*, 2015;34:1331-1339.
5. Raj Daniel Ponniah L. Femto modified keratoconic eyes and intracorneal lenticular transplantation (stromal augmentation technique): an effective alternative to DALK. Poster in the Refractive Category at the XXXV Congress of the ESCRS, Lisbon 2017.
6. Coullet J, Fournié P, Malecaze F *et al.* Inadequate results for microkeratome-assisted additive stromal keratoplasty for management of keratoconus. *J Refract Surg,* 2008;24:166-172.
7. Ganesh S. Modified donor stromal lenticules extracted during SMILE procedures into the corneas of keratoconus patients. ASCRS-ASO Symposium & Congress, New Orleans 2016.
8. Alió Del Barrio JL, El Zarif M, de Miguel MP *et al.* Cellular Therapy With Human Autologous Adipose-Derived Adult Stem Cells for Advanced Keratoconus. *Cornea*, 2017;36:952-960.
9. Alió Del Barrio JL, El Zarif M, Azaar A *et al.* Corneal Stroma Enhancement with Decellularized Stromal Laminas with or without Stem Cell Recellularization for Advanced Keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 2017. pii: S0002-9394(17)30457-9.
10. Weis E, Rubinov A, Al-Ghoul AR *et al.* Sural nerve graft for neurotrophic keratitis: early results. *Can J Ophthalmol,* 2018;53:24-29.
11. Ting DSJ, Figueiredo GS, Henein C *et al.* Corneal Neurotization for Neurotrophic Keratopathy: Clinical Outcomes and In Vivo Confocal Microscopic and Histopathological Findings. *Cornea*, 2018.
12. Atallah MR, Palioura S, Perez VL *et al.* Limbal stem cell transplantation: current perspectives. *Clin Ophthalmol*, 2016;10:593-602.
13. Rama P, Ferrari G, Pellegrini G. Cultivated limbal epithelial transplantation. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017;28:387-389.
14. Basu S, Sureka SP, Shanbhag SS *et al.* Simple Limbal Epithelial Transplantation: Long-Term Clinical Outcomes in 125 Cases of Unilateral Chronic Ocular Surface Burns. *Ophthalmology*, 2016;123:1000-1010.

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

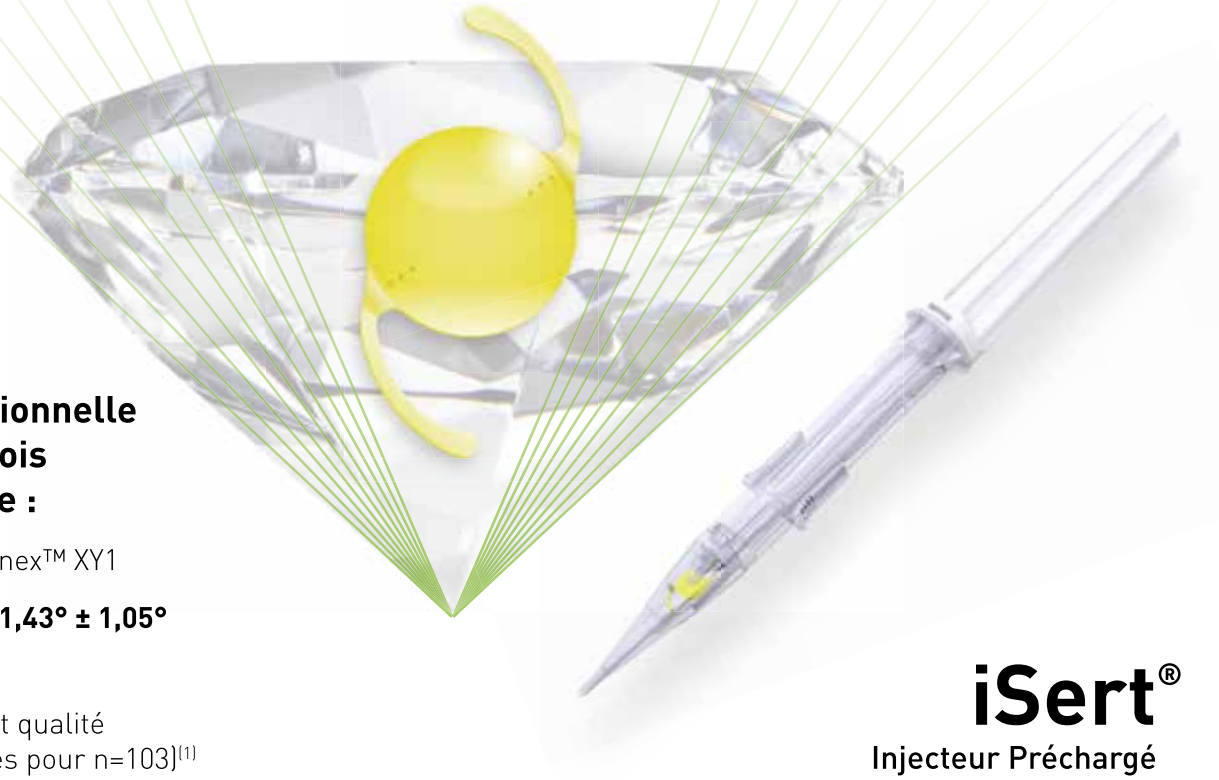
Vivinex Toric
Modèle XY1A

NOUVEAUTE

Implant Torique Monobloc Asphérique en acrylique hydrophobe Vivinex™

Puissance du cylindre T2 disponible
(1,00 D sur le plan de l'implant)

Puissance du cylindre de T3 à T9
(1,50 à 6,00 D sur le plan de l'implant)



Stabilité rotationnelle évaluée à 1 mois postopératoire :

Modèle testé : Vivinex™ XY1

Médiane absolue 1,43° ± 1,05°
Min : 0°
Max : 4,4°
n=112 (mydriase et qualité d'image suffisantes pour n=103)[1]

iSert®
Injecteur Préchargé

Vivinex™ iSert® modèle XY1A : injecteur à usage unique Préchargé avec une lentille intraoculaire Monobloc de chambre postérieure en Acrylique Hydrophobe et à filtre de lumière bleue. Il s'agit d'un dispositif médical de classe IIb réservé à l'usage des chirurgiens ophtalmologistes pour le remplacement du cristallin dans la chirurgie de la cataracte. Ce dispositif médical est pris en charge par les organismes publics d'assurance maladie. Il est inclus dans les GHS relatifs aux interventions intraoculaire sur le cristallin.

Fabricant : HOYA Corporation, 6-10-1 Nishi Shinjuku Tokyo, 160-0023 Japan
Marquage CE 0483 dont l'évaluation de conformité a été délivrée par l'organisme notifié MDC GmbH, Allemagne

La notice d'utilisation du produit contient les informations indispensables pour son bon usage. Les instructions qui y figurent doivent être lues attentivement.

(1) Schartmüller D, Schriefl S, Leydolt C, Menapace R: Rotation of an Intraocular Lens – HOYA Vivinex™ iSert® model P261.
Série de cas cliniques prospectifs.
Protocole d'étude : Rotation of an Intraocular Lens HOYA iSert® model P261 Clinical Investigation Plan V2 27.07.2014
Rapport d'étude : Rotation of an Intraocular Lens HOYA iSert® P261 Final Report 14.01.2016.
Résultats de l'étude extrapolables à la lentille intraoculaire torique Vivinex™ iSert® modèle XY1A.

Vivinex™ iSert® modèle XY1 est le nouveau nom commercial de la lentille P261.

Les noms et logos de HOYA Surgical Optics sont des marques déposées de HOYA Surgical Optics ou de ses filiales. © 2018 HOYA Surgical Optics, Inc. Tous droits réservés.

Singularly Focused. Globally Powered.™

HOYA Surgical Optics GmbH | Bureaux en France | 31 Parc du Golf | 13593 Aix-en-Provence | France
Service Clients : Tel. 0 800 919 425 | Fax 0 800 915 212
HOYA.com/SurgicalOptics

CE 0483 2017-07-27_HSOE_XY1A_AD_FR 17/07/HOYA/PM/001

HOYA SURGICAL OPTICS

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en chirurgie de la cataracte ?

S. ZALUSKI
VISIS, Perpignan.

Quoi de neuf dans la chirurgie de cataracte ? Sans préjuger de l'avenir des techniques, la chirurgie de cataracte par phacoémulsification et son cortège d'implants offrant des possibilités étendues de récupération fonctionnelle, est arrivée à un stade de très grande efficience. La sécurité et les résultats sont au rendez-vous et seul un changement de paradigme quant à sa conception – et pour autant qu'il soit porteur d'avancées notables – pourrait représenter une nouveauté majeure. Voici donc un sujet dont le traitement ne peut donc, sur le plan technique, porter que sur quelques nouveaux éclairages ou nouvelles propositions.

Sur le plan organisationnel, chacun est à même d'appréhender les incertitudes de l'avenir (démographie médicale, papy-boom, remise en cause des cotations, pression des établissements de santé, nécessité d'organiser les flux patients…).

Dans la littérature

1. Les données épidémiologiques extraites des big data fournissent des informations éclairantes

L'analyse épidémiologique française (EPISAFE) [1] tirée des données du PMSI permet d'obtenir des résultats portant sur plusieurs millions d'yeux opérés. L'incidence de la chirurgie est passée, entre 2009 et 2012, de 9,86 à 11,08/1000, un effet certainement en partie lié au papy-boom. L'incidence de l'OMC est évaluée à 0,95 % et le risque cumulatif de décollement de rétine sur 4 ans à 0,99 %.

Les plus de 800 000 cataractes opérées chaque année en France génèrent un nombre important de visites postopératoires. La Suède est connue pour le recueil précis de ses données d'activité médicale. Une étude [2] a comparé la morbidité observée entre une population opérée de cataracte simple non compliquée sans visite de contrôle et un groupe témoin. Il apparaît que la visite de contrôle peut avoir lieu jusqu'à deux semaines après la chirurgie pour autant que les patients aient reçu des informations précises quant aux motifs nécessitant une consultation, qu'un numéro d'appel joignable leur soit transmis et que des créneaux de consultations à la demande leur soient accordés.

2. L'efficacité des mydriatiques intracamérulaires est confirmée

Une étude malaisienne [3] a confirmé les caractéristiques de l'injection intracamérulaire de mydriatiques en début d'intervention comparée à l'instillation de collyres : mydriase légèrement plus lente en début d'intervention mais meilleure persistance en fin de chirurgie. Elle a surtout confirmé son efficacité sur les iris pigmentés rencontrés en Malaisie.

