

# réalités

# n° 261

## OPHTALMOLOGIQUES

L'ANNÉE  
OPHTALMOLOGIQUE  
QUOI DE NEUF  
EN 2018 ?



SÉCHERESSE OCULAIRE MODÉRÉE À SÉVÈRE



Existe en flacon de 15 ml  
et en boîte de 30 UD

NOUVEAU

# NEOVIS<sup>®</sup> TÔTAL

## LARME ABSOLUE

1<sup>ère</sup> émulsion lacry-mimétique anti-oxydante\* sans conservateur ni tensio-actif

DM classe IIb - CE0459. Fabricant : Horus Pharma. Voir notice pour plus d'informations.

Conditions de prise en charge : prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique. L'utilisation de l'émulsion Neovis Total n'est pas indiquée chez les porteurs de lentilles de contact dans le cadre du remboursement.

\* Guerin C. *et al.* Osmoprotective, antioxidant and antiapoptotic effect of four eye lubricants assessed through hyperosmolar stress induction on corneal epithelial cells. Poster 3835 - C0062

 **Horus**  
PHARMA

P/NVI-006-11/18

## Brèves

### Bien vieillir, continuer à opérer ?

CAMPBELL RJ, EL-DEFRAWY SR, GILL SS *et al.* Association of cataract surgical outcomes with late surgeon career stages: a population-based cohort study. *JAMA Ophthalmol*, 2019;137:58-64.

**A** l'heure où les performances des médecins sont mises en concurrence avec celles de l'intelligence artificielle, il est intéressant de disposer d'une analyse de la progression de notre (éventuelle) habileté chirurgicale en fonction de l'âge, tout au moins concernant la chirurgie de la cataracte.

Les études évaluant les fonctions neurophysiologiques montrent une détérioration progressive globale des performances chez les personnes âgées [1, 2]. Cette altération peut bien sûr concerner la qualité gestuelle des chirurgiens mais, à l'inverse, l'expérience d'un opérateur est aussi souvent présentée comme un gage de qualité. Nous avons tous progressé le long d'une courbe d'apprentissage. Les auteurs de cet article ont évalué l'incidence des complications chirurgicales de la chirurgie de la cataracte en fonction de l'âge des opérateurs.

La chirurgie de la cataracte est l'intervention réalisée le plus couramment (en dehors des injections intravitréennes). Elle correspond à un acte relativement technique qui fait intervenir la dextérité du chirurgien. La plupart des actes sont réalisés en ambulatoire, ce qui exclut les soins postopératoires qui pourraient être un facteur statistique confondant dans l'analyse des complications. Enfin, les complications sont très "standard" et ont souvent été utilisées dans les programmes d'analyse de qualité des soins [3, 4].

L'étude reprend les dossiers de 499 650 cataractes opérées entre janvier 2009 et décembre 2013 en Ontario au Canada. Quatre complications ont été analysées : les ruptures de la capsule postérieure, les chutes de fragment de cristallin dans le vitré, les endophtalmies présumées et les décollements de rétine. Sur 416 502 participants, 244 670 (58,7 %) étaient des femmes. La répartition par tranches d'âge était la suivante : 21,7 % étaient âgés de 66 à 70 ans, 26,8 % étaient âgés de 71 à 75 ans, 21,8 % étaient âgés de 76 à 80 ans et enfin 29,7 % étaient âgés de 81 ans ou plus ! Les chirurgiens en fin de carrière ont réalisé 143 108 des 499 650 opérations de la cataracte (28,6 %) au cours de la période d'étude.

Dans cette étude, la dernière étape de la carrière du chirurgien n'est pas apparue comme associée à un risque accru d'effets indésirables chirurgicaux (odds ratio [OR] vs mi-carrière : 1,06 ; IC 95 % : 0,85-1,32), même lorsque le volume des actes était pris en compte. À l'échelon individuel, l'âge de l'opérateur pouvait être associé à une augmentation du risque de chute de fragment de cristallin (OR : 2,30 ; IC 95 % : 1,50-3,54) et d'endophtalmie présumée (OR : 1,41 ; IC 95 % : 1,01-1,98), mais ces chiffres correspondaient à de petites différences de risque

absolu de 0,11 % (IC 95 % : 0,085 % à 0,30 %) et de 0,045 % (IC 95 % : 0,028 % à 0,063 %) respectivement pour les chutes de fragments de cristallin et pour les endophtalmies présumées.

Cette étude montre donc que les ophtalmologistes en fin de carrière avaient réalisé une proportion importante des opérations de la cataracte avec un faible taux d'effets indésirables chirurgicaux.

### BIBLIOGRAPHIE

1. MANI TM, BEDWELL JS, MILLER LS. Age-related decrements in performance on a brief continuous performance test. *Arch Clin Neuropsychol*, 2005;20:575-586.
2. BOOM-SAAD Z, LANGENECKER SA, BIELIAUSKAS LA *et al.* Surgeons outperform normative controls on neuropsychologic tests, but age-related decay of skills persists. *Am J Surg*, 2008;195:205-209.
3. BELL CM, HATCH WV, FISCHER HD *et al.* Association between tamsulosin and serious ophthalmic adverse events in older men following cataract surgery. *JAMA*, 2009;301:1991-1996.
4. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care Cataract Surgery Quality-Based Procedure Expert Group. Quality-based procedures clinical handbook for cataract day surgery. [www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/ecfa/docs/qbp\\_cataract.pdf](http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/ecfa/docs/qbp_cataract.pdf). Consulté en mars 2019.

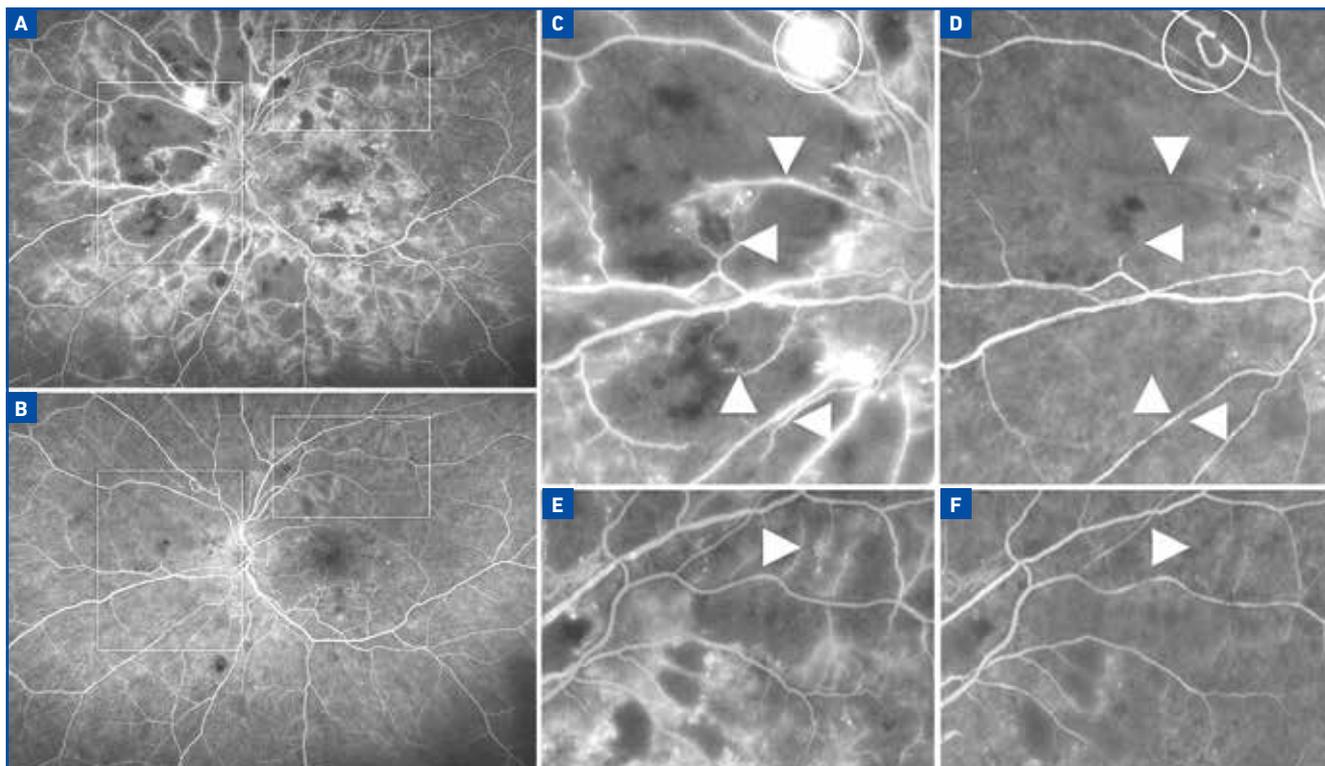
### Diabète : ischémie vs non-perfusion

BONNIN S, DUPAS B, LAVIA C *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor therapy can improve diabetic retinopathy score without change in retinal perfusion. *Retina*, 2019;39:426-434.

**L'**intérêt des anti-VEGF pour traiter la rétinopathie périphérique a d'abord été remarqué lors du traitement des patients présentant un œdème maculaire. En effet, l'administration d'anti-VEGF diminue le score de sévérité (DRSS ou *diabetic retinopathy severity scale*) de la rétinopathie périphérique. Ce score est établi sur la base de clichés couleurs.

Deux essais randomisés ont récemment montré la non-infériorité des injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF par rapport à la photocoagulation panrétinienne (PPR), qui est le traitement de référence actuel [1]. Les anti-VEGF peuvent même apparaître comme plus efficaces que la PPR pour certaines lésions [2]. Certains auteurs ont estimé que la réduction des signes d'ischémie observée chez les patients diabétiques après anti-VEGF devrait être accompagnée d'une amélioration de la perfusion [1]. Pourtant, il semble que la disparition des signes d'ischémie ou des néovaisseaux rétinien ne soit pas associée à une diminution de l'étendue des zones de non-perfusion, même lors de l'analyse des clichés d'angiographie à la fluorescéine sur les appareils grand champ.

## Brèves



**Fig. 1** : Rétinopathie proliférative : examen initial (**A, C, E**) et après 3 IVT mensuelles d'anti-VEGF (**B, D, F**). On note la régression des néovaisseaux rétiens mais la persistance de signes de non-perfusion. **C et D** : au niveau de la partie nasale du pôle postérieur, on note la régression des néovaisseaux (**cercle**) et l'occlusion de 4 segments de petits vaisseaux rétiens (**têtes de flèches**), sans reprise de la perfusion rétinienne. On remarquera l'absence de modification notable de l'intensité de la fluorescence de fond choroïdienne. **E et F** : au niveau de la partie supérieure du pôle postérieur, on observe l'occlusion d'un segment vasculaire rétinien de petit calibre (**tête de flèche**). **F** : on remarque la diminution des diffusions du colorant à partir des capillaires mais l'absence de reperfusion (d'après Bonnin S *et al. Retina*, 2019;39:426-434).

Les auteurs de cette étude rétrospective réalisée à l'hôpital Lariboisière sur 18 yeux de 14 diabétiques montrent que la corrélation entre les signes de rétinopathie diabétique et l'étendue des territoires de non-perfusion n'est probablement plus valide après traitement par anti-VEGF, ce qui rend difficile l'évaluation ultérieure du degré d'ischémie. Chez des patients traités par IVT mensuelles d'anti-VEGF pour un œdème maculaire lié au diabète, les auteurs montrent en effet que le nombre des hémorragies périphériques, le nombre des microanévrismes de même que les éventuels néovaisseaux rétiens diminuent. Malgré ces éléments favorables observés sur des clichés couleurs du pôle postérieur ou de la périphérie, aucune amélioration de la perfusion rétinienne n'est observée en angiographie à la fluorescéine (**fig. 1**). L'absence de reperfusion traduit le risque d'une reprise de la rétinopathie à l'arrêt des anti-VEGF.

L'intérêt de cette étude est donc de montrer que le score DRSS ne traduit plus la sévérité de l'ischémie périphérique et ne reflète donc plus le risque de néovascularisation chez les patients diabétiques ayant bénéficié d'IVT d'anti-VEGF. Le mode d'action des anti-VEGF passe par une réduction de

la perméabilité vasculaire, une vasoconstriction et un effet anti-angiogène. La diminution de perméabilité vasculaire peut expliquer la diminution de l'œdème rétinien et la résolution progressive des hémorragies rétiennes. L'effet anti-angiogène explique *a priori* la régression des néovaisseaux rétiens. Enfin, l'effet vasoconstricteur peut expliquer le rétrécissement de vaisseaux rétiens de petit calibre observé par les auteurs. Il est possible que ces vaisseaux reprennent leur calibre initial à l'arrêt des anti-VEGF.

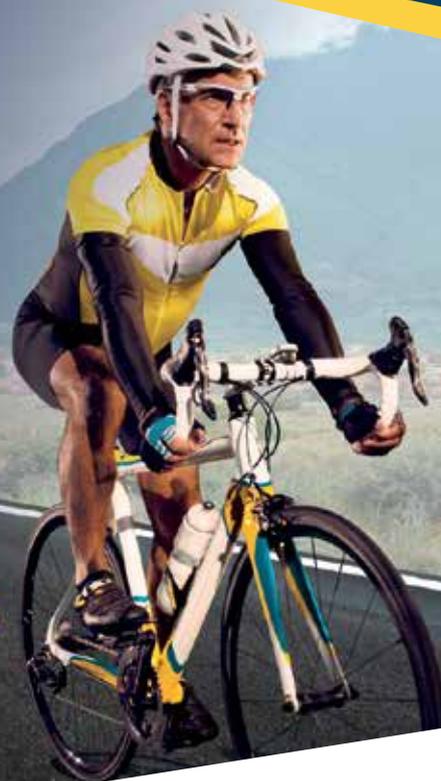
La persistance d'un risque de rebond de la rétinopathie diabétique est particulièrement importante et à prendre en compte chez les patients diabétiques. Une série comportant un grand effectif a récemment montré que le nombre de patients perdus de vue après traitement anti-VEGF pour une rétinopathie diabétique était de 22 % [3]. En outre, le risque de progression de la maladie vers une prolifération vitéo-rétinienne a été estimé entre 2,4 % et 9 %, malgré le traitement anti-VEGF [4].

Il reste donc important de suivre ces patients et de ne pas être rassuré à tort par la résolution des signes d'ischémie qui est observée sur les clichés couleurs.





# INITIER FORT RESTER FORT



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

**NOUVELLE POSOLOGIE  
EN DMLA NÉOVASCULAIRE**



## EYLEA®

(aflibercept 40 mg/ml, solution injectable)

**DMLA** Indiqué en **1<sup>ère</sup> intention** dans le traitement chez l'adulte de la forme néovasculaire (humide) rétrofovolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.<sup>(1,2,3)</sup> *Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

La dose recommandée d'Eylea est de 2 mg d'aflibercept correspondant à 50 microlitres.

A l'instauration du traitement, Eylea est injecté une fois par mois pendant 3 mois consécutifs. L'intervalle entre deux injections est ensuite étendu à deux mois.

**En fonction du jugement du médecin sur les résultats visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections peut être maintenu à deux mois ou davantage étendu en utilisant un protocole "Treat and Extend" au cours duquel les intervalles entre les injections augmentent par ajustements de 2 ou 4 semaines afin de maintenir la réponse visuelle et/ou anatomique. En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections doit être réduit en conséquence à un intervalle minimum de deux mois au cours des 12 premiers mois de traitement.**

Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections. En fonction du jugement du médecin, les visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les visites pour injection. Des intervalles au-delà de quatre mois entre les injections n'ont pas été étudiés.

Pour une information complète, veuillez vous reporter au résumé des caractéristiques du produit.



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.bayer.fr/produits-pharmaceuticals>).

1. Résumé des caractéristiques du produit EYLEA®. 2. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 3 avril 2013. 3. HAS. Avis de la Commission de Transparence – Place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS®, EYLEA® et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme humide de la DMLA. 11 octobre 2017.

28158-0718 – 18/07/68795701/PM/005  
- PP-EYL-FR-0011 - Bayer HealthCare SAS  
- SAS au capital de 47 857 291,14 € - RCS  
Lille Métropole 706 580 149.

### 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. Lebuissou,  
Dr F. Malet, Dr M. Pâques, Dr C. Peyre,  
Dr J.J. Saragoussi, Dr R. Tadayoni, Dr F. Vayr

### RÉDACTEURS EN CHEF

Dr T. Desmettre, Dr D. Gatinel

### CONSEILLER DE LA RÉDACTION

Dr T. Amzallag

### DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

### SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Anglade, 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. 01 47 00 67 14, Fax: 01 47 00 69 99  
info@performances-medicales.com

### IMPRIMERIE

Impression : bialec  
23, allée des Grands-Pâquis  
54180 Heillecourt  
Commission paritaire: 0121 T 81115  
ISSN: 1242 - 0018  
Dépôt légal: 2<sup>e</sup> trimestre 2019



Avril 2019

# n°261

## BRÈVES

- 5** **Bien vieillir, continuer à opérer ?**  
**Diabète : ischémie vs non-perfusion**  
T. Desmettre

## L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE QUOI DE NEUF EN 2018 ?

- 10** **Quoi de neuf en DMLA ?**  
T. Desmettre
- 21** **Quoi de neuf en rétine (hors DMLA) ?**  
S. Tick, S. Mrejen, P-O. Barale,  
J. Zerbib
- 27** **Quoi de neuf dans le glaucome ?**  
F. Aptel
- 31** **Quoi de neuf en contactologie ?**  
J.-P. Colliot
- 39** **Quoi de neuf en surface oculaire ?**  
V. Elmaleh, A. Muselier-Mathieu
- 44** **Quoi de neuf en chirurgie de la cataracte ?**  
S. Zaluski
- 51** **Quoi de neuf dans les pathologies cornéennes ?**  
P. Fournié
- 58** **Quoi de neuf en allergie oculaire ?**  
M. Chonsui, B. Mortemousque
- 62** **Quoi de neuf en inflammation oculaire ?**  
M. Ehret, A. Sauer
- 68** **Quoi de neuf en oculoplastie ?**  
A. Martel
- 74** **Quoi de neuf en chirurgie réfractive ?**  
D. Gatinel

Sont routés avec ce numéro :

– un supplément *Rétinophotographie grand champ* ;

– un supplément *Chirurgie Réfractive 2019* ;

– un encart de l'association CORONA.