3. La chirurgie assistée par laser femtoseconde voit des techniques alternatives arriver sur le marché

À l'occasion de la publication d'une étude relatant une moindre perte de cellules endothéliales (mais sans incidence fonctionnelle) après chirurgie au laser femtoseconde (FLACS) comparée à la phacoémulsification classique sur des noyaux durs, Chang fait le point sur la technique de FLACS dans un éditorial du *Journal of Cataract and Refractive Surgery* [4]. Cet éditorial reprend les données des méta-analyses que nous avions développées dans cette même revue l'an passé en concluant sur l'absence de supériorité de la technique et son coût supérieur.

Dans une autre revue, Chang également [5] présente une nouvelle technique pour la réalisation du capsulorhexis, le Zepto (Société Mynosis) (***fig. 1 à 3***) qui bénéficie du marquage CE. La pointe est fixée sur une pièce à main reliée à une console permettant de réaliser instantanément un capsulorhexis

Fig. 1 : Nouvelle technique pour le capsulorhexis : Zepto.

L'Année ophtalmologique

Fig.2.

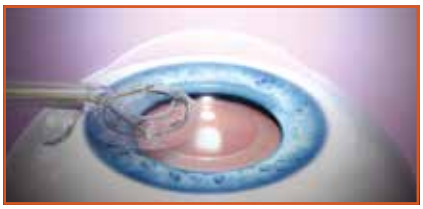


Fig.3.

parfaitement circulaire d'un diamètre précis. La pointe est formée d'un anneau circulaire de nitinol recouvert d'un fin anneau de succion en silicone. La mémoire de forme du nitinol permet une introduction par une incision cornéenne de 2,2 mm.

Plus simplement [6], la réalisation d'un capsulorhexis en s'aidant de systèmes de guidage projetés par le microscope (Verion) permet une meilleure reproductibilité en diamètre et en forme. Cependant, Findl [7] confirme, s'il en était besoin, que la taille et la forme du rhexis ont une faible influence sur le centrage, le tilt ou la position axiale de l'implant. Seuls les capsulorhexis très anormaux ont un léger effet de décentrement.

4. La formation des jeunes chirurgiens reste essentielle et fait l'objet de diverses stratégies

Plusieurs publications rapportent l'évaluation de la formation des jeunes chirurgiens. Une analyse de compétences [8] montre les variations interindividuelles de compétences. Seuls 20 % des jeunes en formation obtiennent un taux de rupture capsulaire de moins de 2 %, 95 % si on considère un taux de 5 %. L'équipe de Strasbourg [9] a analysé la faisabilité et les résultats de la chirurgie robotisée avec un simulateur chirurgical.

5. La précision des mesures biométrique et des calculs d'implants tend à s'affiner

Pour autant que l'on utilise des formules appropriées [10] de dernières générations (Barett, Haigis, Hill-RBF, Hoffer Q, Holladay 1 et 2, Olsen), les calculs d'implants sur des yeux de courte longueur axiale (≤ 22 mm) restent précis sans différence majeure d'une formule à l'autre. Pour les yeux de grande longueur axiale [11] (≥ 25 mm), la comparaison des différentes formules de calcul avec l'aberrométrie peropératoire (ORA : *Optical Refractive Analysis*, laboratoire Alcon) montre une meilleure précision réfractive de cette dernière technique. Pour les yeux précédemment opérés de LASIK ou PRK, une comparaison de 7 formules [12] montre une précision réfractive similaire avec un pourcentage identique de patients dans la fourchette ± 0.50D ou ± 1.00D. Très utile peut être, la nécessité soulignée d'utiliser des formules adaptées pour des kératométries moyennes hautes (> 46,00 mm) ou basses (< 42,00 mm) [13]. L'article propose une valeur de K optimisée avec la formule SRK/T :

K > 46.00 D : K optimisé = - 1.91 + 1.05 x K mesuré

K < 42.00 D : K optimisé = - 0.6 + 1.01 x K mesuré

L'équipe de Montpellier [14] analyse les facteurs prédictifs de la position effective de l'implant en postopératoire. La profondeur de chambre antérieure et la mesure du blanc à blanc apparaissent avoir une influence et pourraient être intégrées dans les formules de calculs.

L'importance de la prise en compte de l'astigmatisme cornéen total est toujours soulignée.

La comparaison de l'alignement des implants toriques avec un système de guidage (Verion) et la méthode manuelle [15] est à l'avantage relatif du guidage mais il n'en résulte aucun gain en acuité visuelle non corrigée ou en astigmatisme réfractif résiduel. Des résultats comparables sont retrouvés avec la plateforme Callisto [16]. Comparés à l'aberrométrie peropératoire [17], les systèmes de guidage pour l'alignement des toriques permettent une meilleure précision réfractive.

Ces avancées en précision intéressent au premier chef les yeux précédemment opérés de chirurgie réfractive cornéenne. 77 yeux de 43 patients [18] ont bénéficié d'une chirurgie de cataracte avec implantation multifocale après chirurgie cornéenne réfractive pour myopie. Les résultats fonctionnels sont satisfaisants (AVSC ~ 6) avec une précision réfractive montrant 77 % des patients à ± 0.50 D de l'emmétropie et 86 % à ± 1.00 D en utilisant le calculateur de l'ASCRS. Les myopies initiales de plus de 6 D ont des résultats moins prédictibles.

6. Utilisons les antibiotiques parcimonieusement, évacuons le visqueux

L'étude de la flore bactérienne conjonctivale après administration de levofoxacine collyre 4 semaines après chirurgie [19] montre une réduction de la flore mais une CMI plus élevée pour *S epidermidis* et *P acnes* après traitement qu'en préopératoire. Le retour à la normale des caractéristiques de la flore nécessitant plus de 6 mois.

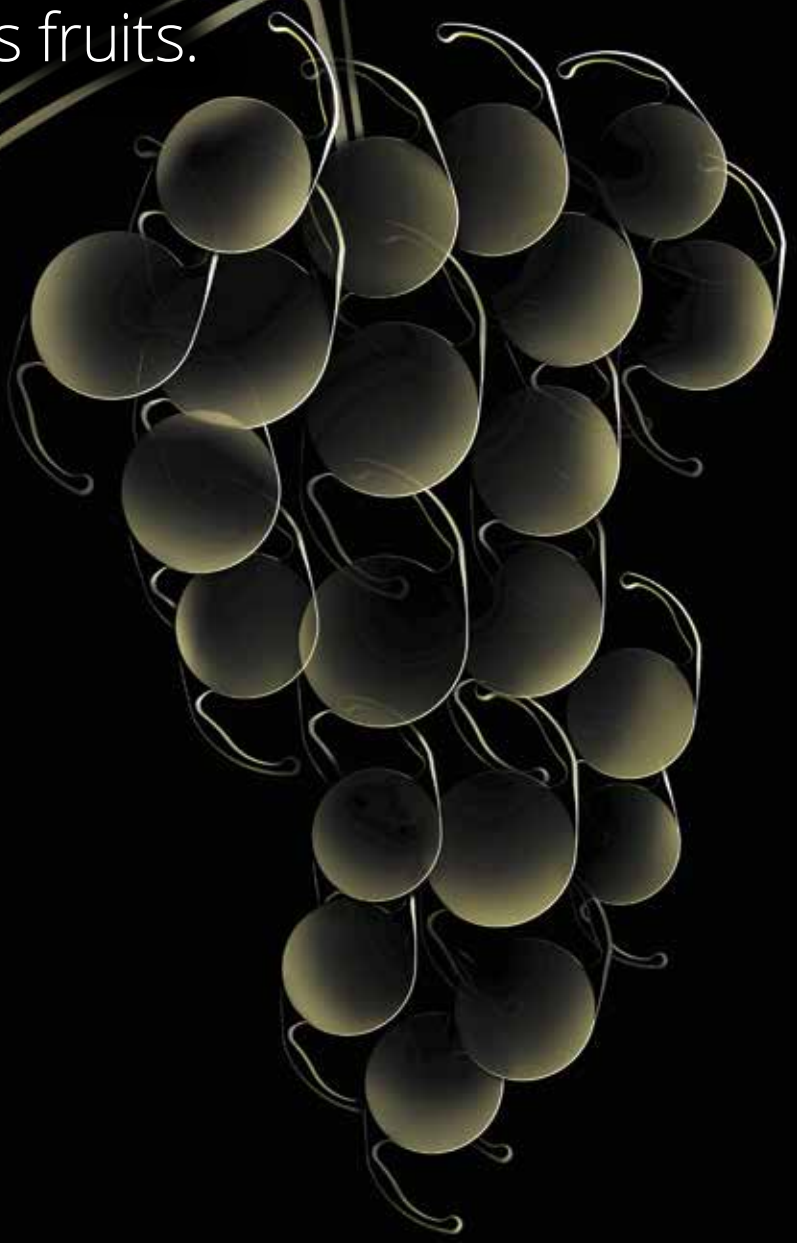
Une autre étude japonaise [20] pointe l'effet bénéfique de l'évacuation du produit visqueux en arrière de l'implant dans la prévention de l'endophtalmie. Aucun cas sur 6 147 chirurgies avec lavage en arrière de l'implant ; 3 cas sur 3 570 sans lavage. Cependant, seules 6,4 % des chirurgies avaient bénéficié d'une injection intracamérulaire d'antibiotique.

7. Chez le diabétique

L'intérêt de la chirurgie de la cataracte dans les formes sévères de rétinopathie

Clareon®

Nos recherches ont porté leurs fruits.



A019/17 - Février 2018 - © Laboratoires Alcon - SAS au capital de 12 852 002,25 € - 4 rue Henri Ste Claire Deville - Rueil Malmaison (92563) - RCS Nanterre 652 009 044 - 18/03/ALCON/PM/007

L'implant nouveau est né.

Fruit d'années de recherche, Clareon® ouvre la voie à une nouvelle génération d'implants.

Les lentilles intraoculaires de chambre postérieure Clareon® avec le système d'implantation préchargé AutonoMe™ sont destinées à remplacer le cristallin humain pour la correction visuelle de l'aphakie chez des patients adultes après une chirurgie de la cataracte. Dispositif médical de classe IIb - Dispositif pris en charge dans le cadre du GHS cataracte - Organisme notifié : 0123 TUV SUD - Fabricant : Alcon Laboratories, Inc. Lire attentivement les instructions figurant sur la notice et l'étiquetage avant utilisation.

Alcon A Novartis Division

Clareon. AutonoMe.

Avancer DANS LA CHIRURGIE DE LA CATARACTE

L'Année ophtalmologique

diabétique compromettant la vision (rétinopathie proliférante ou préproliférante sévère et/ou œdème maculaire cliniquement significatif) est confirmé. Une étude chinoise [21] a étudié les résultats fonctionnels de la chirurgie et évalué le coût rapporté à l'indice QALY (*Quality Adjusted Life Years*).