Le bulletin d'abonnement est en page 7.

## I L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en DMLA ?



**T. DESMETTRE**

Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.  
Queen Anne St. Medical Centre, LONDRES.

**N**ous reprenons pour ce numéro une synthèse des données publiées sur la dégénérescence liée à l'âge (DMLA) au long de l'année précédente. Les sujets sont variés, entre l'intelligence artificielle et les facteurs prédictifs de l'évolution de l'atrophie géographique. Un élément très encourageant concerne une nouvelle génération d'implants sous-rétiniens qui permettraient d'améliorer les performances visuelles des patients souffrant d'une atrophie géographique. Concernant les formes néovasculaires, on dispose de résultats à 2 ans des études de phase III sur le brolocizumab qui devraient permettre d'espacer les injections intravitréennes de 3 mois chez la plupart des patients.

### Intelligence artificielle et DMLA

L'intérêt de l'intelligence artificielle (IA) pour l'interprétation de l'imagerie en

rétine médicale résulte de l'affinement de la sémiologie, de l'accroissement du volume des données à interpréter et des plus grandes capacités de nos ordinateurs, qui peuvent à présent traiter rapidement des données complexes.

Dans le cadre de la DMLA, il y a 20 à 30 ans, il semblait remarquable de distinguer simplement une fluorescence sans diffusion correspondant à des altérations pigmentaires d'une diffusion du colorant traduisant la présence de néovaisseaux choroïdiens. Aujourd'hui, c'est surtout à partir d'un OCT devenu multimodal qu'il faut établir un diagnostic, beaucoup plus précis. La localisation d'une éventuelle néovascularisation par rapport à l'épithélium pigmentaire, l'épaisseur choroïdienne et le type de drusen associés sont les principales données qui permettent au praticien de faire la distinction entre 4 types de néovaisseaux. L'ophtalmologiste doit aussi établir un pronostic suivant l'étendue des altérations pigmentaires, la présence d'un éventuel œdème intrarétinien.

On peut ajouter à ces éléments le plus grand nombre de patients désormais bien mieux dépistés et plus précocement, la diminution de la démographie médicale, enfin l'exigence du meilleur diagnostic (de la part des médecins et des patients) pour une prise en charge adaptée. Tous ces éléments font la place à une aide représentée par l'intelligence artificielle.

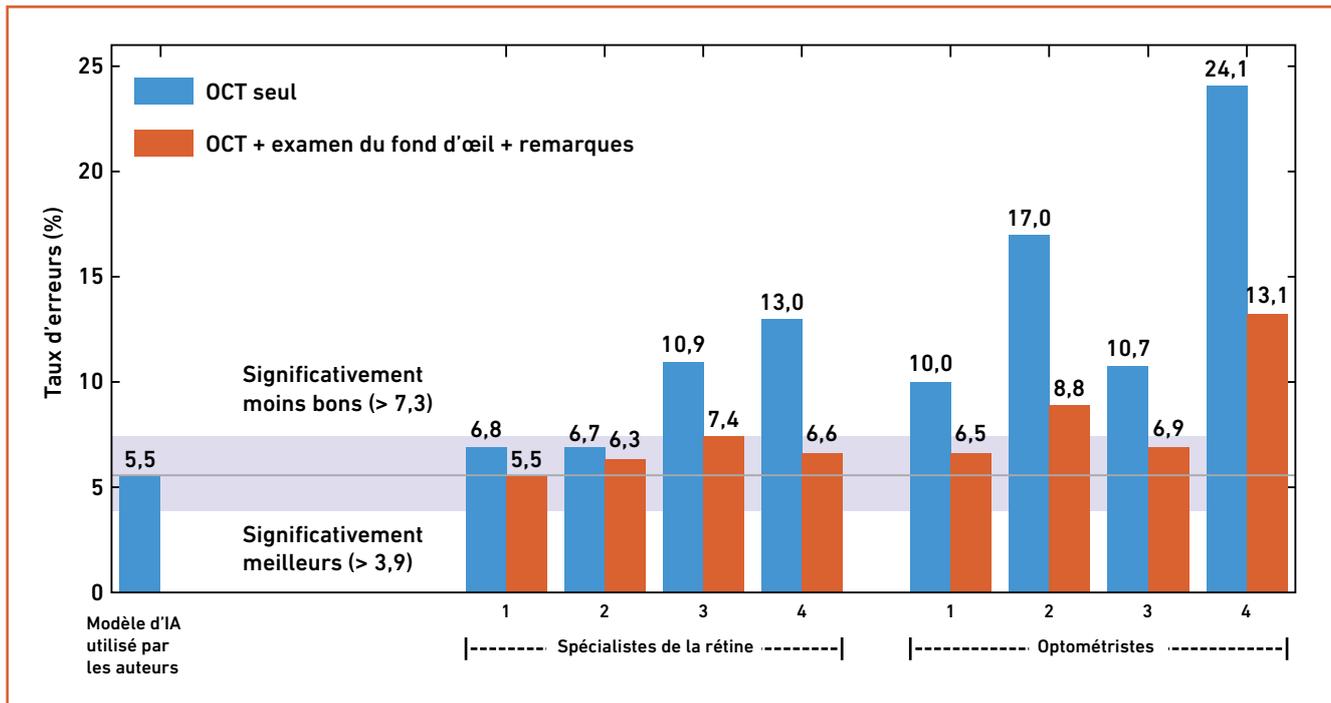
Les auteurs d'une étude, réalisée en commun par des ophtalmologistes londoniens du *Moorfields Eye Hospital* et de la société *DeepMind*, ont évalué l'intérêt d'un modèle d'intelligence

artificielle pour gérer le degré d'urgence à adresser les patients au spécialiste de la rétine [1]. L'originalité du modèle élaboré par *DeepMind* repose sur l'analyse d'images en 3 dimensions de l'OCT. Le modèle a d'abord été entraîné à l'interprétation des images sur la base de 14 884 scans d'OCT-B.

L'un des résultats intéressants de l'étude repose sur la comparaison des performances du modèle d'IA avec l'interprétation par des ophtalmologistes spécialistes de la rétine et par des optométristes. La **figure 1** montre que, sur un ensemble de 997 patients présentant des pathologies diverses (néovaisseaux de la DMLA, néovaisseaux du myope fort, syndromes d'interfaces, chorio-rétinite séreuse centrale...), l'estimation du degré d'urgence à adresser le patient en milieu spécialisé a été meilleure avec le modèle d'IA (5,5 % d'erreurs en moyenne), même si les spécialistes de la rétine ou les optométristes avaient été aidés par l'examen du fond d'œil et l'interrogatoire du patient.

Un autre élément intéressant était la possibilité d'utiliser le modèle d'IA des auteurs sur des images provenant d'appareils d'OCT différents.

Une autre étude, publiée en juillet 2018 par l'équipe d'Ursula Schmidt-Erfurth, portait sur l'analyse de 495 yeux avec une forme intermédiaire de DMLA. Les auteurs utilisaient un logiciel d'intelligence artificielle intégrant l'analyse du volume des drusen basée sur des images OCT, la présence de points hyper-réfléctifs (*hyperreflective foci*) et d'autres éléments fondés sur l'imagerie, mais aussi des données démographiques et



**Fig. 1 :** Taux d'erreurs concernant la décision d'adresser le patient. Le nombre de patients était de 997 : 252 à adresser en urgence, 230 à adresser en semi-urgence, 266 à adresser en procédure de routine et 249 relevant de la surveillance simple. On note le faible taux d'erreurs de 5,5 % pour le modèle d'IA (reposant sur l'interprétation de l'OCT seul), à comparer aux taux plus importants des médecins spécialistes de la rétine puis des optométristes (d'après J. De Fauw [1]).

des éléments associés au terrain génétique (34 variants à risques pour la DMLA). Les auteurs ont pu ainsi élaborer un modèle prédictif personnalisé permettant de préciser le degré d'évolution des patients vers une néovascularisation ou une atrophie géographique [2].

L'intelligence artificielle est un sujet tendance. La possibilité pour un appareil de dépasser les performances des êtres humains pourtant formés pendant de longues années n'est pas nouvelle. Elle éveille à la fois de nouvelles possibilités d'organisation et certaines craintes.

En ophtalmologie, il est évident que l'apport de l'IA permettra bientôt de faire plus rapidement de meilleurs diagnostics et pour un plus grand nombre de patients, cela ne peut être que bénéfique pour eux. Le contact humain et l'empathie resteront cependant encore pour un moment des qualités propres aux médecins.

### Mesure du volume des drusen et pronostic évolutif de la DMLA

La présence de drusen et de migrations pigmentaires constitue le premier signe précurseur de la DMLA observable au fond d'œil. Les premiers stades de la maculopathie liée à l'âge (MLA) sont définis par la présence des drusen séreux (plus de 125 µm) qui ont habituellement tendance à augmenter de volume puis à confluer. Ces drusen séreux sont en règle progressivement associés à des migrations pigmentaires. L'association de ces deux types de lésions permet déjà de calculer un risque statistique de progression de la maladie [3]. La classification de Ferris est pratique en consultation pour apporter aux patients un ordre de grandeur du risque évolutif. Cela permet soit de rassurer des patients très inquiets, soit de motiver une surveillance rapprochée ou la prescription de compléments en micronutrition.

Pourtant, il reste difficile en pratique clinique de quantifier les choses de façon très précise : certains patients restent stables pendant de longues années, d'autres évoluent plus rapidement vers des lésions d'atrophie étendue et/ou vers une néovascularisation choroïdienne.

L'étude d'Anna Schlanitz, publiée récemment dans le *British Journal of Ophthalmology*, représente une étape supplémentaire pour chercher à quantifier le risque évolutif des lésions de la MLA [4]. L'évolution du volume total des drusen, mesuré de façon automatique en OCT, a été corrélée avec le pronostic évolutif de la DMLA, en particulier le risque d'évolution vers des néovaisseaux choroïdiens ou une atrophie géographique. Les auteurs de cette étude rétrospective montrent que l'augmentation du volume total des drusen était comparable chez tous les patients et qu'elle pouvait être modélisée avec une équation polynomiale du 3<sup>e</sup> degré (fig. 2).

## L'Année ophtalmologique

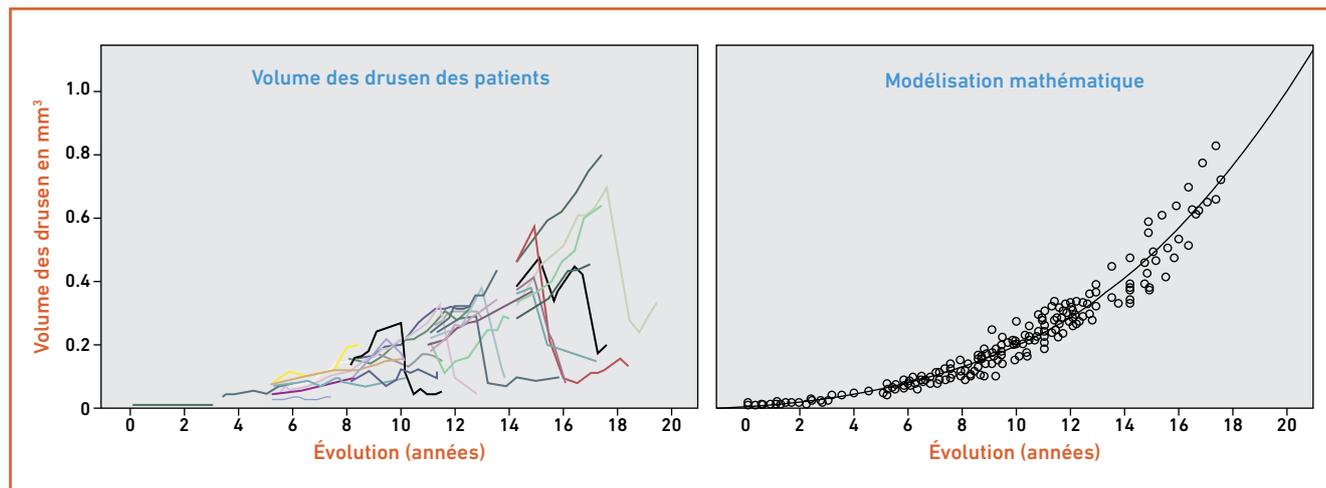


Fig. 2 : Modélisation mathématique de l'évolution du volume des drusen. À partir des données de 50 yeux chez 30 patients (à gauche), les auteurs ont pu montrer une majoration homogène du volume des drusen qui a permis une modélisation sur le long terme (à droite) (d'après A. Schlanitz [4]).

L'homogénéité de la progression a permis d'établir un modèle extrapolé sur une période de près de 20 ans. Selon les auteurs, l'absence de phénomène de saturation sur les courbes individuelles peut traduire une altération progressive du métabolisme de l'épithélium pigmentaire, provoquant l'accumulation du matériel des drusen. L'homogénéité des données concernant la majoration progressive du volume des drusen est remarquable, alors que la sélection des patients ne faisait pas intervenir de facteurs génétiques.

Au cours du suivi des patients, une régression spontanée du volume des drusen a été observée sur 22 des 50 yeux. Dans ce groupe, 4 yeux ont développé des néovaisseaux choroïdiens et 3 ont développé une atrophie géographique. Les courbes individuelles des patients ayant une régression du volume des drusen avaient toujours une pente rapide (fig. 3).

Le délai entre l'éventuelle régression du volume des drusen et l'évolution de la maladie vers des néovaisseaux ou vers une atrophie géographique n'est pas apparu très homogène. Pour la survenue de néovaisseaux choroïdiens, ce délai était de 3 à 29 mois (16,5 mois en moyenne). Pour la constitution d'une

atrophie géographique, il était de 3 à 12 mois (8,7 mois en moyenne).

Plusieurs auteurs avaient déjà tenté de corrélérer l'évolution du volume des drusen avec l'évolutivité de la MLA [5, 6]. En 2014, Nathoo *et al.* avaient montré une corrélation entre la surface des drusen et leur volume et le risque de développer une atrophie géographique ou des néovaisseaux choroïdiens [7].

Peut-être que l'inclusion de données en rapport avec les variants à risque (CFH

et ARSM2) permettrait d'affiner le caractère prédictif de la régression des drusen. On peut en tous cas retenir de cette étude la possibilité d'établir une modélisation mathématique de l'évolution du volume des drusen chez les patients qui présentent une MLA. La régression des drusen a une valeur prédictive du risque d'évolution de la MLA vers une forme néovasculaire ou atrophique de la DMLA. Actuellement, les auteurs ne sont pas parvenus à déterminer avec précision le délai de survenue de cette évolution.

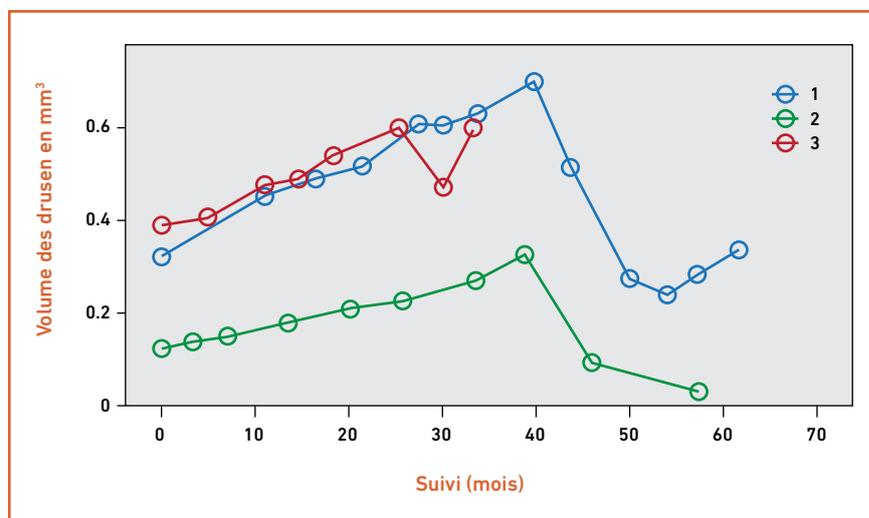


Fig. 3 : Courbes individuelles montrant la régression du volume des drusen chez 3 patients (d'après A. Schlanitz [4]).

## Atrophie géographique : critères diagnostiques et marqueurs de l'évolutivité

La définition de l'atrophie géographique a longtemps été imprécise. C'est seulement au milieu des années 1970 que Blair, d'une part, et Sarks, d'autre part, ont utilisé l'expression "*Geographic Atrophy of Retinal Pigmentary Epithelium*" pour désigner les formes évoluées et non exsudatives de la DMLA [8, 9].