L'indice QALY qui mesure le gain en années de vie ajustées par la qualité est rapporté au coût de la chirurgie, rapport qui est tout à fait favorable selon les critères chinois. La chirurgie de cataracte est donc efficiente (couple coût-efficacité) dans cette indication.

En Finlande, une étude [22] portant sur l'incidence de l'OMC postopératoire a montré, dans tous les groupes de diabétiques, qu'un âge plus jeune et un équilibre glycémique médiocre (taux d'Hb A1c élevé) étaient les facteurs de risques principaux. Par ailleurs, le diabète à lui seul représente un risque accru ainsi que l'importance de la rétinopathie. Les collyres AINS auraient un effet favorable pour réduire l'OMC postopératoire.

8. Et en postopératoire…

Malgré la rigueur et les contraintes entourant la chirurgie de la cataracte tant pour sa réalisation que pour la fabrication des consommables, des syndromes toxiques du segment antérieur sont encore décrits avec des produits aussi régulièrement utilisés que des implants intraoculaires [23] ou du bleu trypan [24] concourant dans tous les cas au retrait des lots incriminés.

Une revue de la littérature [25] évalue le meilleur traitement pharmacologique de l'OMC postopératoire après chirurgie de cataracte. Les résultats sont en faveur de l'intérêt des collyres AINS mais sans trancher sur l'intérêt ou non de l'acétazolamide et sans évaluer les injections pharmacologiques intraoculaires. Les limites de cette publication sont typiquement caractéristiques de cette catégorie de compilations d'études dont les protocoles sont différents et les résultats peu contributifs.

Concernant l'interruption des prostaglandines prescrites pour glaucome avant ou lors de la chirurgie pour diminuer l'incidence de survenue de l'OMC postopératoire, une méta-analyse [26] a conclu à son absence d'intérêt avec peut-être une réserve pour les patients à risque accru d'OMC.

Une étude menée à Singapour [27] confirme la réduction de pression intraoculaire (PIO) après chirurgie de cataracte sur des patients présentant un glaucome primaire par fermeture de l'angle ou suspect de fermeture de l'angle non traités médicalement. La réduction moyenne de PIO était de 20 % à 6 mois, plus importante en valeur relative et absolue pour des PIO initiales élevées et moindre en cas de fermeture de l'angle étendue.

Un travail canadien [28] portant sur l'analyse des données de plus de 65 000 patients de la province d'Alberta, traités entre 2000 et 2013, a évalué l'incidence des déchirures rétiniennes et du décollement de rétine après capsulotomie au laser Nd : YAG. L'incidence semble augmentée dans les cinq premiers mois respectivement à 0,29 % et 0,87 % pour présenter ensuite un plateau et suivre ensuite une fréquence qui semble proche de celle de l'évolution naturelle. La fréquence est variable selon les tranches d'âge plus faible avant 20 ans, plus élevée après 70 ans.

Du côté des laboratoires* et des établissements de santé

1. Fusions-acquisitions

En mars 2017, AMO a intégré Johnson & Johnson dont l'objectif était d'étendre son implantation en santé oculaire. Johnson & Johnson Vision a fait l'acquisition de TearScience qui a développé les technologies LipiScan et LipiFlow pour l'évaluation et le traitement des dysfonctionnements des glandes de Meibomius (DGM), un outil supplémentaire pour l'analyse et la prise en charge des pathologies de la surface oculaire dont on sait l'importance en chirurgie de la cataracte.

Notons l'absorption par le groupe de cliniques privées Elsan de Médipôle-Partenaires faisant d'Elsan un groupe qui pèse plus de 170 000 cataractes opérées par an soit près de 25 % du volume national et près de 30 % du volume en privé. Ces regroupements entraînent concentration du pouvoir de décision (centralisation des groupements et réseaux hospitaliers) et une forte pression sur les prix notamment sur les coûts à l'acte au travers des consommables (implants intraoculaires, visqueux et autres consommables).

Les hôpitaux publics n'échappent pas à la règle de la recherche d'efficience. À Paris, l'activité chirurgicale de trois grands hôpitaux de l'APHP (Cochin, Hôtel-Dieu, Lariboisière) a été regroupée au sein de l'OphtalmoPôle de Paris (sur le site de l'hôpital Cochin) avec un concept innovant de blocs opératoires ouverts en chirurgie *open space*.

2. Préopératoire

La nouvelle version de software de l'IOLMaster 700 accueille les formules de Holladay I (en plus de la formule de Holladay II) et formules de Barrett (Universal II, True K pour le calcul des implants post chirurgie réfractive et Toric pour le calcul des implants toriques) au travers de la *Barrett Suite*. Cette version de *software* est disponible sur le matériel neuf et sous forme d'*upgrade* pour la base installée. La version 2018 va permettre d'accéder au calcul de la kératométrie totale de la cornée (face antérieure et postérieure) au travers du couplage de la kératométrie et de l'OCT *swept source*.

3. Peropératoire

Le Zepto, cité plus haut [5] est commercialisé par la société Topcon France. Il permet de réaliser un rhexis d'un dia-

Johnson & Johnson VISION

TRANSMETTEZ EN TOUTE SÉRÉNITÉ UNE VISION DE QUALITÉ

Commencez avec
MOI !

L'implant est ce qui subsiste dans l'œil, il détermine la vision de vos patients.

Les implants **TECNIS®** sont conçus pour compenser les aberrations sphériques de la cornée et pour ainsi améliorer la vision fonctionnelle des patients dans les conditions de faible luminosité.[1]

RDV à la **SFO**, Stand **F29**
Hall Passy, Niveau 1

FAMILLE D'IMPLANTS TECNIS®

TECNIS® ASPHERIC IOL 1

TECNIS® TORIC ASPHERIC IOL

TECNIS Symfony® Extended Range of Vision IOL

1. Notice iTec PCB00_Z310911P_E

Dispositifs médicaux, consultez les notices spécifiques à chaque produit pour plus d'information.

TECNIS et TECNIS Symfony sont des marques commerciales détenues par ou sous licence d'Abbott Laboratories, ses filiales ou ses sociétés affiliées.
© 2017 Abbott Medical Optics Inc. | PP2017MLT0225 - Juin 2017 - N° 1705AMOPM002

L'Année ophtalmologique

mètre de 5,20 à 5,30 mm, parfaitement circulaire. Il peut être utilisé quel que soit le type de cataracte (blanche, brune, patients jeunes…). Son prix annoncé est de 12 000 € HT et chaque procédure (pièce à main) a un coût de 170 € HT.
Le CAPSULaser repose sur une technologie utilisant un laser agissant sur la capsule antérieure marquée au bleu-trypan. Ce laser peut être intégré au microscope opératoire et délivrer l'énergie en un temps de façon circulaire pour créer un capsulorhexis

Une nouvelle version de software du *Callisto eye* a été présentée à l'ESCRS, et peut être déployée sur les microscopes LUMERA 700 intégrant l'OCT peropératoire RESCAN, pour les nouveaux microscopes ou sous forme d'Upgrade sur la base installée. Cette évolution offre des améliorations ergonomiques et techniques de l'interface (définition et profondeur des scans OCT, traqueur OCT, amélioration de l'injection d'image, vidéo, enregistrement, transfert sur support externe en temps réel, etc.).

Trenion 3D HD de ZEISS propose un système visualisation 3D sur écran adaptable sur tous ses microscopes d'ophtalmologie en qualité HD (caméra et moniteur 42 pouces).

4. Implants

Sur un peu plus de 800 000 implants posés en France en 2017, on dénombre environ 720 000 standards, 45 000 toriques, 35 000 multifocaux ou assimilés.

Alcon introduit un nouveau matériau le Clareon pour améliorer la transparence de l'implant avec son injecteur préchargé automatisé AutonoMe. La gamme Vivinex de HOYA (***fig. 4***) a été étendue à la version torique (modèle XY1A). L'implant à filtre de lumière bleue est disponible en cylindres permettant de corriger les astigmatismes cornéens jusqu'à 4.75D. Il est présenté dans le même système préchargé que sa version

Fig. 4 : Implant VIVINEX Torique (Hoya).

Fig. 5 : Implant EDoF AT Lara (Zeiss).

monofocale. Un nouveau calculateur "HTC4" permet de prendre en compte la face postérieure de la cornée pour un calcul plus précis de l'implant torique sur la base des algorithmes Abulafia-Koch. Un nouveau système combiné préchargé qui combine vissage et poussoir est annoncé. L'implant EDoF AT LARA (***fig. 5***), à profondeur de champs étendue, de ZEISS a été présenté à l'occasion de l'ESCRS 2017. Cet implant monobloc préchargé en acrylique hydrophile à surface hydrophobe est décliné sur la plateforme de l'AT LISA.

* : Les informations proviennent notamment des laboratoires qui ont répondu.

BIBLIOGRAPHIE

1. Daien V, Korobelnik JF, Delcourt C *et al.* French Medical-Administrative Database for Epidemiology and Safety in Ophthalmology (EPISAFE): The EPISAFE Collaboration Program in Cataract Surgery. *Ophthalmic Res*, 2017;58:114-116.
2. Westborg I, Mönestam E. Optimizing number of postoperative visits after cataract surgery: Safety perspective. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:1184-1189.
3. Lay Suan AL, Hamzah JC, Ken TS *et al.* Intracameral mydriatics versus topical mydriatics in pupil dilation for phacoemulsification cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:1031-1035.
4. Chang DF. Does femtosecond laser-assisted cataract surgery improve corneal endothelial safety? The debate and conundrum. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:440-442.
5. Chang DF. Zepto precision pulse capsulotomy: A new automated and disposable capsulotomy technology. *Indian J Ophthalmol*, 2017;65:1411-1414.
6. Haeussler-Sinangin Y, Dahlhoff D, Schultz T *et al.* Clinical performance in continuous curvilinear capsulorhexis creation supported by a digital image guidance system. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:348-352.
7. O, Hirnschall N, Draschl P, Wiesinger J. Effect of manual capsulorhexis size and position on intraocular lens tilt, centration, and axial position. J Cataract Refract Surg, 2017;43:902-908.
8. Chan NS, Jap A, Yang Y *et al.*Analysis of competency in phacoemulsification trainees using the cumulative sum analysis. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:358-363.
9. Bourcier T, Chammas J, Becmeur PH *et al.* Robot-assisted simulated cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:552-557.
10. Gökce SE, Zeiter JH, Weikert MP *et al.* Intraocular lens power calculations in short eyes using 7 formulas. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:892-897.
11. Hill DC, Sudhakar S, Hill CS *et al.* Intraoperative aberrometry versus preoperative biometry for intraocular lens power selection in axial myopia. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:505-510.
12. Hamill EB, Wang L, Chopra HK *et al.* Intraocular lens power calculations in eyes with previous hyperopic laser in situ keratomileusis or photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:189-194.
13. Reitblat O, Levy A, Kleinmann G *et al.* Intraocular lens power calculation for eyes with high and low average keratometry readings: Comparison between various formulas. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:1149-1156.
14. Plat J, Hoa D, Mura F *et al.* Clinical and biometric determinants of actual lens position after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:195-200.
15. Webers VSC, Bauer NJC, Visser N *et al.* Image-guided system versus man-