Plus récemment, l'amélioration des moyens d'imagerie, en particulier de l'OCT, a permis d'apporter une meilleure définition des formes non exsudatives de la DMLA. Les auteurs du groupe CAM (*Classification of Atrophy Meeting-Group*) se sont accordés pour relier 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 [10]. La définition de l'atrophie géographique repose actuellement sur l'OCT, même si d'autres moyens diagnostiques permettent de compléter le bilan.

### 1. Moyens d'imagerie

Les **clichés couleurs (CP)** restent le premier outil d'imagerie dont disposent de nombreux praticiens, 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.

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.

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. 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 soient détectables avec les autres moyens de diagnostic. En 2015, Wu *et al.* avaient corrélé l'aspect OCT et en FAF de lésions d'atrophie géographique débutantes [11].

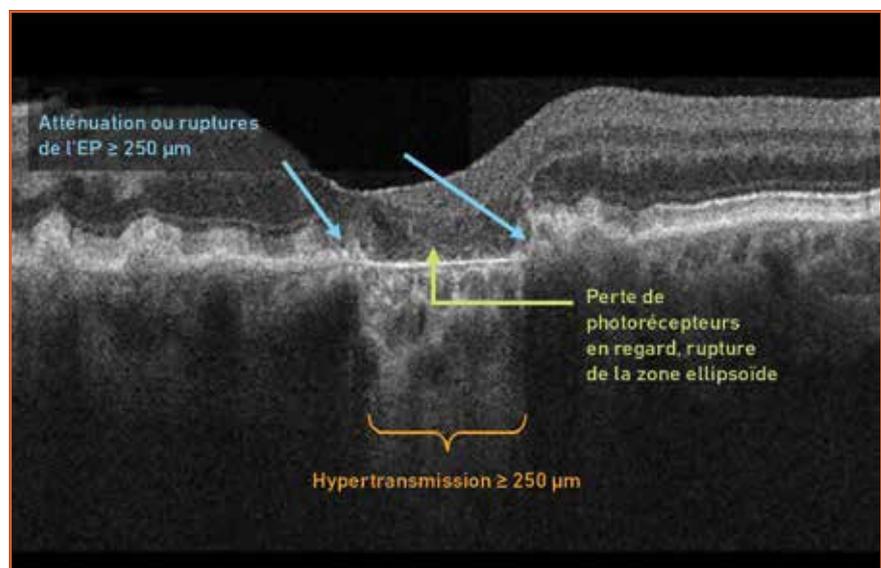
### 2. Classification de l'atrophie géographique

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'épithélium pigmentaire : 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 4** reprennent les critères définissant la cRORA.

### 3. Facteurs de progression de l'atrophie

L'article de Monika Fleckenstein récemment publié dans *Ophthalmology* reprend ces notions à partir d'une revue extensive de la littérature [12].

Les lésions de l'atrophie géographique débutent généralement sur le pourtour de la fovéola, épargnant longtemps la zone centrale. Ces lésions grandissent



**Fig. 4 :** Critères OCT définissant une atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP) et de la rétine externe complète (cRORA) (cliché T. Desmettre).

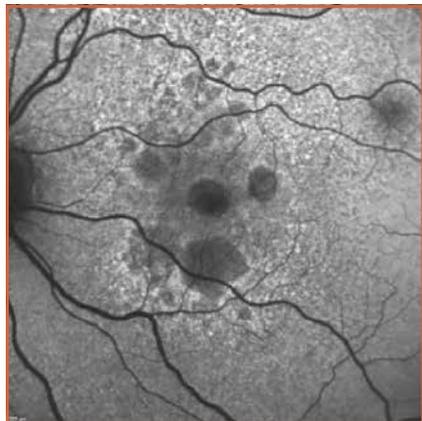
## L'Année ophtalmologique

OCT	Autofluorescence (FAF)	Réflectance IR (NIR)	Clichés couleurs
Zone d'hypertransmission $\geq 250 \mu\text{m}$	Lésions à bords nets	Lésions à bords nets	Lésions à bords nets
Zone d'atténuation ou d'interruption de la ligne de l'EP $\geq 250 \mu\text{m}$	Hypo-autofluorescence: "noir" similaire à celui de la papille ou des vaisseaux rétinien <sup>s</sup> *	Hyperréfléctive	Hypopigmentation
Signes de dégénérescence des photorécepteurs en regard : amincissement de la couche nucléaire externe, perte de la limitante externe, perte de la zone ellipsoïde	Diamètre $\geq 250 \text{ mm}$ (aire $0,05 \text{ mm}^2$ )	Diamètre $\geq 250 \text{ mm}$ (aire $0,05 \text{ mm}^2$ )	Meilleure visibilité des vaisseaux choroïdiens
Critère d'exclusion : signes de déchirure de l'EP maculaire	Critère d'exclusion : signes de déchirure de l'EP maculaire ou artéfact	Critère d'exclusion : artéfacts	Diamètre $\geq 250 \text{ mm}$ (aire $0,05 \text{ mm}^2$ )
* En cas d'autofluorescence éparses sur le pourtour des plages d'hypofluorescence, de drusen calcifiés ou de matériel résiduel au sein des zones d'atrophie, le signal peut apparaître grisâtre vs noir.			

**Tableau 1 :** 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 Holtz [15]).

peu à peu, avec 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 mm<sup>2</sup>/an (1,78 mm<sup>2</sup>/an en moyenne). 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 mm<sup>2</sup>/an chez les patients dont des lésions ont une surface moindre que celle de la papille).



**Fig. 5 :** L'hyper-autofluorescence éparses (*trickling*) est un marqueur important de l'évolutivité de l'atrophie géographique (d'après Fleckenstein [12]).

- **Le caractère ± focal des lésions :** pour une surface d'atrophie égale, les patients ayant une lésion unique ont une évolutivité moindre que les patients avec 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 rapport aux bâtonnets périphériques [13, 14].

- **La distribution de l'autofluorescence sur le pourtour des zones d'atrophie :** il semble que l'hyper-autofluorescence au bord 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 qui ont des zones d'autofluorescence éparses (*trickling*) sont ceux dont les lésions progressent le plus rapidement (3,02 mm<sup>2</sup>/an) [15] (**fig. 5**).

- **L'extension des zones d'hyper-autofluorescence sur le pourtour des plages d'atrophie** est aussi un critère

évolutif. La taille de la zone d'hyper-autofluorescence et une forme en anneau ou en coque témoignent d'un potentiel évolutif plus important.

- En OCT, les **anomalies de structures au bord 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 rapides de l'atrophie. La séparation de la ligne EP/membrane de Bruch est aussi repérée chez les patients qui ont une distribution éparses de l'hyper-autofluorescence au bord des plages d'atrophie [16].

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 rétinien**nes 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 vitéo-rétiniennes** a été corrélée aux taux de progression de l'atrophie.

- 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. D'autres auteurs avaient montré l'intérêt de la mesure de l'acuité en vision scotopique, qui serait inversement corrélée au taux de progression de l'atrophie.

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.

### Comparaisons ranibizumab versus aflibercept

Le traitement des formes exsudatives de la DMLA repose sur les anti-VEGF

intravitréens. En France, deux molécules sont principalement utilisées, le ranibizumab et l'aflibercept.

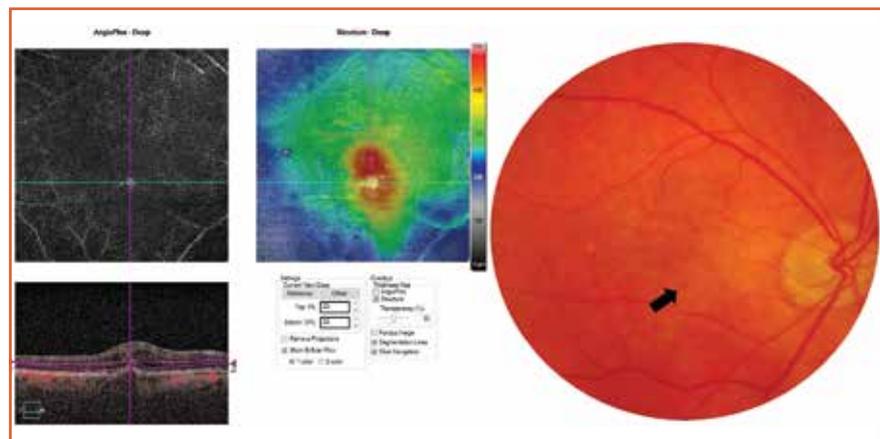
Dans la pratique courante, l'efficacité de ces deux molécules est considérée comme assez équivalente. Le choix d'une molécule ou d'une autre est parfois influencé par les antécédents du patient (le moindre passage systémique du ranibizumab peut inciter à l'utiliser plus facilement chez les patients avec un antécédent d'infarctus ou d'AVC, bien que les études *princeps* qui ont validé l'aflibercept n'aient pas montré d'événement cardiovasculaire particulièrement fréquent ou important chez les patients étudiés [17]). Pour mémoire, le ranibizumab bloque le VEGF-A, alors que l'aflibercept bloque à la fois le VEGF-A, le VEGF-B et le PGF (*placenta growth factor*).

Plusieurs auteurs ont évoqué la possibilité que les anti-VEGF puissent majorer le développement de plages d'atrophie chez les patients traités pour des néovaisseaux [18]. Cette possibilité rejoint nos préoccupations quotidiennes quant à l'adaptation du rythme des traitements anti-VEGF. On considère habituellement que la relation entre les traitements anti-VEGF et l'atrophie n'est pas vraiment établie, et que si elle l'était, elle concernerait probablement le moyen ou le long

terme, alors que les anti-VEGF apportent des bénéfices importants à court terme.

L'équipe de Mark Gillies a réalisé un essai randomisé avec tirage au sort visant à comparer l'efficacité du ranibizumab et de l'aflibercept [19]. L'étude comportait un suivi sur 12 mois de patients traités en *Inject and Extend*. 278 participants ont été inclus. Le gain moyen d'acuité visuelle (score ETDRS) à 12 mois était de 7,2 (IC 95 % : 5,5-8,9) pour les patients traités par ranibizumab et de 4,9 (IC 95 % : 3,1-6,6) pour ceux traités par aflibercept (différence des scores : 2,3 (IC 95 % : {-0,1 -4,7},  $p = 0,06$ ). Le nombre moyen d'injections était de 9,7 dans les deux groupes. Ces auteurs n'ont pas mis en évidence de différences entre les deux molécules concernant le gain d'acuité visuelle à 12 mois ou pour le nombre d'injections.

Certains auteurs ont discuté l'intérêt du choix d'un anti-VEGF ou d'un autre en fonction du type de néovaisseaux. Les néovaisseaux de type III de la DMLA, ou "*retinal angiomatous proliferation*" (RAP) ou encore "anastomoses chorioretiniennes", représentent 5 à 34 % des formes exsudatives de la maladie (**fig. 6**). Ces néovaisseaux se développent principalement dans la rétine neurosensorielle [20]. La pathogénie de



**Fig. 6 :** Patient développant une anastomose chorioretinienne (néovaisseaux de type III de la DMLA). **À gauche**, l'OCT-angiographie montre le flux des néovaisseaux intrarétiniens en regard du petit soulèvement de l'épithélium pigmentaire. **À droite**, le cliché couleur montre une micro-hémorragie et un effet de relief focalisé (**flèche**) (clichés T. Desmettre).

## I L'Année ophtalmologique

ces néovaisseaux est encore discutée et deux mécanismes principaux pourraient être impliqués :

- une prolifération néovasculaire prenant son origine dans le plexus rétinien profond ;
- l'extension intrarétinienne d'une néovascularisation de type I (initialement sous-épithéliale).

Par ailleurs, ce type de néovaisseaux est régulièrement associé à la présence de pseudodrusen réticulés et au développement d'une atrophie géographique. Plusieurs études ont aussi montré la fréquence des amincissements choroïdiens chez les patients qui ont des néovaisseaux de type III.

Une étude publiée dans le numéro de novembre 2018 de *Retina* a comparé le ranibizumab et l'aflibercept vis-à-vis des néovaisseaux de type III [21]. Bien qu'elle soit rétrospective et monocentrique, elle a l'intérêt d'un effectif relativement important et d'une analyse qui fait intervenir le mode d'action des deux molécules.

63 yeux (chez 58 patients) initialement naïfs de tout traitement présentant des néovaisseaux de type III ont été analysés rétrospectivement. Les yeux ont été traités par injections intravitréennes d'aflibercept ou de ranibizumab. Tous les patients ont été traités en utilisant une série initiale de 3 injections mensuelles, suivies par des injections supplémentaires si elles apparaissaient nécessaires (PRN).

La moyenne des meilleures acuités visuelles corrigées dans le groupe de 21 yeux traités par l'aflibercept (logarithme de l'angle de résolution minimal) s'est améliorée de  $0,71 \pm 0,42$  (équivalent de Snellen : 20/102) à  $0,54 \pm 0,39$  (20/69) après 12 mois de traitement ( $p = 0,022$ ). De même, dans le groupe traité par ranibizumab (42 yeux), la moyenne des meilleures acuités visuelles corrigées s'est améliorée, passant de  $0,68 \pm 0,38$  (20/95) à  $0,53 \pm 0,36$  (20/67) à 12 mois. L'épaisseur rétinienne centrale a

diminué dans le groupe traité par l'aflibercept de  $356 \pm 139 \mu\text{m}$  à  $212 \pm 155 \mu\text{m}$ , et dans le groupe traité au ranibizumab de  $348 \pm 177 \mu\text{m}$  à  $208 \pm 161 \mu\text{m}$  (respectivement,  $p = 0,014$  et  $p = 0,017$ ).

Au terme du suivi, le nombre moyen des injections par patient n'était pas significativement différent entre les deux groupes ( $4,53 \pm 1,33$  dans le groupe aflibercept,  $4,87 \pm 1,55$  dans le groupe ranibizumab). Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les groupes concernant l'amélioration de l'acuité visuelle ou la diminution de l'épaisseur rétinienne centrale. Toutefois, l'atrophie géographique est apparue significativement plus fréquente dans le groupe traité par l'aflibercept (42,9 % des yeux) que dans le groupe traité par le ranibizumab (19 % des yeux), soit  $p = 0,045$ .

Les auteurs discutent les éléments qui pourraient expliquer la fréquence des atrophies géographiques dans le groupe des patients traités par aflibercept. Les néovaisseaux de type III représentent en eux-mêmes un facteur de risque de développement d'une AG au cours des traitements par anti-VEGF [22, 23]. L'aflibercept pourrait avoir un effet particulier sur la choroïde des patients traités. Une étude récente a montré que l'épaisseur de la choroïde diminuerait davantage après traitement par aflibercept qu'après traitement par ranibizumab [24]. Selon les auteurs, une diminution relative de la perfusion choroïdienne pourrait expliquer ce résultat sur l'atrophie géographique. Comme les patients qui présentent des néovaisseaux de type III ont souvent un relatif amincissement de la choroïde, ils pourraient être plus sensibles à l'effet de l'aflibercept sur la choroïde.

Une remarque des auteurs concerne le rythme des traitements. Une étude a en effet montré l'intérêt des rythmes personnalisés avec l'aflibercept plutôt que des rythmes mensuels pour les néovaisseaux de type III [25], de façon à conserver l'efficacité de l'anti-VEGF en limitant le risque d'effets secondaires.

Les résultats de cette étude peuvent être relativisés. La proportion de 42,9 % d'AG à 12 mois du groupe aflibercept semble importante par rapport à ce qui est habituellement observé en pratique clinique lorsque tous les sous-types de néovaisseaux sont confondus. On peut rappeler les résultats de l'étude anatomopathologique de Green, publiée en 1999, avant l'ère des anti-VEGF : l'auteur montrait que l'incidence de l'AG chez des patients ayant une forme des cicatrices disciformes séquellaires de néovaisseaux choroïdiens de la DMLA était de l'ordre de 37 % [26].

Il s'agit enfin d'une étude rétrospective et le choix de l'anti-VEGF n'était fait par tirage au sort. Néanmoins, les deux groupes de patients, bien que différents par leur effectifs, ne montrent pas de différence initiale évidente sur le type ou le stade de la lésion. L'effectif des deux groupes est relativement restreint, mais il s'agit actuellement de la plus grande série publiée concernant les néovaisseaux de type III avec comparaison des résultats thérapeutiques. Enfin, les auteurs font remarquer qu'ils n'ont mesuré que l'incidence des plages d'atrophie géographique et non leur évolution au cours du suivi.

En pratique, il serait nécessaire de confirmer ces résultats par une étude avec tirage au sort et avec un effectif plus important. Si les résultats de cette étude se confirmaient, on pourrait discuter de l'utilisation du ranibizumab chez les patients avec néovaisseaux de type III relativement jeunes, ayant donc la perspective d'un suivi à long terme. Chez des patients plus âgés, le suivi à court terme peut apparaître plus important et le choix de l'anti-VEGF vise surtout à réduire l'exsudation. L'observation d'une atrophie géographique, même chez 19 % des patients traités par ranibizumab, incite en tous cas à l'adaptation personnalisée du rythme des injections quel que soit l'anti-VEGF utilisé pour les néovaisseaux de type III.

## Traitement des formes évoluées de la DMLA

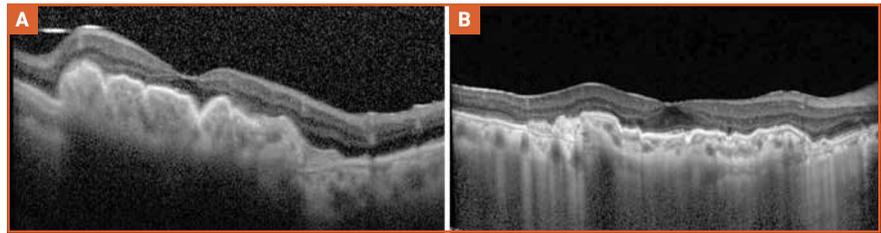
Les traitements chirurgicaux de la DMLA sont le sujet de nombreuses questions de la part de nos patients. Déjà, avec l'avènement de la thérapie photodynamique (PDT) en 2000, mais bien plus depuis l'utilisation répandue des anti-VEGF, les indications éventuelles des translocations ou des greffes d'épithélium pigmentaire sont devenues exceptionnelles. Les perspectives chirurgicales d'avenir sont actuellement plus orientées vers les rétines artificielles.

### 1. Greffe d'épithélium pigmentaire-choroïde

Des auteurs ont développé une technique de greffe d'épithélium pigmentaire et choroïde (EP-choroïde) qu'ils peuvent proposer dans les cas de DMLA exsudative lorsque la réponse aux anti-VEGF est jugée improbable compte tenu du caractère évolué de la lésion. Cette technique pourrait aussi être proposée pour des patients dont l'acuité visuelle continue à diminuer malgré le traitement anti-VEGF ou pour des patients présentant des complications telles qu'une déchirure de l'épithélium pigmentaire, une hémorragie sous-rétinienne ou une fibrose sous-rétinienne [27].

Les auteurs proposent une autogreffe d'EP-choroïde avec un prélèvement réalisé en moyenne périphérie et inséré en rétrofovéal par une rétinotomie parafovéale [28]. Les résultats à long terme sont généralement modestes, mais dans des cas sélectionnés, une acuité visuelle a pu être restaurée et maintenue jusqu'à 7 ans après le geste chirurgical [29].

Les complications de ce type de geste sont celles de toute chirurgie vitréo-rétinienne (trou maculaire, décollement de rétine, hémorragie), mais la rétinotomie périphérique peut aussi générer une prolifération vitréo-rétinienne (PVR). La technique des auteurs comporte une rétinotomie périphérique



**Fig. 7A :** Patient ayant bénéficié d'une greffe d'EP-choroïde un mois après l'intervention. La membrane limitante externe est à peine visible et l'on ne parvient pas à identifier la zone ellipsoïde. L'acuité est mesurée à 20/125. **B :** Trois ans après l'intervention : la limitante externe et la zone ellipsoïde sont identifiables, la couche nucléaire externe semble plus épaisse, l'acuité est mesurée à 20/25 (d'après van Romune [27]).

semi-circulaire à l'*ora serrata* qui vise à diminuer le risque de PVR.

Les auteurs décrivent les résultats à long terme de leur série dans cette étude rétrospective qui reprend les dossiers de patients ayant eu une greffe d'épithélium pigmentaire-choroïde entre 2007 et 2013 pour une DMLA exsudative (fig. 7). Pour les 81 patients qui ont été inclus, le suivi moyen était de 38 mois.

La meilleure acuité visuelle corrigée moyenne s'est améliorée, passant de 1,30 LogMAR (20/400 Snellen) à 0,90 LogMAR (20/160 Snellen) un an après la chirurgie ( $p < 0,001$ ). Un gain de 3 lignes a été réalisé chez 43 patients (53 %) un an après l'opération, et 37 patients (46 %) ont conservé leur gain visuel jusqu'au terme du suivi. Sur 4 patients pour lesquels le suivi était de 8 ans, 3 ont eu un gain de 6 lignes au terme du suivi. Les complications graves qui ont été observées étaient une hémorragie sous-maculaire ( $n = 8, 10\%$ ), un trou maculaire ( $n = 6, 7\%$ ), et une prolifération vitréo-rétinienne ( $n = 3, 4\%$ ).

Cette étude montre tout au moins qu'un groupe de patients pour lesquels les anti-VEGF n'étaient pas susceptibles d'apporter une amélioration ont pu bénéficier d'un geste apportant une amélioration fonctionnelle modeste. La plupart des patients ont gagné au moins 3 lignes ETDRS à un an, et 43 % des patients ont conservé ce gain jusqu'à la fin du suivi.

Il aurait été utile de mesurer la qualité de vie des patients. Il est en effet toujours

difficile d'évaluer si un gain modeste d'acuité représente une réelle modification du quotidien des patients en situation de basse vision. Les auteurs rapportent une amélioration "cliniquement pertinente" de l'acuité chez 46 à 89 % des patients.

Comme souvent il est difficile de se faire une idée de l'intérêt d'une technique chirurgicale utilisée par un faible nombre d'opérateurs. Le choix des indications est certainement un élément clef. On pense en particulier aux patients de l'étude qui avaient initialement une déchirure de l'épithélium pigmentaire maculaire et qui semblent avoir bien bénéficié de la greffe d'EP-choroïde. L'avenir montrera si cette technique trouvera suffisamment sa place pour se répandre à plusieurs équipes.

### 2. Rétines artificielles

Actuellement, les patients qui bénéficient de l'implantation d'une rétine artificielle sont ceux qui sont atteints de rétinopathie pigmentaire ou de dystrophie de la rétine externe évoluées avec une vision réduite à une perception lumineuse ou inférieure.

Les rétines artificielles comportent des implants sous-rétiniens et des implants épitrétiens. L'installation de ces derniers, tels que l'Argus II, relève d'une procédure chirurgicale moins lourde. Les implants sous-rétiniens, tel le Retina Implant, relèvent d'une chirurgie plus difficile, comportant par exemple une huile de silicone laissée définitivement dans la cavité vitréenne.

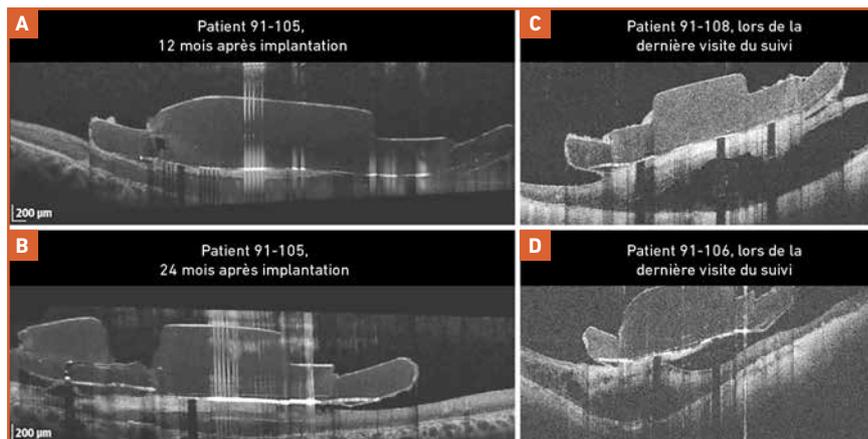
## L'Année ophtalmologique

Le gain d'acuité apporté par ces rétines artificielles apparaît limité, mais cette vision, si rudimentaire soit-elle, semble en revanche inestimable pour ceux qui en bénéficient. Depuis 2013, l'implantation des Argus II a pris peu à peu de l'ampleur en Amérique du Nord et en Europe. Un peu moins d'une quarantaine d'Argus II ont été implantés en France.

Plusieurs auteurs ont analysé le suivi postopératoire des patients. Certains ont montré quelques mobilisations de l'implant par rapport aux plans rétiniens et sous-rétiniens [30, 31]. Une revue récente comportant l'analyse de 33 yeux sur 33 patients ayant bénéficié de l'implantation d'une prothèse rétinienne Argus II, en Italie, entre octobre 2011 et juin 2017, montrait les images OCT illustrant les modifications rétiniennes postopératoires au niveau de l'interface entre la rétine et la prothèse rétinienne Argus II avec son réseau d'électrodes pour tenter de les corrélater avec l'évolution fonctionnelle [32].

Sur les 20 patients inclus dans l'analyse, les OCT postopératoires ont montré le développement d'un tissu hyperréfléctif évoquant une fibrose limitée à l'interface entre l'implant et la rétine dans 10 yeux (50 %). Chez 9 patients sur 10 (90 %), la fibrose s'est majorée et l'aspect a évolué vers la formation d'un schisis rétinien (**fig. 8**). Malgré le développement de la fibrose et du schisis, les auteurs n'ont pas observé de détérioration des performances visuelles des patients.

On notera que 9 des 33 patients de cette série ont été perdus de vue. 3 en raison d'un arrêt des examens et des séances de rééducation programmées au cours du suivi, 4 en raison d'événements indésirables graves nécessitant une reprise chirurgicale. Ces 9 perdus de vue illustrent les difficultés du suivi et de la réadaptation basse vision associée à une technologie qui, bien qu'innovante, n'apporte encore qu'un niveau de vision trop faible pour rompre avec le handicap visuel et la dépendance.



**Fig. 8 :** Fibrose et schisis observés au cours du suivi après implantation d'un Argus II. Pour le patient 91-105, une zone de fibrose apparaît initialement sous la forme d'une fine ligne hyperréfléctive. Cette ligne s'épaissit au fil du temps, avec un aspect de plaque hyperréfléctive 12 mois (A) et 24 mois après implantation (B). Pour les patients 91-108 (C) et 91-106 (D), les coupes OCT montrent une plaque de fibrose sous l'implant associée à un aspect de rétinischisis (d'après Rizzo [32]).

Pour toutes les séries publiées à ce jour, l'élément important est que la formation d'une fibrose et d'un schisis n'ont pas semblé altérer le fonctionnement de l'implant, même si la distance entre l'implant et le plan sous-rétinien pouvait être majorée.

### 3. Prima : une nouvelle génération d'implants

Une nouvelle génération d'implant sous-rétiniens a été lancée par la société Pixium Vision au début de l'année 2018. En janvier 2018, cette société annonçait avoir reçu un agrément de la FDA pour lancer une étude de faisabilité dans la DMLA atrophique avec le système de rétine artificielle sous-rétinien Prima. Il s'agit d'un implant photovoltaïque sans fil miniaturisé. Une étude de faisabilité est en cours à Pittsburgh, dans le service du Pr Sahel. Les premiers résultats de cette étude ont été présentés en octobre 2018 à l'*American Academy of Ophthalmology*.

En septembre 2018, au congrès Euretina, le Dr Yannick Le Mer avait déjà présenté les résultats à 6 mois d'une étude réalisée en France avec cet implant chez 5 patients ayant une DMLA atrophique [33]. L'idée est de préserver la vision périphérique

chez ces patients et d'améliorer l'acuité visuelle. L'implantation est bien sûr suivie d'un programme de réadaptation basse vision visant à améliorer la qualité de la perception visuelle. Les premiers résultats de cette étude étaient très encourageants.

### Perspective d'avenir

De nombreuses molécules sont à l'étude et font l'objet de communications répétées dans les congrès d'ophtalmologie. Parmi ces molécules, le brolocizumab n'a pas encore fait l'objet d'une publication dans la littérature ophtalmologique, hormis dans des revues qui reprennent les perspectives d'avenir.

Au dernier congrès de la SFO, le Dr Razavi rapportait les résultats à 48 semaines des études de phase III HAWK et HARRIER, qui comparaient l'efficacité du brolocizumab et de l'affibercept chez des patients atteints de DMLA néovasculaire [34].

Le brolocizumab (RTH258) est un fragment d'anticorps humanisé à simple chaîne (**fig. 9**). Sa petite taille (25 kDa) permet une pénétration tissulaire importante. Le brolocizumab a une haute

## POINTS FORTS

- Le volume des drusen, des données démographiques et des données génétiques permet d'établir un modèle individualisé d'intelligence artificielle pour préciser le risque d'évolution d'une MLA vers une forme avancée de la DMLA.
- L'atrophie géographique a été récemment mieux définie par les auteurs du groupe CAM (*Classification of Atrophy Meeting-Group*). "cRORA" désigne une atrophie géographique complète intéressant l'EP et la rétine externe.
- Des facteurs prédictifs de l'évolution de l'atrophie géographique ont été identifiés dans plusieurs cohortes: la taille des lésions, la localisation des lésions, le caractère multifocal de l'atrophie, la distribution de l'hyper-autofluorescence autour des lésions et l'atteinte de l'œil adelphe.
- Une nouvelle génération d'implants sous-rétiniens a été lancée au début de l'année 2018. Il s'agit d'implants sous-rétiniens photovoltaïques sans fil miniaturisé.
- Le brolocizumab (RTH258) est un fragment d'anticorps humanisé à simple chaîne qui devrait permettre d'espacer de 3 mois les injections intravitréennes chez la plupart des patients.

brolocizumab comparées à celles de l'aflibercept. Le premier objectif était d'évaluer la non-infériorité du brolocizumab par rapport à l'aflibercept sur l'évolution de la meilleure acuité visuelle corrigée entre l'inclusion et la 48<sup>e</sup> semaine. Le second objectif était de comparer l'évolution de l'acuité visuelle, les paramètres anatomiques des patients entre la 36<sup>e</sup> et la 48<sup>e</sup> semaine ainsi que la proportion de patients chez qui les injections de brolocizumab pouvaient être espacées de 12 semaines (régime q12).

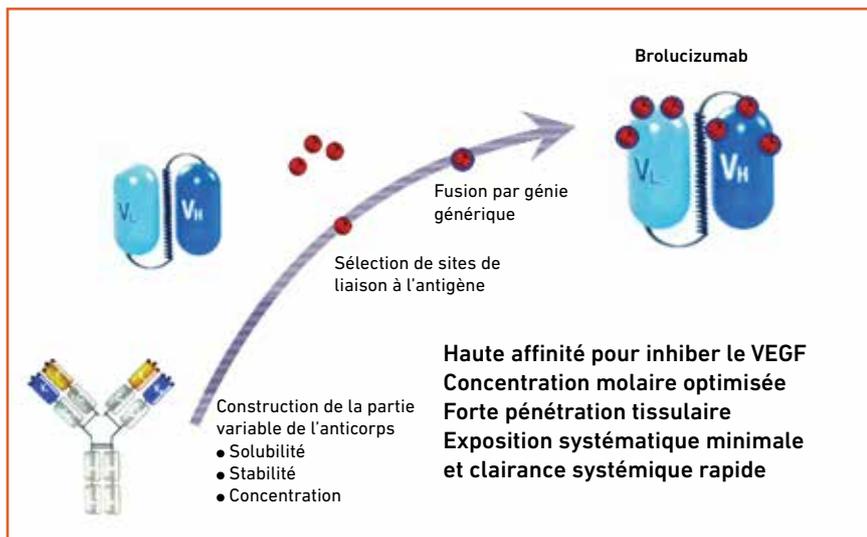
À 48 semaines, le brolocizumab s'est avéré non inférieur à l'aflibercept dans les deux études. Le brolocizumab a également démontré sa non-infériorité sur l'aflibercept pour l'aire sous la courbe de la meilleure acuité visuelle corrigée, pour la période allant de la semaine 36 à la semaine 48 pour HAWK et pour HARRIER.

Les auteurs montraient un autre élément intéressant des résultats : parmi les patients sous brolocizumab 6 mg en régime q12 à la 20<sup>e</sup> semaine (fin du premier cycle), 82,5 à 87,1 % maintiennent ce schéma jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine sans besoin de diminuer l'intervalle des traitements.

Plus récemment, ces résultats ont été confirmés avec la présentation de Pravin Dugel au congrès de l'*American Academy of Ophthalmology* [35]. On retiendra l'efficacité prolongée du brolocizumab dans un schéma de traitement tous les 3 mois pour une majorité de patients, après la phase d'induction et la résolution des phénomènes exsudatifs qui semble meilleure qu'avec les traitements actuels de référence.

## BIBLIOGRAPHIE

1. DE FAUW J, LEDSAM JR, ROMERA-PAREDES B *et al*. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nat Med*, 2018;24:1342-1350.
2. SCHMIDT-ERFURTH U, WALDSTEIN SM, KLIMSCHA S *et al*. Prediction of Individual Disease Conversion in Early AMD



**Fig. 9 :** Une technologie innovante a permis d'élaborer une molécule pouvant être hautement concentrée avec une grande pénétration tissulaire.

affinité et un pouvoir inhibiteur important pour toutes les isoformes du VEGF-A. Sa commercialisation est prévue en seringue à usage unique.