[FAR]

[INTERMEDIATE]

[NEAR]

La technologie

FINEVISION
par PhysIOL

est désormais accessible en hydrophobe

PhysIOL
ADVANCED OPTICAL SOLUTIONS

Beyond the limits of vision

7 ans d'expérience de la trifocalité

FINEVISION TORIC	FINEVISION	FINEVISION HP
Hydrophile (PodFT)	Hydrophile (PodF et MicroF)	Hydrophobe (PodF GF)

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

FineVision, FineVision[HP] et FineVision Toric sont des implants intraoculaires diffractifs trifocaux de chambre postérieure destinés à être positionnés dans le sac capsulaire en remplacement du cristallin au cours de la chirurgie de la cataracte afin de corriger l'aphakie et la presbytie pour FineVision et FineVision[HP], l'aphakie, la presbytie et l'astigmatisme cornéen pour FineVision Toric. FineVision, FineVision[HP] et FineVision Toric sont des dispositifs médicaux de classe IIb fabriqués par PhysIOL sa/nv (Liège, Belgique) dont la conformité CE 0086 a été établie par BSI Assurance UK Limited. Ces dispositifs médicaux sont pris en charge par les organismes publics d'assurance maladie au titre de leur inclusion dans le GHS relatif aux interventions intraoculaires sur le cristallin. Leur usage est réservé aux chirurgiens ophtalmologistes. Avant utilisation, lire attentivement les informations figurant sur la notice et l'étiquetage du dispositif. 01/2018. 18/01/PHYSIOL/PM/019.

L'Année ophtalmologique

ual marking for toric intraocular lens alignment in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:781-788.

16. Mayer WJ, Kreutzer T, Dirisamer M *et al.* Comparison of visual outcomes, alignment accuracy, and surgical time between 2 methods of corneal marking for toric intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:1281-1286.
17. Solomon JD, Ladas J. Toric outcomes: Computer-assisted registration versus intraoperative aberrometry. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:498-504.
18. Vrijman V, van der Linden JW, van der Meulen IJE *et al.* Multifocal intraocular lens implantation after previous corneal refractive laser surgery for myopia. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:909-914.
19. Ono T, Nejima R, Iwasaki T *et al.* Long-term effects of cataract surgery with topical levofloxacin on ocular bacterial flora. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:1129-1134.
20. Oshika T, Ohashi Y. Endophthalmitis after cataract surgery: Effect of behind-the-lens washout. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:1399-1405.
21. Zhu B, Ma Y, Zou H. Cost-utility analyses of cataract surgery in vision-threatening diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:95-101.
22. Ylinen P, Laine I, Lindholm JM *et al.* Poor glycemic control as a risk factor for pseudophakic cystoid macular edema in patients with diabetes. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:1376-1382.
23. Oshika T, Eguchi S, Goto H, Ohashi Y. Outbreak of Subacute-Onset Toxic Anterior Segment Syndrome Associated with Single-Piece Acrylic Intraocular Lenses. *Ophthalmology*, 2017;124:519-523.
24. Matsou A, Tzamalis A, Chalvatzis N *et al.* Generic trypan blue as possible cause of a cluster of toxic anterior segment syndrome cases after uneventful cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:848-852.
25. Wielders LH, Schouten JS, Aberle MR *et al.* Treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. J Cataract Refract Surg, 2017;43:276-284.
26. Hernstadt DJ, Husain R. Effect of prostaglandin analogue use on the development of cystoid macular edema after phacoemulsification using STROBE statement methodology. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43:564-569.
27. Atalay E, Nongpiur ME, Baskaran M *et al.* Intraocular pressure change after phacoemulsification in angle-closure eyes without medical therapy. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:767-773.
28. Wesolosky JD, Tennant M, Rudnisky CJ. Rate of retinal tear and detachment after neodymium:YAG capsulotomy. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:923-928.

L'auteur a déclaré exercer des fonctions de consultant pour les laboratoires Horus, Johnson & Johnson et Théa.

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en chirurgie réfractive ?

D. GATINEL
Chef de service, Fondation Rothschild, PARIS.

Les progrès accomplis en chirurgie réfractive au cours des dernières décennies découlent du développement conjoint des lasers chirurgicaux, ainsi que des implants utilisés pour corriger les fortes amétropies (implants phaques) ou pallier le retrait du cristallin en chirurgie de la cataracte (implants toriques et multifocaux). L'efficacité des techniques chirurgicales concernées ne repose pas seulement la sophistication croissante de ces moyens de corrections ; la qualité de l'indication et de la stratégie opératoire sont tout aussi cruciaux. De fait, la chirurgie réfractive devrait logiquement bénéficier des progrès accomplis en matière de résolution optique et de traitement du signal pour l'imagerie du segment antérieur en tomographie par cohérence optique (OCT). Cette technologie est déjà utilisée en mode dynamique pendant la réalisation de kératoplasties et pour la chirurgie de la cataracte au laser femtoseconde. En chirurgie réfractive cornéenne, les mesures OCT permettent de mesurer en continu l'épaisseur du mur stromal résiduel. Le potentiel que revêt dorénavant cette technologie en mode statique devrait lui conférer un rôle de premier plan pour le bilan préopératoire et le suivi en chirurgie réfractive cornéenne et cristallinienne.

La biométrie oculaire peut être effectuée par une technique de balayage OCT (*swept source*) avec l'instrument IOLMaster 700 (Zeiss, Jéna, Allemagne). Cette approche permet de visualiser l'intégralité du chemin optique séparant la cornée de la fovéa, et de représenter avec précision la position en coupe anatomique longitudinale les principales interfaces tissulaires. Cette technologie fournit ainsi une représentation en coupe du segment antérieur, et la mesure de la distance entre l'apex cornéen et la dépression fovéale correspond à la longueur axiale de l'œil mesuré.

Plusieurs coupes sont acquises par l'instrument lors de chaque mesure, dont une, de direction horizontale, est affichée au sein du rapport établi par l'instrument IOLMaster 700. Depuis une vingtaine d'années, la chirurgie cornéenne au laser Excimer demeure la technique la plus pratiquée pour la correction des amétropies courantes, mais celle-ci ne permet pas de corriger intégralement les forts amétropes. L'état du cristallin est un élément essentiel pour orienter entre un LASIK : l'indication élective de la chirurgie de la cataracte concerne les cristallins présentant un début d'opacification mais il existe certaines "formes limites". En effet, l'étude fine en lampe à fente du segment antérieur n'est pas toujours suffisamment précise pour trancher entre cristallin "clair" et cristallin déjà opacifié, et le recours à certains examens paracliniques supplémentaires s'avère alors nécessaire.

La définition fonctionnelle de la cataracte fait généralement intervenir la notion de réduction de la meilleure acuité corrigée, mais en 2018, ce critère n'est pas suffisamment sensible et spécifique pour exclure la présence d'un trouble des milieux en cas de conservation de l'acuité visuelle. La diffusion lumineuse provoquée par des opacités cristalliniennes corticales peut entraîner une gêne visuelle majeure en conditions mésopiques pour un œil pourtant muni d'une acuité visuelle supérieure à 10/10^{e}. En définitive, alors que la chirurgie de la cataracte est avant tout justifiée par une diminution de la transparence cristallinienne provoquant une gêne visuelle significative, une indication purement réfractive préside à la chirurgie du cristallin clair.

Dans ce contexte, la mise au point d'un test objectif destiné à aider le clinicien à mieux scinder entre cristallin clair et cataracte débutante est un enjeu d'importance. L'image du cristallin en coupe axiale horizontale comporte des informations en rapport avec l'effet du tissu cristallinien sur la lumière infrarouge émise et recueillie par le biomètre. Elle recèle potentiellement des informations susceptibles de permettre de quantifier simplement la transparence du cristallin.

Nous avons exploré cette piste en étudiant de manière objective l'image en coupe fournie par le biomètre IOLmaster 700 (Zeiss, Jena, Allemagne) [1]. Après

L'Année ophtalmologique

détourage et nettoyage de celle-ci (retrait du cadre et des parties vides), une inversion des niveaux de gris a été effectuée. La valeur d'intensité de chaque pixel de l'image obtenue, comprise entre 0 et 255, a ensuite été mesurée par un logiciel conçu pour l'analyse de fichiers d'affichages numériques (***fig. 1***). La valeur moyenne des niveaux d'intensité des pixels constitutifs de l'image fournit une estimation de la densité moyenne du cristallin (ALD pour *Average Lens Density*). Plus cette valeur est élevée, plus l'opacité du cristallin est importante. Une mesure par aberrométrie en double passage (instrument HD Analyzer, Visiometrics) a été systématiquement réalisée chez les yeux étudiés afin d'obtenir leur valeur d'indice OSI (*Optical Scatter Index*). Cette valeur est proportionnelle à l'importance de la diffusion optique (*scatter*) au sein des milieux oculaires. Cependant, l'élévation de l'OSI traduit la présence d'un trouble des milieux oculaires, mais n'est pas forcément liée de manière spécifique à la présence d'une opacité du cristallin. Un examen tomographique (Pentacam, Oculus, Allemagne) a également été effectué dans notre étude, car cette technique permet d'obtenir une imagerie du cristallin (coupes Scheimpflug) et fournit des indices densitométriques établis à partir de ces images.

La densité optique moyenne du cristallin (ALD) estimée à partir des coupes OCT fournies par le biomètre IOLMaster 700 était de 71.2 +/- 15.1 unités pixel. Dans le groupe contrôle, cette moyenne était de 59.9 +/-11.2 unités pixel, alors qu'elle était de 84.4 +/-19.7 unités pixels dans le groupe cataracte. Un seuil de 82.9 unités pixel permettait de distinguer entre un cristallin clair et un début de cataracte avec une sensibilité de 73,9 % et une spécificité de 91,2 %. Il existait une corrélation significative entre notre indice et l'OSI de l'instrument HD-Analyzer, et l'indice densitométrique PNS fourni par l'instrument Pentacam (Oculus, Allemagne). Ainsi, en cas de diffusion optique élevée (OSI > 1), une élévation de ce nouvel indice densitométrique (ALD > 83) peut en confirmer l'origine cristallinienne. Cette méthode possède l'avantage de ne pas recourir à un instrument supplémentaire dédié, car les données sources nécessaires au calcul de l'ALD sont automatiquement acquises lors de la mesure destinée au calcul de la puissance de l'implant par le biomètre.