L'étude HAWK était réalisée aux États-Unis et l'étude HARRIER en Europe et en Asie. Ces deux études visaient à comparer l'efficacité et l'innocuité du

## I L'Année ophtalmologique

- Using Artificial Intelligence. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:3199-3208.
3. FERRIS FL, DAVIS MD, CLEMONS TE *et al.* A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*, 2005;123:1570-1574.
  4. SCHLANITZ FG, BAUMANN B, KUNDI M *et al.* Drusen volume development over time and its relevance to the course of age-related macular degeneration. *Nat Med*, 2017;101:198-203.
  5. BRESSLER NM, MUNOZ B, MAGUIRE MG *et al.* Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study. *Arch Ophthalmol*, 1995;113:301-308.
  6. WU Z, LUU CD, AYTON LN *et al.* Optical coherence tomography-defined changes preceding the development of drusen-associated atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2014;121:2415-2422.
  7. NATHOO NA, OR C, YOUNG M *et al.* Optical coherence tomography-based measurement of drusen load predicts development of advanced age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2014;158:757-761.e1.
  8. BLAIR CJ. Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. A manifestation of senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1975;93:19-25.
  9. SARCS SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol*, 1976;60:324-341.
  10. 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.
  11. 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.
  12. FLECKENSTEIN M, MITCHELL P, FREUND KB *et al.* The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2018;125:369-390.
  13. CURCIO CA, MEDEIROS NE, MILLICAN CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996;37:1236-1249.
  14. OWSLEY C, MCGWIN G JR, JACKSON GR *et al.* Cone- and rod-mediated dark adaptation impairment in age-related maculopathy. *Ophthalmology*, 2007;114:1728-1735.
  15. HOLZ FG, BINDEWALD-WITTICH A, FLECKENSTEIN M *et al.* Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:463-472.
  16. 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.
  17. SCHMIDT-ERFURTH U, KAISER PK, KOROBELNIK JF *et al.* Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: 96-week results of the View studies. *Ophthalmology*, 2014;121:193-201.
  18. GEMENETZI M, LOTERY AJ, PATEL PJ. Risk of geographic atrophy in age-related macular degeneration patients treated with intravitreal anti-VEGF agents. *Eye (Lond)*, 2017;31:1-9.
  19. GILLIES MC, HUNYOR AP, ARNOLD JJ *et al.* Effect of ranibizumab and aflibercept on best-corrected visual acuity in treat-and-extend for neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2019.
  20. FREUND KB, HO IV, BARBAZETTO IA *et al.* Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina*, 2008;28:201-211.
  21. CHO HJ, HWANG HJ, KIM HS *et al.* Intravitreal aflibercept and ranibizumab injections for type 3 neovascularization. *Retina*, 2018;38:2150-2158.
  22. GRUNWALD JE, PISTILLI M, DANIEL E *et al.* Incidence and growth of geographic atrophy during 5 years of comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 2017;124:97-104.
  23. XU L, MREJEN S, JUNG JJ *et al.* Geographic atrophy in patients receiving anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2015;35:176-186.
  24. KIM JH, LEE TG, CHANG YS *et al.* Short-term choroidal thickness changes in patients treated with either ranibizumab or aflibercept: a comparative study. *Br J Ophthalmol*, 2016;100:1634-1639.
  25. CHEN X, AL-SHEIKH M, CHAN CK *et al.* Type 1 versus type 3 neovascularization in pigment epithelial detachments associated with age-related macular degeneration after anti-vascular endothelial growth factor therapy: a prospective study. *Retina*, 2016;36:50-64.
  26. GREEN WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis*, 1999;5:27.
  27. VAN ROMUNDE SHM, POLITO A, PEROGLIO DEIRO A *et al.* Retinal pigment epithelium-choroid graft with a peripheral retinotomy for exudative age-related macular degeneration: long-term outcome. *Retina*, 2019;39:288-295.
  28. VAN MEURS JC, VAN DEN BIESEN PR. Autologous retinal pigment epithelium and choroid translocation in patients with exudative age-related macular degeneration: short-term follow-up. *Am J Ophthalmol*, 2003;136:688-695.
  29. VAN ZEEBURG EJ, MAAIJWEE KJ, MISSOTTEN TO *et al.* A free retinal pigment epithelium-choroid graft in patients with exudative age-related macular degeneration: results up to 7 years. *Am J Ophthalmol*, 2012;153:120-127.e2.
  30. DELYFER MN, GAUCHER D, GOVARE MC *et al.* Adapted surgical procedure for Argus II retinal implantation: feasibility, safety, efficiency, and postoperative anatomic findings. *Ophthalmology Retina*, 2018;2:276-287.
  31. PARMEGGIANI F, DE NADAI K, PIOVAN A *et al.* Optical coherence tomography imaging in the management of the Argus II retinal prosthesis system. *Eur J Ophthalmol*, 2017;27:16-21.
  32. RIZZO S, CINELLI L, FINOCCHIO L *et al.* Assessment of postoperative morphologic retinal changes by optical coherence tomography in recipients of an electronic retinal prosthesis implant. *JAMA Ophthalmol*, 2019 [Epub ahead of print].
  33. LE MER Y *et al.* Subretinal implantations of PRIMA wireless photovoltaic chip, a new surgical technique for atrophic dry age-related macular degeneration: Technical feasibility and early results. In: *Euretina Vienna*; 2018.
  34. RAZAVI SSE, DUGEL P, OGURA Y *et al.* HAWK & HARRIER: résultats de deux études multicentriques, randomisées, en double insu, sur deux ans, comparant brolocizumab versus aflibercept chez des sujets atteints de DMLA néovasculaire. In: *Société Française d'Ophtalmologie (SFO)*. Paris; 2018.
  35. DUGEL P *et al.* Phase 3, randomized, double-masked, multi-center trials of brolocizumab versus aflibercept for neovascular AMD: 96-week results from the HAWK and HARRIER studies. In: *American Academy of Ophthalmology*. Chicago, Il; 2018.

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

## I L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en rétine (hors DMLA) ?



**S. TICK<sup>1,3</sup>, S. MREJEN<sup>1,2</sup>, P.-O. BARALE<sup>1,3</sup>, J. ZERBIB<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> CHNO des Quinze-Vingt, PARIS,

<sup>2</sup> CIL PARIS,

<sup>3</sup> Centre Ophtalmologique, VINCENNES,

<sup>4</sup> Retina, NICE.

Cette année, un mot ou plutôt deux dans la bouche de toutes et tous : l'intelligence artificielle. Il faut s'y mettre, tout le monde s'y met. Nous y sommes. Les grands acteurs du web, Google en tête, nous ont présenté des avancées majeures, une aide promise. Mais où nous situons-nous, nous médecins, dans tout cela ? Va-t-il rester une place pour l'humain ? Il y a 50 ans sortait en salle le film *2001, l'odyssée de l'espace*, film pionnier dans l'analyse de l'évolution humaine, de la place de la technologie et de l'intelligence artificielle. Mais *2001*, c'est aussi HAL, l'ordinateur réputé infailible qui, sentant une menace pour son intégrité et s'estimant indispensable, entreprendra de se débarrasser de ses partenaires humains.

Alors je voudrais commencer cet article par un éditorial écrit par Sarah Mrejen à l'issue d'EURETINA en septembre 2018.

### L'intelligence artificielle, éditorial

**S. MREJEN**

La révolution de l'intelligence artificielle (IA) est en marche et elle glane avec elle nos espoirs et nos peurs. N'ignorons ni les uns ni les autres, et travaillons à faire de nos espoirs la réalité de demain et de nos peurs des moteurs d'exigence permanente. Laissons nos espoirs nous guider et ne laissons pas nos peurs nous contrôler.

L'IA n'est plus un rêve mais un outil sans précédent pour le diagnostic, l'enseignement et la recherche qui permet d'esquisser des perspectives extraordinaires pour l'avenir. Espoirs d'améliorer notre qualité de soins et de traitements, de dépister et de traiter plus tôt, de développer une médecine préventive et pas seulement curative. Des questions inéluctables de stockage et d'accès aux *Big Data*, d'intérêts commerciaux et de secret médical se posent et des débats passionnants se préparent.

Nous vivons dans un monde où nous invitons sans cesse et de plein gré la machine dans notre intimité... mais saura-t-elle en taire les secrets ?

Éternel débat du rapport de l'homme à la machine...

Je ne crains pas que la machine ou la technologie, aussi performante soit-elle, remplace l'humain, car elle ne sera jamais douée d'émotions, de pensées, de sens de l'humour, de curiosité, d'imagination, d'inspiration... Certes, elle peut apprendre mais, pour l'instant, se nourrit de ce qu'on lui donne à apprendre, ce

qui nous rend responsable de l'outil que l'on développe. Au lieu de nous interroger sur le remplacement de l'homme par la machine, peut-être devons-nous nous demander... suis-je moi-même en tant que médecin devenu parfois (trop souvent ?) un peu trop machinal ?

Je regarde des images, j'applique des algorithmes de traitement, j'explique, je standardise... Toute la médecine moderne vise à standardiser nos conduites diagnostiques thérapeutiques et nos gestes chirurgicaux seront jugés d'autant plus parfaits qu'ils seront reproductibles. Cependant, ce qui fait l'art de la médecine et le talent du chirurgien, c'est de s'adapter aux situations inédites, à chaque patient dans ce qu'il a d'unique, non seulement au niveau de ses images d'OCT mais aussi de sa sensibilité, de son histoire, de ses émotions.

#### Rappelez vous... la médecine est un art.

Alors, plutôt que de se demander si la machine va nous remplacer, cessons nous-mêmes d'agir machinalement, de suivre sans écouter chacun de nos patients en appliquant des règles ou des recommandations... Essayons de développer davantage chez nous, en tant que médecins, ce qui nous distinguera toujours des machines, c'est-à-dire l'écoute, l'empathie, notre réserve commune d'émotions, notre sens de l'humour et nos expériences partagées.

Aucun algorithme ne saurait définir à quel moment prendre la main de l'autre pour qu'il ne s'enferme pas dans une inexplicable peur. Aucune boîte noire ne saurait sourire pour faire s'esquisser en miroir un sourire aux coins des

## I L'Année ophtalmologique

yeux pleins de larmes. Aucune binarisation ne saurait mêler quelques mots d'espoir à l'annonce inacceptable de la perte de ce que l'on n'est pas encore prêt à sacrifier. Ce qui fait l'unicité de chacun et ce que nous avons tous en partage... nos émotions.

L'intelligence humaine n'est pas artificielle, elle est sensible. Là où la machine binarise pour apprendre, l'homme apprend par cœur, c'est-à-dire avec ses émotions...

En psychanalyse, on dit que chaque peur révèle un désir ou une tentation cachée dans notre "boîte noire" à nous... Alors, la peur d'être remplacés par la machine n'est-elle pas la tentation inavouée d'oublier notre humanité? Car cette tentation-là, je le crains, s'est déjà manifestée trop souvent par le passé.

### Intelligence artificielle et applications dans la prise en charge des pathologies rétinienne

J. ZERBIB, S. TICK

#### 1. Améliorer l'accessibilité aux soins ?

L'intelligence artificielle a donc fait son entrée dans notre vie quotidienne, et tout naturellement dans le domaine de la médecine. En radiologie, pour interpréter une mammographie ou une radio de thorax, dans le domaine de la dermatologie pour détecter et diagnostiquer des cancers de la peau... Les applications sont vastes.

Un des premiers champs d'application en ophtalmologie est la rétinopathie diabétique (RD). En 2018, la FDA (agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) a autorisé le premier dispositif médical utilisant l'IA dans le dépistage de la rétinopathie diabétique. Le dispositif, baptisé IDx-DR (*fig. 1*), est validé pour la détection de la rétinopathie diabétique grâce à un algorithme analysant des



Fig. 1 : le dispositif IDx-DR approuvé par la FDA dans le dépistage automatisé de la rétinopathie diabétique.

rétinophotographies. Il est, aux États-Unis, uniquement autorisé chez l'adulte à partir de 22 ans.

Dans un pays où la perte visuelle due à la rétinopathie diabétique concerne chaque année 24 000 patients, "ce programme permet la commercialisation d'un dispositif d'IA qui le rend utilisable par des professionnels de santé qui ne sont normalement pas habilités à dispenser des soins oculaires", explique la FDA. Michael D. Abràmoff publiait en août 2018 dans *Nature Digital Medicine* la première étude pivotale de détection automatique utilisant ce dispositif sur 10 sites distincts et chez 900 patients diabétiques sans antécédent connu de rétinopathie diabétique. Après acquisition des images, l'analyse, se faisant en 20 secondes (deux images de 45° : pôle postérieur et quadrant nasal), a été comparée à une analyse "humaine" au sein du centre de lecture du Wisconsin. Les anomalies détectées sont les microanévrismes, les décollement de rétine, les

hémorragies et les exsudats lipidiques. Sur l'ensemble de la cohorte, il a été retrouvé une sensibilité diagnostique de 87 % et une spécificité de 90 %, ainsi qu'une imagerie exploitable chez 96 % des patients. Il est à noter que le système a par ailleurs une sensibilité de 97,6 % pour l'identification des patients nécessitant une prise en charge rapide.

L'objectif primaire de santé publique annoncé est de permettre ce repérage efficace des patients nécessitant une évaluation et un traitement ultérieur par un rétinologue spécialiste et donc une réduction des coûts liés à la perte visuelle des patients atteints de rétinopathie sévère.

Une étude de vraie vie publiée en avril 2019 chez 1 616 patients a, par ailleurs, récemment montré que la spécificité et la sensibilité de ce dispositif sont meilleures comparativement à une méthode classique d'analyse en cas de RD dite "menaçant la vision"

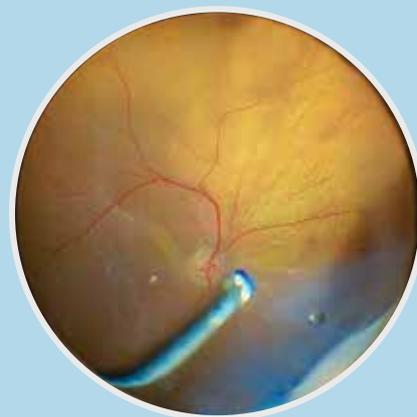
# Une Nouvelle Vision de l'Endo-Illumination



## Contrôle Directionnel Intégré

### Chandelier Directionnel 29G\*

- Facilité d'utilisation avec le système d'entrée valvé 29G
- Eclairage grand angle
- Illumination accrue grâce au système directionnel
- Le chandelier directionnel facilite la chirurgie bimanuelle



\*Brevet en cours

**Venez nous voir à la SFO, Stand F18 - Hall Passy**

Beaver-Visitec International Sales Ltd.  
Tel: +33 (0)4 85 88 00 33 Option 3  
commandes@bvimedical.com  
vitreq.com



## I L'Année ophtalmologique

(respectivement 97,8 %/100 %) qu'en cas de RD "au-delà de modérée" (95 %/79,4 %).

L'intérêt de ce dispositif est démontré dans le dépistage des stades tardifs de RD. Une des questions à se poser est clairement le diagnostic des formes très débutantes pour lesquelles il paraît moins efficient. Il s'agit ici d'une véritable question de santé publique et de l'enjeu politique porté au dépistage et à la prévention. Améliorer l'accessibilité au soin est en effet un enjeu primordial mais, en cas de généralisation de l'utilisation de ces dispositifs, il faudra sans doute ne pas perdre de vue l'intérêt de diagnostiquer les formes débutantes afin d'en prévenir leur évolution et l'équilibre du diabète, primordial chez ces patients pluripathologiques.

### POUR EN SAVOIR PLUS

- ABRAMOFF MD, LAVIN PT, BIRCH M *et al.* Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *npj Digital Medicine*, 2018;1:39;doi:10.1038/s41746-018-0040-6.
- VERBRAAK FD, ABRAMOFF MD, BAUSCH GC *et al.* Diagnostic accuracy of a device for the automated detection of diabetic retinopathy in a primary care setting. *Diabetes Care*. 2019;42:651-656.
- TREDER M, LAUERMANN JL, ETER N. Automated detection of exudative age-related macular degeneration in spectral domain optical coherence tomography using deep learning. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256:259-265.
- PRAHS P, RADECK V, MAYER C *et al.* OCT-based deep learning algorithm for the evaluation of treatment indication with anti-vascular endothelial growth factor medications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018;256:91-98.

### 2. Aide au diagnostic des pathologies rétinienne

Les systèmes d'IA paraissent très performants et étendus aux différents domaines de la médecine et de

l'ophtalmologie. Ils présentent un spectre large : dépistage, télé-médecine, aide à l'ophtalmologiste dans par exemple la rétinopathie du prématuré. Des algorithmes ont également été mis en place, comme dans le glaucome, pour détecter la neuropathie glaucomateuse sur des clichés du fond d'œil ou pour dépister les déficits glaucomateux débutants sur des champs visuels.

Peater Keane a présenté, pour la première fois à EURETINA, une évaluation d'un prototype d'OCT en intelligence artificielle développé par le *Moorfield Eye Hospital* et la société DeepMind. L'article a été publié en septembre 2018 dans *Nature Medicine* et repris dans de nombreux quotidiens et hebdomadaires non médicaux. Ces équipes ont développé des algorithmes "d'apprentissage profond" ou *deep learning* dans le but de proposer un diagnostic et un délai de prise en charge dans les pathologies rétinienne. Une base de données de segmentations, de diagnostics correspondants et de délais recommandés de prise en charge est enregistrée par l'appareil. Plus de 14 800 *mapping* et 8 diagnostics possibles ont été intégrés : normal, néovaisseau choroïdien, œdème maculaire, trou maculaire complet, trou lamellaire maculaire, chorioretinopathie séreuse centrale, traction vitréo-maculaire et atrophie géographique. Le diagnostic est posé par l'appareil sous forme de pourcentage (probabilité que le diagnostic soit celui-là) et classé ensuite en urgent/semi-urgent/non urgent/surveillance. L'analyse des segmentations automatiques des images prend en compte 15 facteurs différents. Cette analyse a été comparée à celle faite par l'homme. Le taux d'erreur semble identique à celui d'experts rétiniens ayant plus de 12 ans d'expérience.

Pour conclure ce paragraphe, une des réflexions aujourd'hui est probablement l'estimation de la limite de cette technologie quand elle est comparée à l'expérience médicale, celle qui nous permet, grâce à l'analyse multimodale,

à l'échange entre praticiens, au fait d'avoir vu un jour une pathologie rare, un "mouton à cinq pattes". Tout cela est pour l'instant bien loin d'être remplacé par l'IA même si cette avancée est indéniablement extraordinaire. L'ordinateur ne saura jamais que ce nous lui apprenons... Cela incite à la réflexion.

### POUR EN SAVOIR PLUS

- LI Z, HE Y, KEEL S *et al.* Efficacy of a deep learning system for detecting glaucomatous optic neuropathy based on color fundus photographs. *Ophthalmology*, 2018;125:1199-1206.
- DE FAUW J, LEDSAM JR, ROMERA-PAREDES B *et al.* Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nat Med*, 2018;24:1342-1350.

### Les nouveaux acronymes en pathologie rétinienne, exemple des PEVAC

#### S. MREJEN

Lors de l'article "Quoi de neuf en rétine?" l'année dernière, nous vous avons parlé du syndrome de pachy-choroïde péripapillaire ou PPS. Ces dernières années ont, en effet, été marquées par l'apparition de nouveaux acronymes en pathologie rétinienne. Dans le cadre notamment des pathologies vasculaires, ont été décrites la PAMM (*paracentral acute middle maculopathy*) et la PEVAC (*perifoveal exudative vascular anomalous complex*). Cette année, nous vous parlerons donc de cette dernière.

#### PEVAC

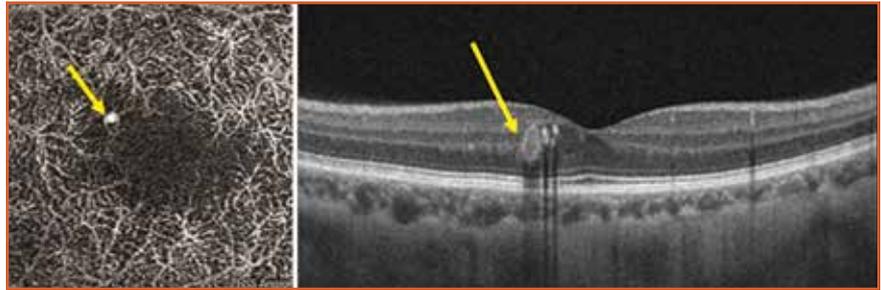
En 2011, Querques *et al.* rapportaient 2 cas d'une nouvelle entité appelée PEVAC. Un peu plus tard, en 2017, une étude multicentrique de B. Freund, L. Yannuzzi et E. Souied présente 15 yeux. Il s'agit donc d'un microanévrisme isolé unilatéral qui peut se compliquer d'exsudats lipidiques, de kystes intra-rétiniens et d'hémorragies. C'est un diagnostic d'exclusion après avoir éliminé des causes systémiques

d'anomalies vasculaires, en particulier le diabète et l'hypertension artérielle, ainsi que des causes locales telles que des occlusions veinulaires de drainage maculaire, des télangiectasies maculaires de type 1 unilatérales ou encore une anastomose rétino-choroïdienne ou RAP (*retinal angiomatous proliferation*).

L'anomalie vasculaire est strictement localisée au niveau maculaire et l'examen rétinien périphérique est normal, ce qui sera confirmé sur l'angiographie à la fluorescéine. Sur cette angiographie, le microanévrisme est hyperfluorescent aux temps précoces, avec diffusion modérée aux temps tardifs. Sur l'OCT-b-scan structurel, le microanévrisme apparaît comme une lésion ronde à paroi hyperreflective et lumière hyporeflective. Les complications à type d'exsudats lipidiques ou de kystes intrarétiniens peuvent aussi être mis en évidence sur l'OCT structurel (**fig. 2**).

En 2018, nous avons rapporté une série concernant nos 8 patients pris en charge au CIL (Mrején-Uretsky, *Retina*, 2018). L'âge moyen des patients était de 68 ans (de 45 à 84 ans). 5 patients avaient été diagnostiqués initialement comme syndrome d'Irvin-Gass (1 cas), télangiectasies maculaires de type 1 (1 cas) et RAP (3 cas). L'anomalie vasculaire anévrysmale était localisée soit au niveau du réseau capillaire rétinien superficiel, soit du réseau profond dans 2 cas, soit visualisée au niveau des 2 plexi sur l'OCT-angiographie. Sur l'OCT-angiographie, une raréfaction capillaire pouvait être visualisée autour du microanévrisme dans 6 cas sur 8. Dans 2 cas sur les 8, l'exsudation a pu être résolue de façon prolongée après photocoagulation focale au laser thermique dans 1 cas accessible et répondeur après 13 IVT d'anti-VEGF dans 1 cas. La réponse de l'exsudation aux IVT d'anti-VEGF est inconstante dans cette entité.

Le PEVAC est une nouvelle entité assez rare à identifier grâce au bilan d'imagerie par OCT, OCT-angiographie et angio-



**Fig. 2** : PEVAC en OCT-A et OCT-B-Scan. D'après *Retina*, 2018.

graphie à la fluorescéine, et à distinguer des anastomoses rétinocoroïdiennes liées à la DMLA car la prise en charge et le pronostic visuel sont différents.

#### POUR EN SAVOIR PLUS

- QUERQUES G, KUHN D, MASSAMBA N *et al.* Perifoveal exudative vascular anomalous complex. *J Fr Ophthalmol*, 2011;34:559.e1-4.
- MREJEN-URETSKY S, LE HM, NGHIEM-BUFFET S *et al.* Insights into perifoveal exudative vascular anomalous complex. *Retina*, 2018 [Epub ahead of print].

### La thérapie génique, une avancée thérapeutique majeure dans la prise en charge de l'amaurose congénitale de Leber associée à la mutation du gène *RPE65*

**P.-O. BARALE**

L'amaurose congénitale de Leber (LCA) est une maladie rare autosomique récessive due au développement anormal des cellules photoréceptrices. 11 types de LCA sont décrits en raison de l'implication de plusieurs gènes. La mutation bi-allélique du gène *RPE65* est impliquée dans la rétinite pigmentaire (RP-20) et la LCA de type 2. La thérapie génique dans la LCA 2 a été décrite pour la première fois en 2008.

Le gène *RPE65* code pour la protéine *RPE65*, une isomérase présente dans la couche d'épithélium pigmentaire rétinien (RPE). L'âge d'apparition des

dystrophies rétiniennes associées à la mutation *RPE65* bi-allélique est variable et peut aller de l'enfance à l'âge adulte. La nyctalopie et les signaux scotopiques plats ou sévèrement réduits sur l'électrorétinogramme (ERG) sont des symptômes qui persistent quel que soit l'âge d'apparition. Les signes et symptômes qui se manifestent à des âges différents sont les suivants : nystagmus et défaut de fixation et de suivi, qui sont souvent observés à des âges plus précoces, et perte de champ périphérique, plus généralement détectée plus tardivement. La cécité nocturne est observée dans les formes précoces et tardives de la maladie, en raison de la perte de fonctionnalité des bâtonnets.

La thérapie génique utilisée dans cette pathologie et très récemment commercialisée est le Luxturna (voretigène neparvovec). Le voretigène neparvovec est un vecteur destiné au transfert de matériel génétique, qui utilise la capside d'un vecteur viral adéno-associé de sérotype 2 (AAV2) comme véhicule pour délivrer l'ADNc de la protéine de 65 kDa de l'épithélium pigmentaire rétinien humain (hRPE65) au niveau de la rétine. Luxturna est dérivé d'un AAV présent naturellement et largement chez l'homme, par des techniques de recombinaison génétique. Le 19 décembre 2017, la FDA a approuvé la commercialisation de cette molécule aux États-Unis. L'AMM européenne a été obtenue le 22 novembre 2018 et, le 5 décembre 2018, la 1<sup>re</sup> patiente a été traitée hors-US au CHNO des Quinze-Vingt dans le service du Pr Sahel.

tango reflex 

## Optimisez vos traitements lasers pour:

- Capsulectomie
- Iridotomie périphérique
- Trabéculoplastie Sélective au Laser (SLT)
- Vitréolyse au laser pour le traitement des corps flottants (LFT)

## Laser combiné YAG/SLT/LFT

Venez le découvrir au 125<sup>ème</sup> congrès de la SFO sur notre stand N05 du 11 au 14 mai 2019 au Palais des Congrès de Paris.

Siège Européen:

Tél: 04.82.91.04.60

[info@ellex.fr](mailto:info@ellex.fr) | [ellex.com](http://ellex.com)



Tango Reflex™ est un laser ophtalmique de Classe 3B, conçu, fabriqué et distribué par Ellex Medical Pty Ltd. Ce dispositif médical est destiné exclusivement aux professionnels de santé pour le traitement de certaines affections oculaires. Pour le bon usage de ce dispositif médical, 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 : AVRIL 2019

ELL\_TGR\_PUB\_FR\_0419

Après vitrectomie 3 voies et réalisation du décollement postérieur du vitré, l'injection de Luxturna se fait dans l'espace sous-rétinien et est suivie d'un échange fluide-air. La quantification des modifications de performance dans l'étude publiée en 2017 était évaluée de la façon suivante : chaque ambiance lumineuse pour laquelle le patient réussissait avec succès un parcours défini avait un score attribué. Le score plus élevé réalisé était pris en compte par apport à l'évaluation initiale. À 1 an, le changement de score moyen bilatéral était de 1,8 (SD 1,1) dans le groupe traité *versus* 0,2 (1,0) dans le groupe contrôle (p = 0,0013).

En France, chez la première patiente traitée aux CHNO des Quinze-Vingt, il a été retrouvé une amélioration notable de la vision scotopique dès la première semaine suivant le traitement du premier œil, une meilleure stabilité de la fixation permettant une amélioration marquée de son champ visuel monoculaire et binoculaire, et une amélioration des scores d'acuité visuelle. L'inconvénient majeur de ce traitement est aujourd'hui son prix, d'environ 700 000 euros pour les deux yeux.

### POUR EN SAVOIR PLUS

- RUSSELL S, BENNETT J, WELLMAN JA *et al.* Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;390:849-860.
- LLOYD A, PIGLOWSKA N, CIULLA T *et al.* Estimation of impact of RPE65-mediated inherited retinal disease on quality of life and the potential benefits of gene therapy. *Br J Ophthalmol*, 2019 [Epub ahead of print].
- MORIMURA K, FISHMAN GA, GROVER SA *et al.* Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or Leber congenital amaurosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998;95:3088-3093.
- THOMPSON DA, GYÜRÜS P, FLEISCHER LL *et al.* Genetics and phenotypes of RPE65 mutations in inherited retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000;41:4293-4299.

## I L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf dans le glaucome ?



**F. APTÉL**

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

J'ai le plaisir de vous présenter les nouveautés et innovations dans le domaine du glaucome. Cette année, j'ai choisi de vous proposer une sélection de publications qui ont marqué l'année passée dans 4 grands domaines de cette spécialité :

- la télémédecine et l'intelligence artificielle appliquées au diagnostic et au suivi des glaucomes ;
- l'OCT-angiographie pour le diagnostic et le suivi des neuropathies glaucomeuses, et également pour la compréhension de la physiopathologie de cette maladie ;
- les résultats cliniques de micro-drains et des techniques de chirurgie micro-invasive ;
- les nouvelles classes thérapeutiques médicales.

### Télémédecine et intelligence artificielle

La télémédecine consiste en l'échange d'informations médicales à distance à

l'aide des méthodes de communications numériques. Elle peut être utilisée pour le dépistage, le diagnostic, l'instauration de traitements et le suivi de maladies chroniques. Le glaucome constitue un champ d'application très prometteur : sa prévalence est importante et amenée à augmenter du fait du vieillissement de la population, les critères de diagnostic et de suivi d'un glaucome sont bien définis, et enfin presque tous les examens nécessaires au diagnostic et au suivi d'un glaucome peuvent être réalisés par un auxiliaire médical et télétransmis pour être interprétés à distance.

Plusieurs études récentes ont démontré l'intérêt médical (sensibilité et spécificité pour le diagnostic et le suivi) et médico-économique (plus grand nombre de cas diagnostiqués ou suivis à coûts constants) de la télémédecine dans le domaine du glaucome. De plus, l'intelligence artificielle permet un traitement optimisé de toutes les données médicales collectées et numérisées, et augmente encore la performance et l'efficacité de la télémédecine.

>>> Une étude réalisée sur la côte est des États-Unis montre l'intérêt de la télémédecine pour favoriser l'accès aux soins des populations défavorisées et n'ayant habituellement pas d'examen ophtalmologique, pour des raisons essentiellement financières et culturelles ou sociales [1]. Un examen en télémédecine combinant une mesure de la pression intraoculaire (PIO) et un cliché rétinophotographique du fond d'œil et de la papille étaient réalisés dans une population majoritairement afro-américaine, dans un centre mobile situé à proximité immédiate du lieu de

résidence des populations sélectionnées. Les données étaient ensuite interprétées à distance.

Une hypertonie oculaire a été mise en évidence dans 6,6 % des cas, et une anomalie du fond d'œil – de nature variée – dans 34 % des cas (28 % de papilles suspectes et 11 % de rétinopathies diabétiques). La grande majorité des sujets pour lesquels l'examen de dépistage en télémédecine a mis en évidence une anomalie ont accepté et réalisé un examen ophtalmologique complet dans un deuxième temps (82 % des sujets).

Ce travail montre qu'un dépistage ophtalmologique réalisé sur le lieu de résidence des populations à dépister est bien accepté, permet un dépistage efficace de nombreuses pathologies oculaires méconnues, et est suivi d'une prise en charge spécialisée ensuite.

>>> Une autre étude américaine s'est intéressée à la possibilité d'utiliser la télémédecine pour le suivi à distance de sujets hypertones ou suspects de glaucomes et non traités [2]. Plus de 200 sujets ont été suivis avec un examen annuel en télémédecine, comportant une mesure de la PIO, de l'acuité visuelle et un OCT de la couche des fibres optiques papillaires (RNFL). L'acceptabilité des patients à ce mode de suivi était très bonne, avec 97,3 % des sujets présents à la visite un an après inclusion, et 92,5 % deux ans après. À la fin de la période de suivi, seuls 5 sujets sur 225 ont dû être adressés à un ophtalmologiste pour une dégradation de l'épaisseur de la couche des fibres optiques ou une élévation de la PIO, et pour 2 sujets seulement un traitement hypotonisant a été instauré.

## I L'Année ophtalmologique

Les questionnaires de satisfaction montraient un grand intérêt des patients pour cette méthode de suivi à distance. Cette étude montre que la télé-médecine peut être utilisée pour le suivi d'une situation fréquente (hypertension non traitée), et épargne des consultations classiques consommatrices de temps médical.

>>> Dans un avenir proche, il est possible que l'intelligence artificielle, et particulièrement le *deep learning* entraîné à partir de grandes bases de données, assiste voire remplace partiellement l'analyse humaine des données issues des examens en télé-médecine. Ainsi, une équipe a comparé l'analyse humaine de 48 116 photographies de papilles (par 21 spécialistes du glaucome) et l'analyse de ces mêmes clichés par un algorithme de *deep learning* [3].

La performance diagnostique de l'analyse automatisée des images était excellente, avec une aire sous la courbe ROC de 0,986, une sensibilité de 95,6 % et une spécificité de 92 %. Ces résultats semblent robustes et ont été confirmés par les travaux d'autres équipes (*fig. 1*) [4].

### ■ OCT-angiographie

L'étude non invasive de la vascularisation rétinienne et papillaire en OCT-angiographie se développe, avec de nombreux fabricants qui proposent des algorithmes d'analyse et des paramètres permettant de quantifier les caractéristiques des réseaux vasculaires rétiens, péri-papillaires et papillaires. Les applications en ophtalmologie sont nombreuses. En cas de glaucome, l'OCT-angiographie met en évidence une réduction de la densité du réseau vasculaire de l'anneau neurorétinien et des couches internes de la rétine, proportionnelle à la sévérité du glaucome.

De nombreuses publications se sont intéressées à la performance des nouveaux paramètres, et il n'est pas illicite de dire

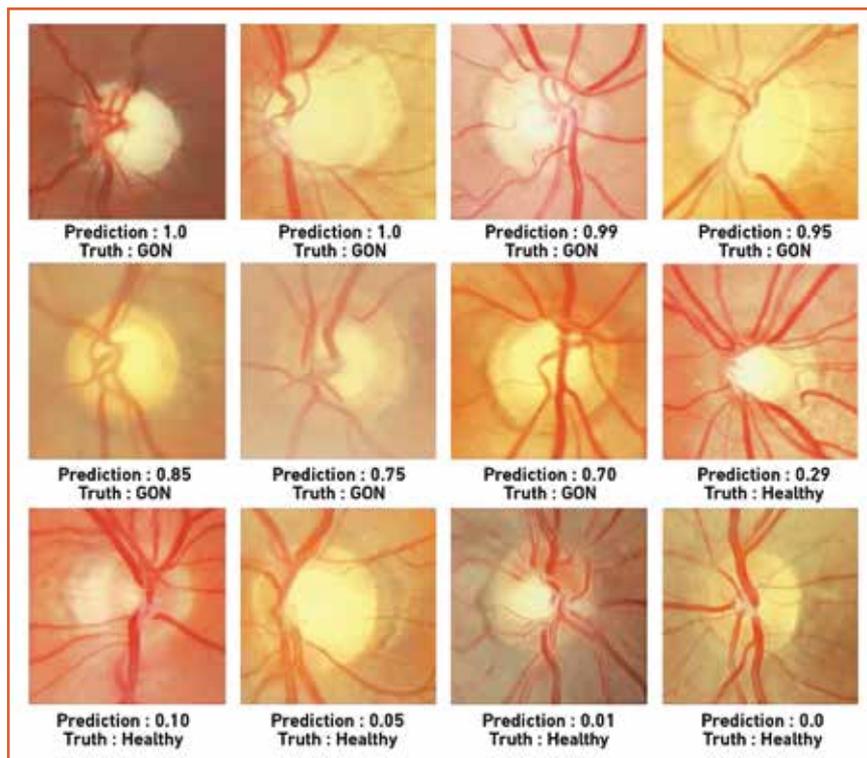


Fig. 1 : Exemple de prédictions exactes réalisées par un logiciel d'intelligence artificielle à partir de simples clichés de la papille (d'après [4]).

que les résultats sont parfois décevants, avec souvent des performances pour le diagnostic d'un glaucome ou le suivi qui ne sont pas supérieures à celles des paramètres anatomiques plus anciens (couche des fibres optiques RNFL, complexe ganglionnaire maculaire GCC), voire même parfois inférieures.