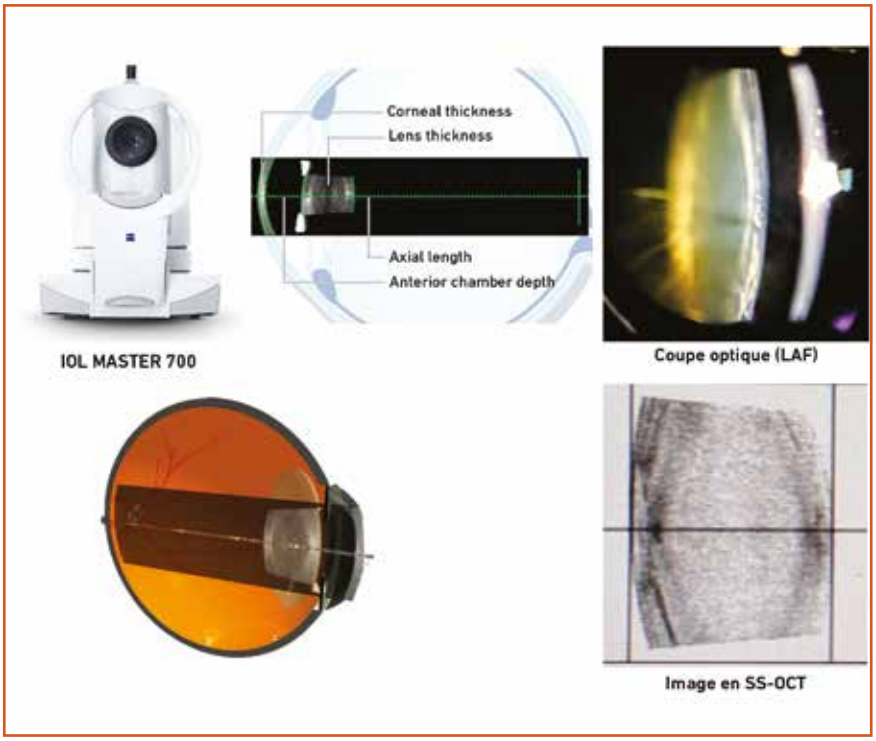


Fig. 1 : Représentation de l'image en coupe du segment antérieur par imagerie OCT *swept source* (SS OCT) obtenue grâce à l'instrument IOL Master 700.

Cette première étape s'est avérée encourageante et devra être confirmée par des études plus larges. L'analyse que nous avons effectuée sur l'image en section horizontale du cristallin peut être répétée pour les 5 autres coupes réalisées par le IOLMaster 700, à condition d'accéder à ces données qui ne sont pas affichées par défaut par le logiciel de l'instrument. Le développement d'algorithmes plus poussés peut être envisagé pour segmenter spatialement l'information recueillie, et tendre vers une l'étude spécifique de la transparence de telle ou telle portion du cristallin (ex : cortex antérieur ou postérieur, noyau, etc.).

La résolution offerte par les instruments OCT dédiés à l'imagerie du segment antérieur excède largement celle des caméras Scheimpflug utilisées pour la topographie cornéenne. Ils permettent de délinéer la couche épithéliale, de réaliser des coupes tissulaires selon des axes variés, et d'étudier la topographie antérieure et postérieure de la cornée. Ce gain en résolution augure de progrès à venir dans le diagnostic précoce du kératocône, la planification de chirurgies par addition d'implants, d'anneaux, ou encore de lenticules de tissu au sein de la cornée.

Initialement développée par la société Schwind, la photokératectomie à visée réfractive (PKR) en mode transépithélial (trans-PKR) est dorénavant proposée en option sur le laser Excimer EX500 (Wavelight). La profondeur centrale du pattern de tir destiné à l'ablation de la couche épithéliale peut être ajusté par pas de 5 microns. Nous avons étudié la contribution topographique de la couche

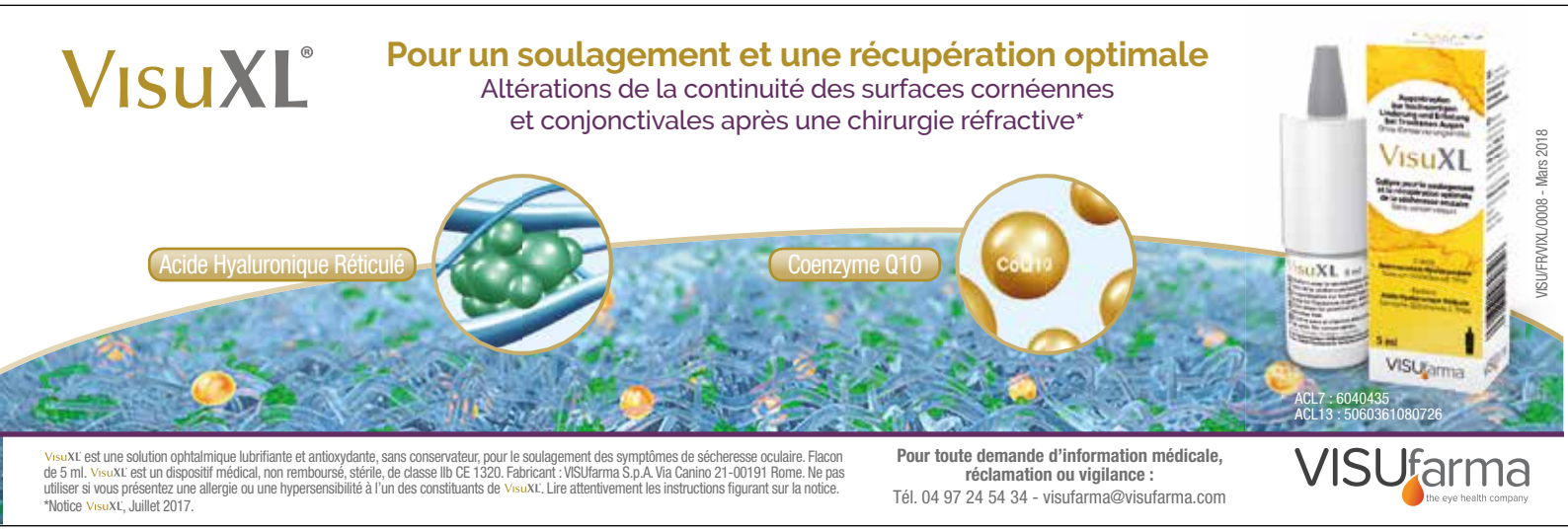
épithéliale pour les yeux myopes opérés de PKR en réalisant une mesure par topographie spéculaire de la couche de Bowman après retrait de l'épithélium, juste avant la délivrance de la photoablation [2]. En moyenne, on observait après retrait de l'épithélium une élévation d'une demi-dioptrie de la kératométrie axiale centrale, et une tendance à l'augmentation de l'astigmatisme conforme à la règle. Dans un futur proche, il deviendra possible d'envisager la délivrance d'une photoablation personnalisée guidée par la mesure des variations d'épaisseurs de la couche épithéliale après mesure par OCT.

Il y a bientôt 20 ans, les premiers aberromètres étaient introduits en pratique clinique. Ils permirent au clinicien d'étudier la qualité optique de l'œil humain et comprendre l'origine de certains symptômes visuels qui n'étaient pas corrigibles par une correction sphérocylindrique. Toutefois, il n'était pas possible de localiser avec précision le(s) tissu(s) impliqués dans la genèse des aberrations du front d'onde. Le couplage d'un instrument d'imagerie OCT à des instruments dédiés à la mesure de la qualité optique oculaire permettra d'affiner le recueil d'information et la conception de nouvelles solutions thérapeutiques personnalisées, qui tiendront compte des caractéristiques à la fois globales et locales des yeux candidats à la chirurgie réfractive au laser ou implantatoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Panthier C, Burgos J, Rouger H *et al.* New objective lens density quantification method using swept-source optical coherence tomography technology: Comparison with existing methods. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:1575-1581.
2. Salah-Mabed I, Saad A, Gatinel D. Topography of the corneal epithelium and Bowman layer in low to moderately myopic eyes. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:1190-1197.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant



L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en oculoplastique ?

A. MARTEL[1], **M. HAMEDANI** [2]
[1] Service d'Ophtalmologie, Hôpital Pasteur 2, CHU de NICE,
[2] Département d'oculoplastique, Hôpital Ophtalmique Jules Gonin, LAUSANNE.

Pour beaucoup, l'oculoplastie est une surspécialité de l'ophtalmologie peu innovante : "du fil, un porte aiguille et des ciseaux, voilà tout !". Pourtant, des progrès ont vu le jour ces dernières années tant sur le versant diagnostique que thérapeutique. Les progrès réalisés en biologie moléculaire et en génétique, matérialisés par les thérapies ciblées sont à l'aube de modifier voire révolutionner nos pratiques actuelles pour tendre vers une prise en charge de moins en moins invasive. L'objectif de cet exposé est de **présenter 8 articles qui ont marqué cette année 2017.**

Corticoïdes et cellulite orbitaire pédiatrique : et si les choses changeaient ?

Chen L, Silverman N, Wu A *et al.* Intravenous Steroids With Antibiotics on Admission for Children With Orbital Cellulitis. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2017.

En voilà un sujet controversé ! Pour beaucoup d'oculoplasticiens et de pédiatres, l'utilisation de corticoïdes au cours d'une cellulite orbitaire est proscrite en raison du risque d'immunodépression iatrogène. Pourtant, les corticoïdes ont démontré leur intérêt dans les méningites et sinusites bactériennes en réduisant la morbidité et la mortalité. De plus, deux études ont démontré l'efficacité dans les cellulites orbitaires des corticoïdes administrés par voie orale dès amélioration clinique (Pushker *et al.* 2013) ou dès régression de la CRP < 4 mg/dl (Davies *et al.*, 2015) en termes de durée d'hospitalisation et d'accélération de la récupération visuelle et clinique (chémosis, oculomotricité…).

L'objectif de cette étude était d'étudier les effets d'une corticothérapie administrée par voie intraveineuse pendant 3 jours dès l'admission des enfants à l'hôpital pour cellulite orbitaire.

Une étude prospective unicentrique non contrôlée a été réalisée entre 2010 et 2015. Tous les enfants présentant une cellulite orbitaire étaient inclus. Tous recevaient un traitement antibiotique à large spectre. Les enfants dont les parents acceptaient les stéroïdes étaient inclus dans le groupe stéroïde (n = 28 enfants, 65 %) sinon les enfants étaient inclus dans le groupe antibiotique seul (n = 15, 35 %). Étaient exclus les enfants présentant des atteintes intracrâniennes, les patients immunodéprimés, le moindre doute sur une origine fongique. Les stéroïdes étaient administrés à la dose de 0,3 mg/kg toutes les 6 heures par voie intraveineuse pendant 3 jours, et ce, dès l'admission. 5 patients (18 %) dans le groupe stéroïdes et 3 patients (20 %) dans le groupe non stéroïdes ont bénéficié d'une chirurgie de drainage d'un abcès sous périosté. Les patients du groupe stéroïde restaient moins longtemps à l'hôpital (3,8 +/- 0,2 jours) *versus* ceux du groupe non stéroïde (6,7 jours +/- 0,3 jours) (p < 0,001). Les effets secondaires des corticoïdes étaient considérés comme minimes (11 % d'hyperactivité ; 4 % d'insomnie).

Cet article confirme les conclusions des deux articles précédents qui retrouvaient une plus grande rapidité de récupération fonctionnelle et un retour à domicile plus précoce chez les enfants traités par corticoïdes dans le cadre d'une cellulite orbitaire. Le caractère non contrôlé de cette étude et le plus faible nombre de patients inclus dans le groupe antibiotique seul limitent l'interprétation des résultats. Seule une étude prospective, multicentrique, en double aveugle pourra définitivement trancher cet éternel débat sur l'intérêt des corticoïdes.

Une plaie canaliculaire doit-elle être systématiquement suturée dans les 48 premières heures ?

Chu Y-C, Wu S-Y, Tsai Y-J *et al.* Early *Versus* Late Canalicular Laceration Repair Outcomes. *Am J Ophthalmol*, 2017;182: 155-159.

Une plaie canaliculaire (***fig. 1***) a longtemps été considérée comme une urgence ophtalmologique nécessitant une réparation en urgence, dans les 6 heures. Il était en effet avancé que retrouver la portion médiale du canalicule était plus complexe passé ce délai de 6 heures. En 1973, une étude retrouvait des résultats similaires entre une réparation dans les 6 premières heures et dans les 48 premières heures. Réparer le canalicule dans les 48 heures est devenu

Fig. 1 : Plaie palpébrale inférieure droite avec section canaliculaire inférieure droite associée.

la référence. Certaines séries ont même retrouvé des résultats favorables avec une chirurgie pratiquée après 48 heures, ceci pouvant être expliqué par l'amélioration technologique (microscopes et sondes). En milieu hospitalo-universitaire, la réparation des plaies canaliculaires chez des patients polytraumatisés pose souvent le problème du *timing* optimal, l'anesthésie générale nécessaire à la suture pouvant aggraver l'état neurologique du patient. L'objectif de cette étude était d'étudier les résultats anatomiques d'une réparation canaliculaire entre deux groupes : ceux opérés avant ou après 48 h.

Il s'agit d'une étude rétrospective taïwanaise entre 2000 et 2016 portant sur 334 patients dont 301 étaient inclus dans le groupe < 48 h et 33 dans le groupe > 48 h. La réparation était pratiquée par le même oculoplasticien et consistait en un rapprochement des 2 portions canaliculaires systématiquement associée à une intubation bicanaliculonasale (*Crawford stent*) retirée après 3 mois. Le critère de jugement principal était la perméabilité de la voie lacrymale par un lavage lors du dernier *follow up*. Le délai moyen de reconstruction était d'1 jour dans le groupe < 48 h et de 5,2 jours dans le groupe > 48 h. Les groupes étaient comparables en termes de distance entre la plaie et le point lacrymal (facteur pronostic majeur). En revanche, le canalicule supérieur était plus souvent atteint dans le groupe < 48 h (le canalicule supérieur était souvent plus compliqué à réparer que l'inférieur). Le succès anatomique (92,4 % *vs* 90,9 %, p = 0,42) et la durée opératoire (62 *vs* 66,3 min, p = 0,57) étaient identiques entre les groupes < 48 h et > 48 h respectivement. Une analyse en sous-groupe tendait à montrer que le taux de succès diminuait à partir de 5 jours (83 % de succès) avec une augmentation en parallèle de la durée opératoire (72 min) en rapport avec une plus grande difficulté à localiser l'extrémité médiale du canalicule sectionné.

En conclusion, une réparation canaliculaire est envisageable même 48 h après le traumatisme initial, particulièrement chez des patients polytraumatisés. Ce délai ne devrait pas dépasser 5 jours.

Que faut-il vérifier avant une suspension frontale pour un syndrome de blépharophimosis ?

Duarte AF, Akaishi PMS, de Molfetta GA *et al.* Lacrimal Gland Involvement in Blepharophimosis-Ptosis-Epicanthus Inversus Syndrome. *Ophthalmology*, 2017;124:399-406.

Le syndrome de blépharophimosis-ptosis-épicanthus (BPES pour les anglo-saxons) associe souvent un ptosis sévère avec force du releveur faible (< 4 mm), un épicanthus inversus et un télécanthus (***fig. 2***).

L'origine autosomique dominante en rapport avec une mutation du gène FOXL2 situé sur le chromosome 3 a été mise en évidence en 2001. Plus d'une centaine de mutations ont été identifiées. Deux formes ont été décrites, dont l'une est associée à une insuffisance ovarienne. La prise en charge consiste généralement en une correction chirurgicale de l'épicanthus dans un premier temps, suivie d'une suspension frontale (ou une résection maximale du releveur) dans un second temps. L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence d'une agénésie ou hypoplasie de la glande lacrymale principale mesurée sur un scanner orbitaire chez les patients atteints de syndrome de blépharophimosis et de rechercher une éventuelle association génotype-phénotype.

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique associant 3 centres brésiliens et 1 centre portugais ayant inclus 21 patients âgés de 2 à 35 ans. Parmi eux, 70 % avaient déjà bénéficié d'une correction chirurgicale. Étaient analysés la rivière lacrymale, le test de Schirmer I, l'état de la surface cornéenne, le volume des glandes lacrymales évalué sur scanner orbitaire par 2 radiologues expérimentés (évalué par rapport à un groupe témoin) et un *screening* génétique.

50 % des patients environ présentaient des signes de sécheresse quantitative (KPS, Schirmer et rivière lacrymale diminués). Parmi eux, 90 % (n = 11 patients sur 21) présentaient une agénésie de la glande lacrymale principale sur le scanner (dont 80 % environ bilatéralement) et 10 % une hypoplasie de cette dernière. 80 % des patients présentant une agénésie de la glande lacrymale présentaient une sécheresse quantitative (des tissus

Fig. 2 : Syndrome de blépharophimosis associant épicanthus + ptosis bilatéral.

L'Année ophtalmologique

lacrymaux ectopiques ou une visualisation imparfaite de la glande lacrymale sur le scanner pouvant expliquer les 20 % restants), ce chiffre était variable en cas d'hypoplasie et nul en cas de glande lacrymale de volume normal. L'étude génétique retrouvait une association entre certaines mutations (6 mutations) et le développement d'une agénésie ou hypoplasie de la glande lacrymale, en faveur d'une association génotype/phénotype.

Cette étude conclut qu'environ la moitié des patients atteints de syndrome de blépharophimosis présentent une anomalie morphologique de la glande lacrymale à l'origine d'une sécheresse quantitative dont l'origine serait génétique. Si une suspension frontale est envisagée, un scanner orbitaire peut être utile notamment chez les patients difficilement examinables, *a fortiori* si des signes de sécheresse sont retrouvés à l'examen. L'irradiation du scanner doit être prise en considération chez les enfants. Logiquement, une agénésie semble plus associée à une sécheresse quantitative qu'une "simple" hypoplasie. Des cas isolés d'alacrymie ont été décrits dans la littérature en l'absence d'anomalie morphologique de la glande lacrymale : cela laisse penser qu'une mutation du gène FOXL2 pourrait influencer à la fois la morphologie et la fonction de la glande lacrymale.

Oculoplastie et thérapies ciblées : que retenir en 2017 ?

ALLEN RC. Molecularly targeted agents in oculoplastic surgery. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017;28:485-492.

Cet article est une revue réalisée par RC Allen, oculoplasticien au Cancer Center de Houston au Texas, États-Unis. L'objectif était de faire un état des lieux en 2017 sur les thérapies ciblées auxquelles sont ou seront confrontés les oculoplasticiens en dichotomisant leur usage pour des pathologies orbito-palpébro-lacrymales et les effets secondaires des thérapies ciblées prescrites pour d'autres pathologies ayant une répercussion sur l'orbite, les paupières et/ou les voies lacrymales.

En préambule, il est rappelé que les thérapies ciblées comprennent deux classes thérapeutiques :
– les anticorps monoclonaux se terminant par le suffixe "-mab" (*Monoclonal Anti Body*) ;
– et les petites molécules inhibitrices (*small molecule inhibitor*) se terminant par le suffixe "-ib" (*InhiBitor*).

Il est également expliqué que le mode de production de la molécule synthétisée et la cible thérapeutique sont indiquées dans le nom du produit (***tableau I***). Lançons-nous dans la "traduction" du bevacizumab : ci = cible la circulation sanguine (le VEGF en l'occurrence), zu = anticorps humanisé, mab = anticorps monoclonal.

>>> Thérapies ciblées prescrites pour des pathologies orbito-palpébro-lacrymales

1. En oncologie (*tableau II*)

L'utilisation du rituximab (anti CD20) dans la prise en charge des lymphomes systémiques avec ou sans atteinte des annexes est bien codifiée.

Dans le carcinome épidermoïde, l'EGFR (*Epithelial Growth Factor Receptor*) peut être surexprimé. Dans certains cas, l'utilisation d'inhibiteurs de l'EGFR a permis de sursoir à une exentération orbitaire.

Dans le carcinome basocellulaire, la perte d'un anti-oncogène (PATCH 1) peut conduire à une hyperactivation de la voie des hedgehog *via* un médiateur (SMO). Les anti-SMO (vesmodegib) se sont avérés efficaces dans les carcinomes basocellulaires étendus

Classe thérapeutique	Suffixe terminal	Synthèse	Cible thérapeutique
Anticorps monoclonal	– mab	– ximab : chimérique – zumab : humanisé – mumab : origine humaine	– ci : circulation sanguine – li : système immunitaire – t : tumeur
Petites molécule inhibitrice	– ib		– tinib : tyrosine kinase – zomib : protéasome – ciclib : kinase cycline dépendante – parib : polymérase

Tableau I : Terminologie des thérapies ciblées.