>>> Une étude asiatique récente a ainsi comparé la performance diagnostique et la relation structure-fonction du complexe ganglionnaire maculaire et de la densité vasculaire au niveau du pôle postérieur évaluée en OCT-angiographie [5]. Les paramètres issus de l'analyse du complexe ganglionnaire maculaire étaient presque tous plus performants que les paramètres OCT-angio : par exemple l'aire sous la courbe ROC de l'épaisseur moyenne du GCC était supérieure de 0,17 à celle de la densité des vaisseaux maculaires. La sensibilité pour détecter un glaucome (à une spécificité de 90 %) de l'épaisseur moyenne du GCC

était supérieure de 29 % à celle de la densité vasculaire. Enfin, la corrélation aux atteintes du champ visuel de l'épaisseur du complexe ganglionnaire maculaire était également meilleure que celle des paramètres issus de l'analyse OCT-angio.

>>> Un intérêt de l'OCT-angio sera peut-être l'étude du rôle des mécanismes vasculaires dans la genèse des neuropathies glaucomateuses (plusieurs études longitudinales sont en cours aux USA), et aussi l'évaluation des nouvelles classes thérapeutiques agissant sur le flux sanguin oculaire.

### ■ Chirurgies micro-invasives

La chirurgie micro-invasive du glaucome (MIGS) a pour objectif d'abaisser la PIO en facilitant l'évacuation de l'humeur aqueuse en dehors de l'œil, avec un délaiement tissulaire moindre que lors des chirurgies filtrantes conventionnelles,

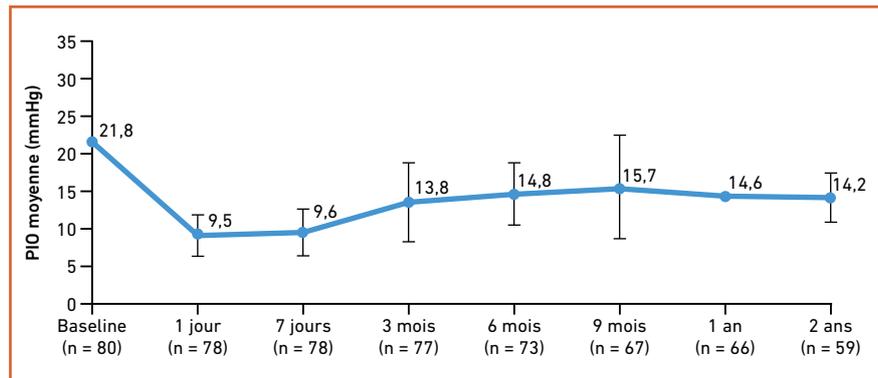
de façon à permettre une récupération visuelle plus rapide et des risques complications moindres.

Plusieurs travaux récemment publiés ou présentés permettent de mieux définir la place potentielle des nouvelles MIGS par rapport aux techniques plus anciennes. Globalement, ces travaux montrent une aptitude à réduire la PIO importante et prolongée, même si elle est parfois un peu inférieure à celle des chirurgies filtrantes conventionnelles, et surtout une facilité d'utilisation et une tolérance bien meilleure que ces dernières.

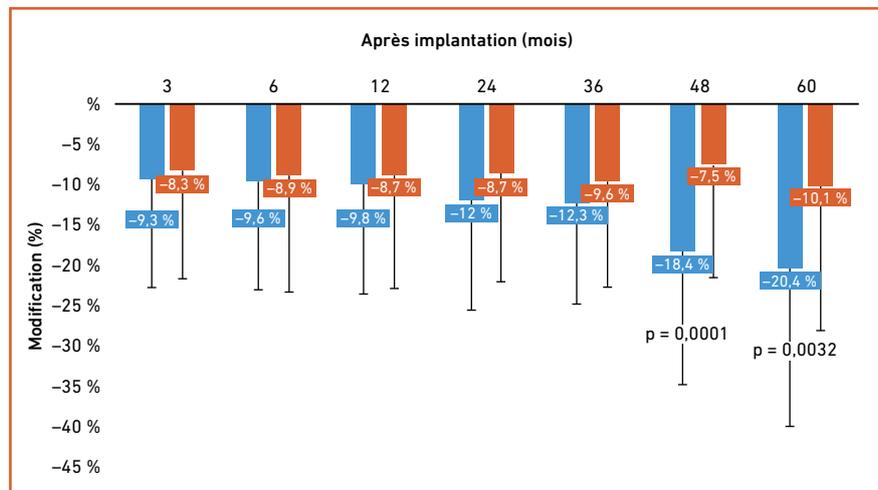
>>> De nombreuses études ont démontré l'intérêt du drain XEN (Allergan) dans des situations variées : glaucomes exfoliatifs, glaucomes déjà opérés de trabéculotomie, chirurgie combinée à une chirurgie de la cataracte [6-9]. Les études ont montré une bonne tolérance et un faible taux de complications. Néanmoins, la nécessité de révisions à l'aiguille ou chirurgicales de la bulle n'est pas rare, et le suivi d'un patient opéré doit être régulier et aussi fréquent qu'après une chirurgie filtrante classique.

>>> De même, les résultats à 2 ans d'une étude européenne évaluant le drain Micro-Shunt (Santen) ont été présentés lors du congrès de l'*American Academy of Ophthalmology* 2018. L'aptitude à réduire la PIO est importante, la tolérance bonne, et surtout le faible taux de *needling*/ou de révisions chirurgicales de la bulle de filtration doit être souligné (**fig. 2**) [10].

>>> *A contrario* de ces résultats favorables, l'analyse des résultats cliniques à 5 ans d'un drain suprachoroïdien (Cypass, Alcon), évalué dans l'étude COMPASS, a montré une réduction de la densité cellulaire endothéliale plus importante dans le groupe chirurgie de la cataracte plus drain que dans le groupe contrôle chirurgie de la cataracte seule (**fig. 3**) [11]. Une relation entre la position de l'implant et la perte cellulaire endothéliale était observée: une protrusion plus importante



**Fig. 2 :** Réduction de la PIO 2 ans après implantation du drain Micro-Shunt dans une étude pivotale européenne (d'après [10]).



**Fig. 3 :** Perte cellulaire endothéliale dans les 2 groupes de l'étude COMPASS (bleu: chirurgie de la cataracte + drain Cypass ; orange: chirurgie de la cataracte seule) (données Alcon) [11].

de l'implant en chambre antérieure était associée à une perte plus importante.

Ces résultats ont amené à un retrait mondial de l'implant du marché par son fabricant. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer la perte cellulaire endothéliale: contact mécanique avec l'endothélium lors de l'implantation, toxicité du matériau utilisé, turbulence dans l'écoulement de l'humeur aqueuse à proximité du drain, ou contact mécanique avec l'endothélium lors des clignements de paupières ou de la pression digitale sur le globe ou les paupières.

Il est à noter que, dans l'étude COMPASS, aucune greffe de cornée n'a dû être

réalisée. Le fabricant a préconisé une surveillance accrue des patients implantés, mais pas un retrait systématique des drains posés.

## Nouveaux traitements médicaux

Plusieurs nouvelles classes thérapeutiques sont en cours de développement clinique. Certaines agissent en remodelant le trabéculum et en le rendant plus perméable à l'humeur aqueuse, et proposent de ce fait un mécanisme d'action nouveau. Deux de ces classes ont été évaluées dans des essais cliniques de phase 3 (donneurs d'oxyde nitrique

## L'Année ophtalmologique

(NO) et inhibiteurs des rho-kinases), et sont commercialisées aux USA et/ou au Japon.

>>> La classe des donneurs de NO semble particulièrement intéressante, ayant montré dans les études une aptitude à réduire la PIO supérieure à celle du latanoprost (analogue de prostaglandine), avec une tolérance comparable. Une analyse combinée de deux études de phase 3, incluant 840 sujets randomisés pour recevoir du timolol 0,5 % deux fois par jour ou un analogue de prostaglandine donneur de NO (latanoprostène bunod) a montré une réduction de la PIO diurne moyenne à 3 mois d'environ 32 % avec le latanoprostène bunod et 28 % sous timolol (différence significative) (fig. 4) [12]. Le profil de tolérance était comparable, avec une faible différence de risque d'hyperhémie conjonctivale modérée ou sévère (à 3 mois 7,5 % sous latanoprostène bunod et 2,7 % sous timolol).

>>> Une autre classe thérapeutique a été évaluée dans des essais de phase 3, les inhibiteurs des rho-kinases, avec ici encore une analyse combinée de deux études de phase 3 publiée cette année. 1 167 sujets hypertones ou glaucomeux ont été randomisés pour recevoir du timolol 0,5 % deux fois par jour, ou un inhibiteur des rho-kinases (netarsudil) une ou deux fois par jour [13]. La baisse pressionnelle diurne moyenne à 3 mois était de respectivement -20,4 %, -18,5 % et -20,8 %.

La tolérance de la nouvelle classe thérapeutique était par contre assez médiocre, avec un taux d'hyperhémie conjonctivale élevé (50-53 % des sujets sous netarsudil une fois par jour, 59 % sous netarsudil deux fois par jour, et 8-11 % sous timolol). Cette classe thérapeutique trouvera peut-être un avenir sous forme de combinaisons (faiblement dosées) à un analogue de prostaglandines, ou par le développement de nouvelles molécules de cette classe mieux tolérées.

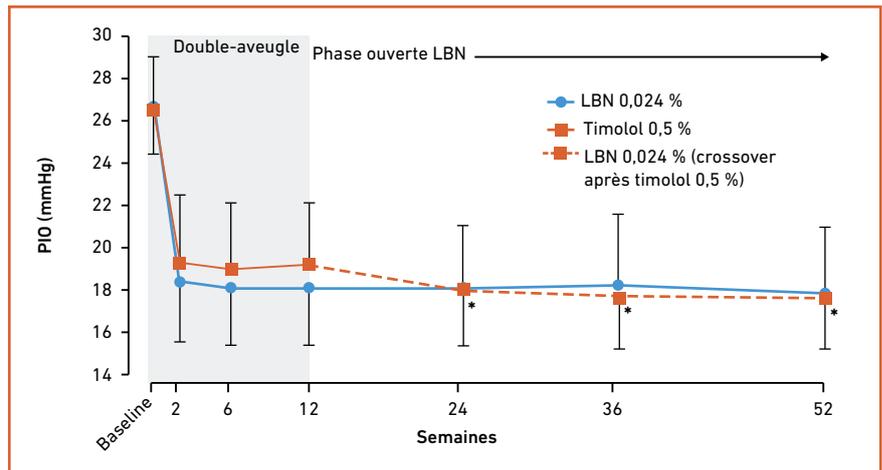


Fig. 4 : Analyse combinée des études APOLLO et LUNAR (efficacité d'un analogue de prostaglandine donneur de NO – latanoprostène bunod (LBN) – comparé au timolol 0,5 % 2 fois par jour) (d'après [12]).

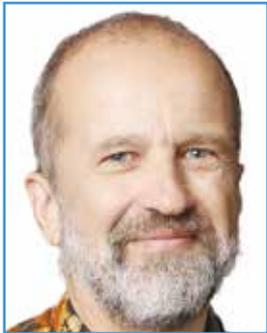
### BIBLIOGRAPHIE

- HARK L, ACITO M, ADEGHATE J *et al.* Philadelphia telemedicine glaucoma detection and follow-up study: ocular findings at two health centers. *J Health Care Poor Underserved*, 2018;29: 1400-1415.
- MODJTAHEDI BS, CHU K, LUONG TQ *et al.* Two-year outcomes of a pilot glaucoma suspect telemedicine monitoring program. *Clin Ophthalmol*, 2018;12: 2095-2102.
- LI Z, HE Y, KEEL S *et al.* Efficacy of a deep learning system for detecting glaucomatous optic neuropathy based on color fundus photographs. *Ophthalmology*, 2018;125:1199-1206.
- CHRISTOPHER M, BELGHITH A, BOWD C *et al.* Performance of deep learning architectures and transfer learning for detecting glaucomatous optic neuropathy in fundus photographs. *Sci Rep*, 2018;8:16685.
- WAN KH, LAM AKN, LEUNG CK. Optical coherence tomography angiography compared with optical coherence tomography macular measurements for detection of glaucoma. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:866-874.
- KARIMI A, HOPES M, MARTIN KR *et al.* Efficacy and safety of the ab-interno Xen gel stent after failed trabeculectomy. *J Glaucoma*, 2018;27:864-868.
- KARIMI A, LINDFIELD D, TURNBULL A *et al.* A multi-centre interventional case series of 259 ab-interno Xen gel implants for glaucoma, with and without combined cataract surgery. *Eye (Lond)*, 2018 [Epub ahead of print].
- MANSOURI K, GILLMANN K, RAO HL *et al.* Prospective evaluation of Xen gel implant in eyes with pseudoexfoliative glaucoma. *J Glaucoma*, 2018;27: 869-873.
- LENZHOFFER M, STROHMAIER C, HOHENSINN M *et al.* Longitudinal bleb morphology in anterior segment OCT after minimally invasive transscleral ab interno Glaucoma Gel Microstent implantation. *Acta Ophthalmol*, 2018 [Epub ahead of print].
- APTEL F, BECKERS HJ, WEBERS CA *et al.* Two-year results of the MicroShunt Glaucoma Drainage System in patients with primary open-angle glaucoma. Presented at AAO 2018.
- <https://www.alcon.com/news/media-releases/alcon-announces-voluntary-global-market-withdrawal-cy-pass-micro-stent-surgical>
- WEINREB RN, LIEBMAN JM, MARTIN KR *et al.* Latanoprostène Bunod 0.024% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: pooled phase 3 study findings. *J Glaucoma*, 2018;27: 7-15.
- 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.

L'auteur a déclaré des activités de consultant pour les laboratoires Allergan, Eyetechnicare, Novartis, Sanotek, Santen et Théa.

## L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en contactologie ?



**J.-P. COLLIOT**

Centre médical d'ophtalmologie, CHANTILLY,  
Unité de contactologie des Quinze-Vingts, PARIS.

**A**u cours de l'année passée, nous avons sélectionné **quelques nouveautés** intéressantes dans le domaine des lentilles et dans celui des services.

### Prévention de la myopie

Prévenir l'évolution de la myopie devient un sujet d'actualité car les chiffres sont alarmants. On estime en effet qu'en 2050, 1 milliard de personnes pourraient atteindre les 25,5 mm de longueur axiale, seuil d'apparition des complications – maculopathie, glaucome, cataracte précoce et décollement de rétine.

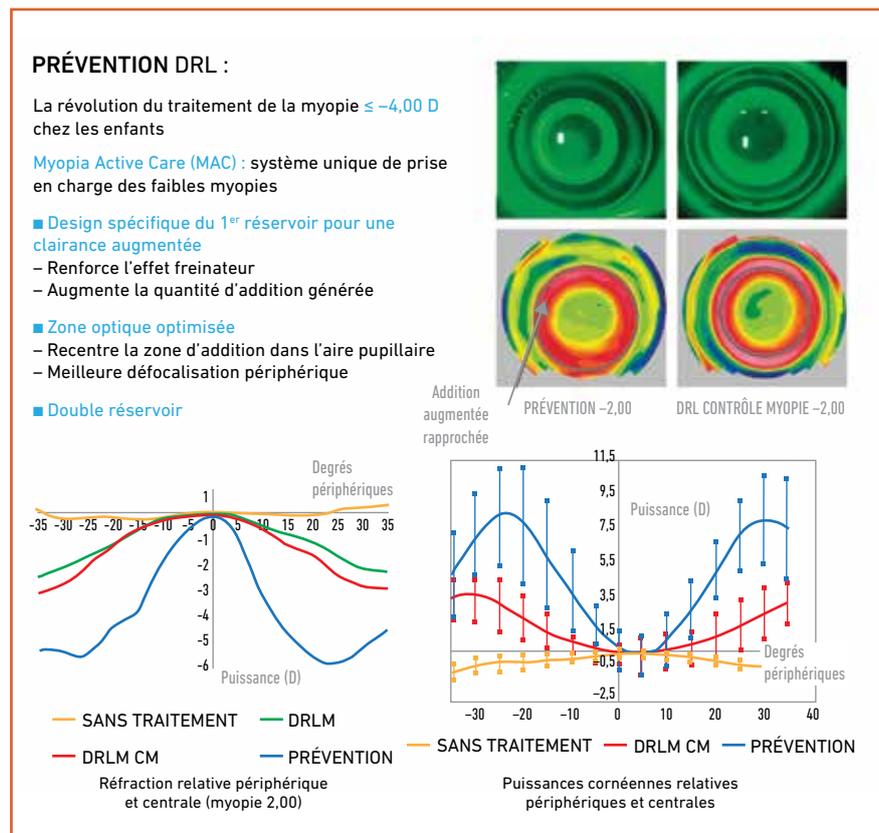
Pour freiner cette évolution, deux cibles sont possibles :

– la voie sensorielle afférente, en modifiant la défocalisation hypermétropique périphérique avec les lentilles défocalisantes ;

– la voie sensorielle efférente, qui passe par l'épaississement choroïdien et la stimulation de la dopamine, notamment par l'atropine à 0,01 %. Cet alcaloïde n'existe en France que dans le cadre d'études multicentriques hospitalières et seulement en préparation magistrale conservée au chlorure de benzalkonium, or on connaît l'effet délétère au long cours de ce produit sur la surface cornéo-conjonctivale. On attend pour l'instant des unidoses non conservées (qui existent en Extrême-Orient) associées à des lentilles défocalisantes.