Indication oncologique	Cibles thérapeutiques	DCI (liste non exhaustive)
Carcinome épidermoïde	EGFR	Cetuximab, panitumumab, gefitinib, erlotinib
Carcinome basocellulaire	SMO	Vismodegib
Mélanome cutané	BRAF MEK PDL1 (immunothérapie) CTLA4 (immunothérapie)	Vermurafenib Trametinib Nivolumab Ipililumab
Lymphome systémique	CD20	Rituximab

Tableau II : Résumé des principales thérapies ciblées en cancérologie orbito-palpébrale. DCI = Dénomination Commune Internationale.

à l'orbite permettant de sursoir à une exentération ou dans le cadre d'un syndrome de Gorlin (carcinomes basocellulaires multifocaux d'origine génétique). Des cas de carcinomes épidermoïdes *in situ* induits ont cependant été rapportés. La résistance au traitement pourrait concerner 1 patient sur 5. La quasi-totalité des patients présenteront des effets secondaires gênants (crampes musculaires, fatigue, dysgueusie, nausée, alopécie) pouvant limiter leur utilisation.

Dans le mélanome cutané métastatique, la découverte et le ciblage des mutations de BRAF (40 à 60 % des cas) et de RAS (15 à 20 %) (voie des MAP kinases) a considérablement amélioré le pronostic des patients, si bien qu'une bithérapie anti BRAF et anti-MEK est devenu la référence en France dans le mélanome cutané métastatique. Le pronostic demeure réservé en raison des résistances quasi systématiques au bout de 2 ou 3 ans. La stimulation du système immunitaire à visée anti-tumorale (immunothérapie) constitue une autre voie d'abord prometteuse, notamment en l'absence de mutation de BRAF.

À la différence du mélanome choroïdien, la génétique du mélanome conjonctival se rapproche de celle du mélanome cutané. En ce sens, les thérapies ciblées utilisées dans le mélanome cutané métastatique pourraient améliorer le pronostic du mélanome conjonctival étendu à l'orbite (et sursoir à une exentération) ou aux ganglions/viscères.

Les anti-VEGF (bevacizumab notamment) ont parfois été utilisés dans la prise en charge de certaines pathologies vasculaires orbitaires et palpébrales : hémangiome caverneux, hémangiome capillaire. Cette utilisation est tout à fait marginale.

Des thérapies ciblées dans le cadre des carcinomes épithéliaux de la glande lacrymale sont également en cours d'investigation.

2. Pathologies inflammatoires

La principale révolution, amorcée par Perez-Moreiras en 2014, réside dans l'utilisation des anti-récepteur à l'IL 6 (tocilizumab) dans l'orbitopathie dysthyroïdienne inflammatoire (score d'activité ≥ 3) en cas de résistance aux bolus de corticoïdes. Des études multicentriques sont actuellement en cours. Les anti CD20 (rituximab) dans cette indication sont controversés depuis les conclusions divergentes de deux études prospectives. Les anti-TNFα et les inhibiteurs du récepteur à l'IGF 1 ont également démontré des résultats encourageants.

Dans certaines orbitopathies inflammatoires (maladie à IgG4, granulomatose avec polyangéite, idiopathiques), le rituximab (anti CD20) et certains anti-TNFα se sont avérés particulièrement efficaces.

>>> Effets secondaires orbito-palpébro-lacrymaux des thérapies ciblées

Ils sont résumés dans le ***tableau III***.

Lésion retrouvée au niveau orbito-palpebro-lacrymale	Thérapie ciblée incriminée (non exhaustif)	Indication prescription (non exhaustif)
Kératoacanthome, carcinome épidermoïde palpébral	Anti-BRAF : vermurafenib	Mélanome cutané métastatique
Trichiasis, trichomégalie (*fig. 3*), poliose, syndrome sec et kératites	Inhibiteurs EGFR	Cancer poumon non à petites cellules, glioblastome (ABT)
Chalazions	Inhibiteur du protéasome : bortezomib	Myélome Lymphome du manteau
Œdèmes palpébraux (*fig. 4*) Xanthelasma	Inhibiteur bcr-abl : imatinib, nilotinib	Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)
Retard de cicatrisation	Anti-VEGF : sunitinib	Cancer du rein, tumeurs stromales digestives.
Orbitopathie inflammatoire diffuse	Immunothérapie : ipilimumab	Multiples cancers dont le mélanome cutané métastatique
Orbitopathie dysthyroïdienne	Anti CD 52 (alemtuzumab)	Sclérose en plaques
Molluscum contagiosum	Anti-TNFα (infliximab)	Pathologies inflammatoires

Tableau III : Résumé des principaux effets secondaires orbito-palpébraux retrouvés avec l'utilisation de certaines thérapies ciblées.

Fig. 3 : Trichomégalie bilatérale chez une patiente traitée par anti-EGFR.

Fig. 4 : Œdème palpébral supérieur bilatéral infiltré à la palpation en rapport avec un traitement par imatinib pour une leucémie myéloïde chronique (LMC).

L'Année ophtalmologique

L'engouement pour les thérapies ciblées est grand. Leur caractère ciblé en fait un traitement de choix en cancérologie aux dépens des traditionnelles chimiothérapies. Cependant, trois incertitudes peuvent être soulevées :
– les effets secondaires de ces traitements à moyen/long terme ;
– la durée optimale du traitement ;
– le prix de ces nouvelles thérapies.

Antibioprophylaxie périopératoire et énucléation/éviscération : quel rationnel ?

Pariseau B, Fox B, Dutton J. Prophylactic Antibiotics for Enucleation and Evisceration: A Retrospective Study and Systematic Literature Review. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2017.

Les résistances bactériennes aux antibiotiques explosent, notamment aux États-Unis. Si les antibiothérapies font de plus en plus l'objet de recommandations, peu de données sont disponibles sur l'antibioprophylaxie périopératoire. En oculoplastie spécifiquement, aucune recommandation n'est disponible et l'antibioprophylaxie est souvent affaire de préférences. Pour beaucoup de chirurgiens, la pose d'un matériel étranger (implant intraorbitaire) justifie à elle seule la prescription d'une antibioprophylaxie, à l'instar de la céfuroxime dans la chirurgie de la cataracte.

Cette étude rétrospective unicentrique sur une période de 16 ans avait pour but de comparer le taux d'infection du site opératoire (défini comme une infection survenant dans le mois suivant l'opération) chez des patients éviscérés ou énuclées ayant bénéficié d'une antibioprophylaxie (n = 70, 14,6 %) *versus* ceux n'ayant pas reçu d'antibioprophylaxie (n = 411, 85,4 %) puis de procéder à une revue de la littérature afin de dégager des recommandations pratiques pour les oculoplasticiens.

Dans cet article, le terme "antibioprophylaxie périopératoire" correspond à une administration d'antibiotiques IV durant l'opération ou dans l'heure précédant l'incision. Dans la majorité des cas, la céfazoline, une céphalosporine de 1re génération, était injectée dans ce but. Plus de 99 % des patients ont bénéficié de la pose d'un implant intraorbitaire, ces derniers n'étant pas rincés dans des solutions antibiotiques avant insertion. Une pommade antibiotique était systématiquement prescrite en postopératoire à tous les patients pour une durée de 15 jours. La majorité des patients ayant bénéficié d'une antibioprophylaxie périopératoire (n = 70, 14,6 %) avaient présenté une endophtalmie (19 %) ou une plaie du globe (65 %).

Le taux d'infection du site opératoire était de 1,4 % (1 patient sur 70) dans le groupe antibioprophylaxie *versus* 0,98 % (4 patients sur 411) dans le groupe sans antibioprophylaxie. Ces données sont conformes à celles de la littérature qui retrouve des taux d'infections post amputation oculaire oscillant entre 0 % et 9 %. Les données de la littérature sont éparses concernant l'antibioprophylaxie ce qui limite l'interprétation des résultats.

Les conclusions des auteurs sont les suivantes (pour une amputation oculaire avec pose d'implant) :
– dans tous les cas, les patients doivent effectuer une douche antiseptique la veille de l'opération, une désinfection bétadinée (chlorhexidine par défaut) de la peau et des culs de sacs conjonctivaux doit être réalisée en début d'intervention et un contrôle glycémique et thermique stricts doivent être obtenus pendant l'intervention ;
– une antibioprophylaxie n'est pas nécessaire en cas d'amputation oculaire chez les patients ne présentant aucun facteur de risque ;
– si un facteur de risque est identifié (diabète, médicament immunosuppresseur, dénutrition, obésité, âges extrêmes, traumatisme, corps étranger), alors une unique injection d'antibiotique IV pendant l'intervention ou dans l'heure précédant l'incision semble justifiée. La cefazoline (céphalosporine de 1re génération, 2 g) est généralement prescrite. En cas d'allergie, la clindamycine (900 mg) est une alternative. Si le patient est porteur d'un staphylocoque résistant à la méticilline, la vancomycine est l'antibiotique de choix débutée dans les 2 heures précédant l'incision cutanée ;
– il n'existe aucun consensus concernant la prescription de pommades antibiotiques en postopératoire. Les rares études réalisées sur le sujet constataient soit un intérêt nul, soit un risque de sélection de bactéries résistantes.

Défects canthaux internes : laissez faire ou non ?

Shafi F, Rathore D, Johnson A *et al.* Medial canthal defects following tumour excision: To reconstruct or not to reconstruct? *Orbit Amst Neth*, 2017;36:64-68.

Plusieurs solutions s'offrent au chirurgien confronté à un défect canthal interne post résection tumorale (***fig. 5***) : la fermeture directe, l'utilisation de lambeaux ou de greffes (ou une combinaison des 2) et la technique du "laissez-faire" qui consiste à laisser le defect cicatriser par granulation spontanée.

La technique du laissez-faire n'est souvent réservée qu'aux defects de faible taille (< 1 cm) avec un risque supposé accru de bride épicanthale. Cette étude rétrospective sur 10 ans unicentrique avait pour but de comparer les résultats esthétiques et fonctionnels de 2 tech-

Fig. 5 : Defect canthal interne post résection tumorale.

niques de reconstruction des defects canthaux internes post résection tumorale : le laissez-faire (groupe 1) *versus* la greffe de peau totale (groupe 2).

Tous les patients bénéficiaient d'une résection chirurgicale canthale interne avec marge macroscopique de 3 mm. Dans le groupe "laissez faire", un pansement alginate biodégradable et résorbable (SORBSAN) était suturé dans le defect en orientant les sutures vers des lignes de relaxation cutanée afin de guider au mieux la cicatrisation. Une pommade antibiotique était appliquée localement 3 fois par jour et les sutures retirées à 1 ou 2 semaines. Dans le groupe greffe de peau totale, un greffon était prélevé principalement au niveau sus-claviculaire (66 %) avant d'être affiné puis suturé sur le defect. Aucun bourdonnet n'était positionné mais un pansement compressif laissé en place 4 ou 5 jours. La décision de répartir les patients dans un groupe ou l'autre reposait sur le choix éclairé des patients eux-mêmes.

68 patients étaient inclus, 36 dans le groupe "laissez faire" (groupe 1) *versus* 32 dans le groupe greffe de peau totale (groupe 2). Les groupes étaient comparables en termes d'âge, de sexe, de suivi moyen (32.6 mois) et de taille du defect cutané (157 mm^2 *versus* 95 mm^2 dans le groupe 1 et 2 respectivement). Le carcinome basocellulaire était la principale tumeur retrouvée (93 %). Les résultats fonctionnels étaient favorables chez tous les patients. Les résultats cosmétiques étaient favorables dans 92 % et 69 % des cas dans le groupe 1 et 2 respectivement. Des complications cicatricielles (trouble de la pigmentation, bride épicanthale) étaient retrouvées chez 8 % et 31 % des patients des groupes 1 et 2 respectivement ($p = 0,016$). L'épithélialisation complète était obtenue en 1 mois dans le groupe "laissez faire".

Au total, la technique du laissez-faire constitue une technique chirurgicale fiable dans la reconstruction des defects canthaux internes. Elle permet une diminution de la durée et de la morbidité opératoires avec des résultats similaires aux autres techniques (voire moins de complications cicatricielles comparativement à la greffe de peau totale) au prix d'une épithélialisation plus longue nécessitant plus de consultations post opératoires. Des résultats favorables ont été obtenus avec cette technique même dans la gestion de defects de grande taille (jusqu'à 25 x 10 mm, 157 mm^2 en moyenne dans le groupe "laissez faire").

Exentération : et si les bovins venaient à notre secours ?

Ozgonul C, Diniz Grisolia AB, Demirci H. The Use of Integra® Dermal Regeneration Template for the Orbital Exenteration Socket : A Novel Technique. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2017.

La reconstruction des cavités d'exentération non conservatrices des paupières constitue un challenge. Schématiquement, la reconstruction peut être réalisée par :
– simple granulation de la cavité ;
– ou lambeaux régionaux (fascia temporalis, muscle temporal, muscle frontal) ou libres (grand dorsal) doublés d'une greffe de peau fine ou totale ;
– ou greffe de peau fine isolée.

Toutes ces techniques ont des avantages et des inconvénients exposés dans le ***tableau IV***. La réhabilitation cosmétique est réalisée par la confection d'une épithèse dont la rétention est idéalement assurée par des implants intra osseux. Globalement, une cavité orbitaire concave (creuse) comme dans la granulation spontanée permettra une meilleure rétention de l'épithèse.

L'objectif de cet article était de présenter l'utilisation de l'INTEGRA dans la reconstruction des cavités exentérées laissées en granulation spontanée.

L'INTEGRA est une bicouche acellulaire composée d'une couche de derme acellulaire provenant de bovins, mélangée à des glycosaminoglycanes et d'une couche de silicone faisant office d'épiderme. L'INTEGRA est couramment utilisé par nos confrères plasticiens dans la prise en charge des brûlés notamment.

Il s'agissait d'une étude rétrospective sur 5 patients. À la fin de l'exentération, les auteurs suturaient la matrice d'INTEGRA à la peau péri-orbitaire afin de combler l'ensemble de la cavité. La cavité était ensuite comblée par un pansement hydraté 3 fois par jour. Une fois la régénération du derme du patient obtenue, généralement vers la 3e ou 4e semaine, la couche de silicone est retirée en consultation et la cavité laissée à l'air libre pour permettre une épithélialisation.

Technique de reconstruction	Avantages	Inconvénients
Granulation spontanée	– Chirurgie rapide – Pas de second site opératoire – Concavité de la cavité (épihèse) – Surveillance carcinologique aisée	– Soins de pansement contraignants – Retard de cicatrisation – Fistule ethmoïdale fréquente
Lambeaux + greffes cutanées	Réhabilitation plus rapide	– Morbidité et durée opératoire accrues – Surveillance carcinologique plus difficile – Convexité cavité (épithèse) – Creux temporal (lambeau temporal)

Tableau IV : Avantages et inconvénients des différentes techniques de reconstruction de la cavité d'exentération.

L'Année ophtalmologique

La granulation était obtenue chez tous les patients en 3 à 4 semaines et l'épithélialisation en 6 à 8 semaines permettant un équipement par épithèse chez tous les patients 5 à 8 semaines suivant l'opération. Avec un suivi moyen de 20 mois, aucune complication à type d'infection, nécrose ou granulome pyogénique n'était constatée.

L'utilisation de l'INTEGRA est prometteuse. Elle permet de s'affranchir des complications rencontrées avec les lambeaux. Elle permet une cicatrisation plus rapide que celle obtenue avec une épithélialisation spontanée de la cavité avec des soins de pansement simplifiés (pas de 1er pansement sous anesthésie générale, pas de changement de pansement tous les 3 jours). Deux écueils sont cependant soulignés : le prix du dispositif, ce dernier étant à mettre en balance avec le caractère ambulatoire du geste (tous les patients de l'étude étaient sortant le jour même !!) et son devenir sur des cavités radiothérapées.

Cancers épithéliaux de la glande lacrymale : quoi de neuf en 2017 ?

Andreasen S, Esmaeli B, Holstein SL von *et al*. An Update on Tumors of the Lacrimal Gland. *Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa*, 2017;6:159-172.

Il s'agit d'une *review* concernant notamment les tumeurs épithéliales de la glande lacrymale. Les cancers épithéliaux de la glande lacrymale sont des tumeurs agressives en rapport avec leur propension à l'invasion péri nerveuse avec plus 50 % de décès. D'un point de vue histologique, le carcinome adénoïde kystique (CAK) est la tumeur la plus fréquente (60 %) suivie de l'adénocarcinome pléomorphe (20 %) et de l'adénocarcinome (10 %). Le principal facteur pronostic retrouvé dans la littérature est la taille de la tumeur (Stade ≥ T3 de la 6e classification AJCC : tumeur 2,5-5 cm de grand axe).

Historiquement, le traitement de référence associait l'exentération orbitaire suivie d'une radiothérapie conventionnelle. Le rationnel de l'exentération était l'absence d'encapsulation de la tumeur et la dissémination fréquente de cette dernière au niveau des tissus mous orbitaires. Cependant, l'exenteration orbitaire n'a jamais fait la preuve d'une amélioration de la survie globale. C'est pourquoi des thérapies plus conservatrices ont émergé : les "*eye sparing surgeries*", notamment pour les tumeurs de faible taille (< 2,5 cm). Schématiquement, concernant la chirurgie conservatrice, nous pouvons retenir :

1. Période préopératoire (après biopsie de la tumeur, mais avant chirurgie plus lourde)

Des protocoles de chimiothérapie néoadjuvants (préopératoire) intra-artérielle (cisplatine) ont été décrits avec des résultats satisfaisants notamment en cas d'artère lacrymale saine. Des chimiothérapies néoadjuvantes plus classiques et moins invasives administrées par voie veineuse pourraient conduire à une réduction du volume tumoral, facilitant l'exérèse la plus complète possible de la tumeur. À ce jour, il n'existe aucun consensus international.

2. Période opératoire

Au niveau chirurgical, une chirurgie d'exérèse en bloc de la tumeur par orbitotomie latérale est réalisée avec ou sans dépose osseuse sans recours à une exentération.

3. Période postopératoire

La radiothérapie est systématique compte tenu de la fréquente dissémination nerveuse (jusqu'à 75 % des cas) aussi bien en cas d'exentération que de chirurgie conservatrice. À la traditionnelle radiothérapie par photons limitée par ses effets secondaires sur le globe oculaire et le parenchyme cérébral, succèdent désormais des protocoles plus ciblés reposant sur la protonthérapie (60 Gy) ou les neutrons. Des protocoles de chimiothérapie postopératoire sont également possibles.

Enfin, des analyses génétiques réalisées sur des carcinomes adénoïdes kystiques ont incriminé le proto-oncogène MYB dans la genèse des carcinomes adénoïdes kystiques. Le proto-oncogène MYB provoquerait l'activation de la voie des MAP kinases (activations de RAS dans près de 50 % des cancers épithéliaux de la glande lacrymale) ouvrant la voie des thérapies ciblées (anti RAS, anti RAF, anti MEK). Une hyperexpression de la protéine Her-2 a également été constatée dans le carcinome ductal de la glande lacrymale et des thérapies ciblées anti Her-2 ont retrouvé des résultats encourageants.

Au total, de nombreux protocoles "conservateurs sont envisageables principalement en cas de tumeur < 5 cm. Dans l'ensemble, il s'agit d'études de faible effectif rendant impossible tout consensus. Des études prospectives comparatives multicentriques sont indispensables. L'exentération ne doit cependant pas être délaissée, elle demeure le traitement de première intention en cas de tumeurs de grande taille.

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

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

☐ oui, je m'abonne à ***Réalités Ophtalmologiques***

Médecin : ☐ **1 an : 60 €** ☐ **2 ans : 95 €**

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

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

Bulletin à retourner à :
Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Ville/Code postal : .....

E-mail : .....

Règlement

☐ **Par chèque** (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ **Par carte bancaire n°** |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : |_|_|_| Cryptogramme : |_|_|_|

Signature :

MARQUER LE DÉPART
GARDER LE CONTRÔLE

DMLA | OMD | OVR | NVCm

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

EYLEA®

(aflibercept 40 mg/ml, solution injectable)

DMLA Indiqué en **1ère intention** dans le traitement chez l'adulte de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.[1,2] *Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

OMD Indiqué en **1ère intention** dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. [1,3] *Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

OVR Indiqué en **1ère intention** dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). [1,4,5] Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écarter 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.[4, 5] *Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

NVCm Indiqué en **1ère intention** dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique.[1,6] *Il n'existe pas de données chez les patients ayant une forme extrafovéolaire. Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

Mentions légales disponibles sur la base de données des médicaments http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr et sur le site de BayerHealthCare (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 18 mars 2015. 4. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 11 juin 2014. 5. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 6 janvier 2016. 6. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 20 juillet 2016.

28108 - 0917 - Visa n° 16/09/68795701/PM/002 - L.FR.MKT.09.2016.2031 - Bayer HealthCare SAS - SAS au capital de 47 857 291,14 € - RCS Lille Métropole 706 580 149.