### 1. Lentilles d'orthokératologie

L'orthokératologie est actuellement la technique la plus efficace. La réduction de la zone optique avec l'augmentation de la réfringence de l'anneau périphérique ont été à l'origine de la conception de la lentille **DRL Prévention (Precilens)** (fig. 1). L'effet orthokératologique – qui permet de s'affranchir de tout moyen de correction dans la journée par le port d'une lentille durant la nuit – passe ici au second plan derrière l'effet freinateur : un diamètre de zone optique de 4 mm et une



**Fig. 1 :** Lentille DRL Prévention (Precilens).

# I L'Année ophtalmologique

réfringence d'environ 40 dioptries. Mais cette géométrie n'est valable que jusqu'à -4 dioptries car, au-delà, la zone optique est déjà réduite: la lentille s'adresse aux myopies faibles dans un but préventif.

## 2. Pour les patients qui ne peuvent pas bénéficier de l'orthokératologie

Les lentilles à port diurne allient défocalisation périphérique (pour enrayer le défocus myopique) et diminution du lag (retard) accommodatif. Rappelons que, lorsqu'ils regardent un objet proche, les enfants myopes ont une réponse accommodative inférieure à la proximité de l'objet, ce qui entraîne une image légèrement floue: les rayons lumineux provenant des objets proches sont focalisés derrière la rétine. Ce phénomène, appelé lag accommodatif, s'avère plus élevé chez les myopes que chez les emmétropes.

### >>> Les lentilles disponibles

Trois nouvelles lentilles défocalisantes, dont 2 souples et 1 rigide, sont disponibles. Leur port doit être quotidien afin de créer la focalisation périphérique en avant de la rétine qui va stopper l'élongation sclérale.

● **La MiSight de CooperVision (fig. 2)** est une lentille jetable journalière en hydrogel (phosphorylcholine, un matériau de la Proclear) avec une gamme de -0,25 à -6, uniquement sphérique. La MiSight bénéficie d'une expérience européenne de plusieurs années et est disponible en France depuis le début 2018. Deux zones de traitement créent la défocalisation myopique, tandis que deux zones de correction corrigent complètement la myopie, et cela dans toutes les positions du regard.

● **La Mylo de Mark'Ennovy (fig. 3)** est aussi une lentille uniquement sphérique, en revanche elle est en silicone hydrogel, mensuelle, avec une perméabilité (DK/e) de 75 et une gamme de -0,25 à -15, des diamètres et des rayons variables. Sa zone optique est composée de plusieurs

puissances concentriques alternées afin de créer une profondeur de champ étendue (*Extended Depth of Focus* ou EDOF).

● **La lentille rigide Pré-Amyopic de Precilens (fig. 4)** permet d'équiper les myopies jusqu'à -20, avec des diamètres de 9 à 11,1 (par 0,3) et des rayons de 7,2 à 8,6 (par 5/100) avec un diamètre de zone optique fixe. La géométrie contient en face interne 2 micro-réservoirs périphériques, et en moyenne périphérie un gradient de puissance qui va supprimer le défocus hypermétropique. Une version torique est à l'étude, mais comme toute lentille rigide, la version actuelle

va absorber un astigmatisme cornéen antérieur d'environ 30/100 (1,5  $\Delta$ ).

## Autres nouveautés en lentilles

Pour les cornées irrégulières, kératocônes, dégénérescences marginales pellucides, post-kératoplastie, ainsi que post-chirurgie, nous disposons de:

### 1. Nouvelles lentilles rigides

● **L'Airkone (LCS)** s'adapte en 2 temps: le centre, puis le bord (*edge lift*) avec possibilité d'action (sur mesure) sur

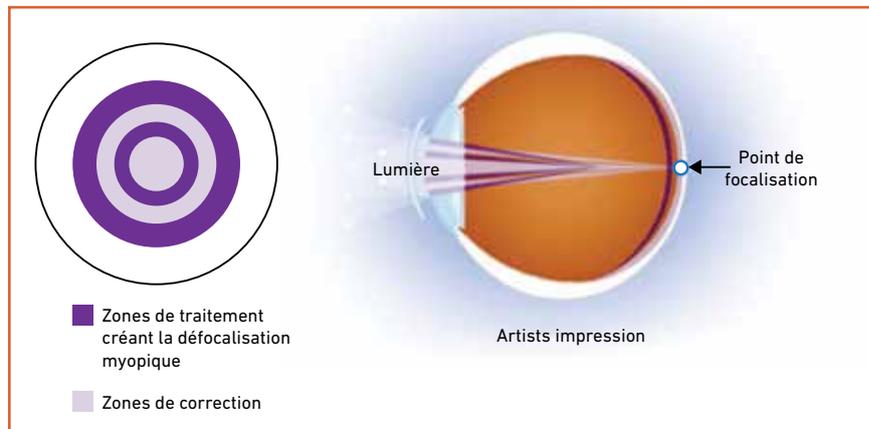


Fig. 2: Lentille souple défocalisante MiSight (CooperVision).

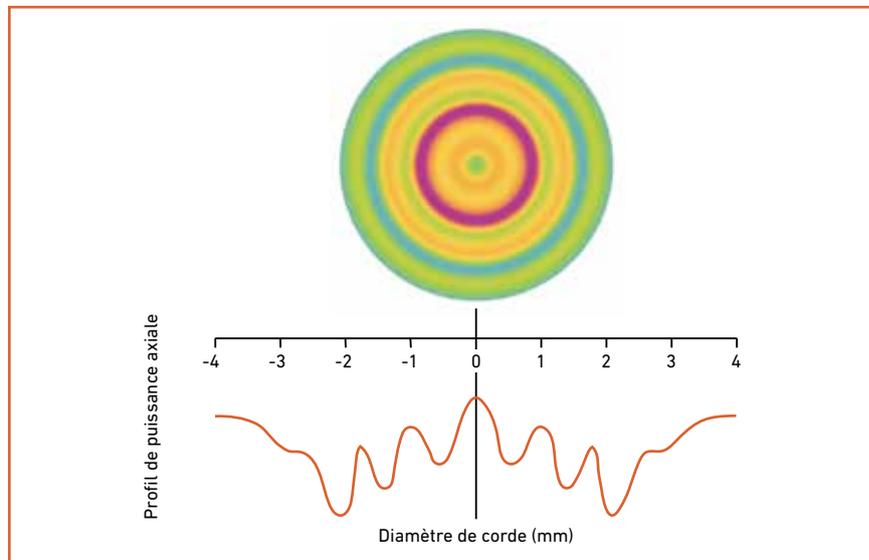
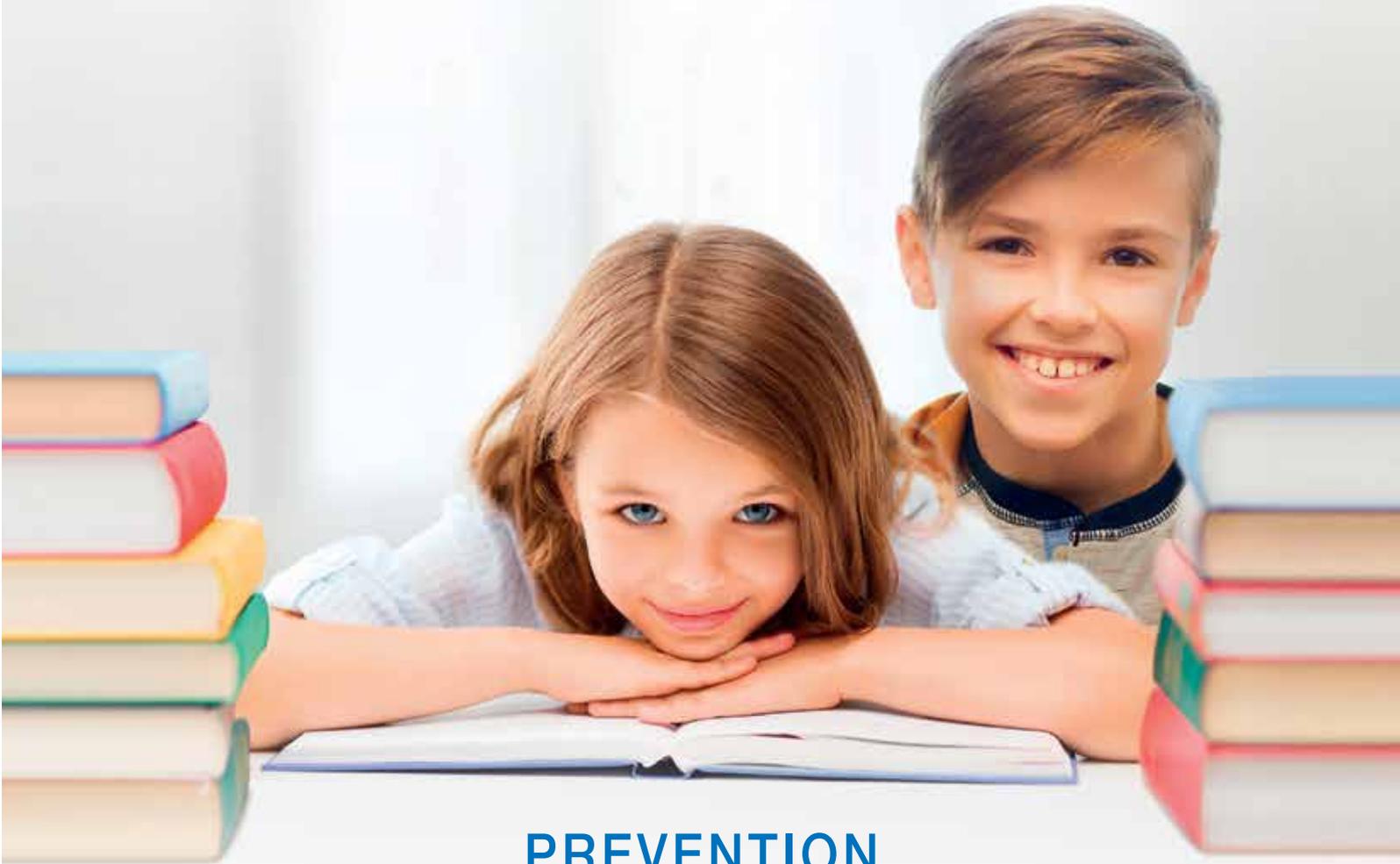


Fig. 3: La lentille Mylo (Mark'Ennovy) est composée de plusieurs puissances concentriques alternées.



# Precilens

Une expertise unique en contrôle de la myopie



## PREVENTION

La seule lentille ORTHO-K qui prévient  
l'évolution de la myopie des enfants

Disponible dans Click & Fit\*

Service aux Professionnels  
Formations - Conseils - Aide à l'adaptation  
Tel : +33 (0)1 45 13 18 49 - E-mail : [technique@precilens.com](mailto:technique@precilens.com)  
[www.lentilledenuit.com](http://www.lentilledenuit.com) – [www.precilens.com](http://www.precilens.com)

LE MEILLEUR DE LA TECHNOLOGIE FRANÇAISE EN LENTILLES DE CONTACT

\*Logiciel d'aide à l'adaptation téléchargeable sur le site [www.precilens.com](http://www.precilens.com)

# L'Année ophtalmologique

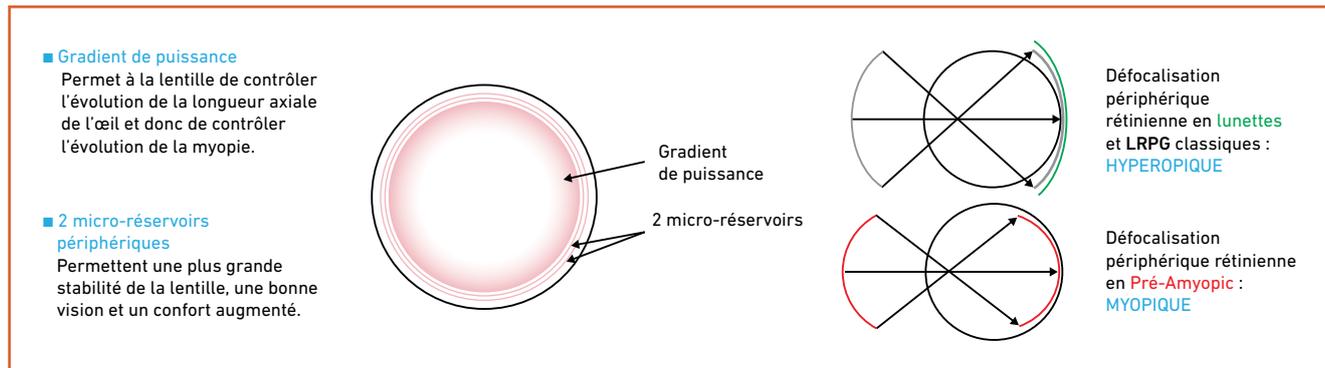


Fig. 4 : Structure de la lentille rigide défoalisante Pré-Amyopic (Precilens).

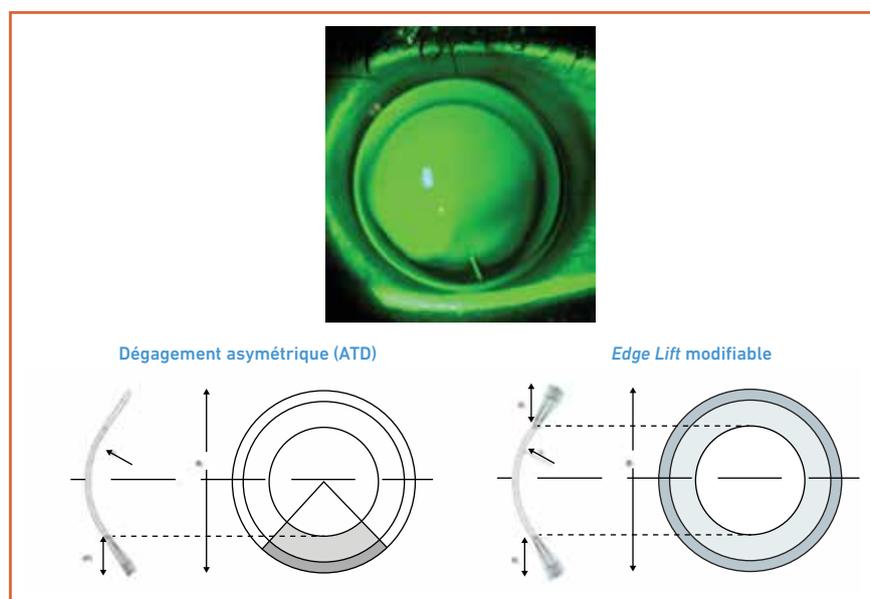


Fig. 5 : L'Airkone (LCS).

la moyenne périphérie (fig. 5). Toutes possibilités de tores et une version multifocale à vision de loin centrale.

- **L'Aéria oblate (LCS)** permettra d'équiper les cornées opérées de chirurgie réfractive avec un dégagement inverse (fig. 6).

- Les limites de dégagements périphériques pour les lentilles **Rose K (Menicon)** sont étendues, ce qui permet de pousser les indications dans les kératocônes très saillants :

- les Rose K2 Post Graft et Rose K2 IC (Irregular Cornea) : edge lift de -3 à +3 par pas de 0,5 ;
- la Rose K NC (Nipple Cone) : de +4 à -1,5 par pas de 0,1 ;
- la Rose K XL : de +6 à -1 par pas de 0,5.

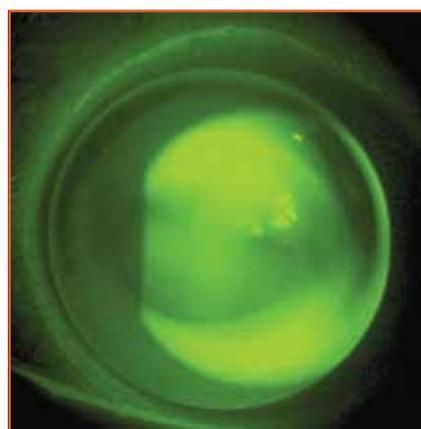


Fig. 6 : L'Aéria oblate (LCS), pour les cornées opérées de chirurgie réfractive.

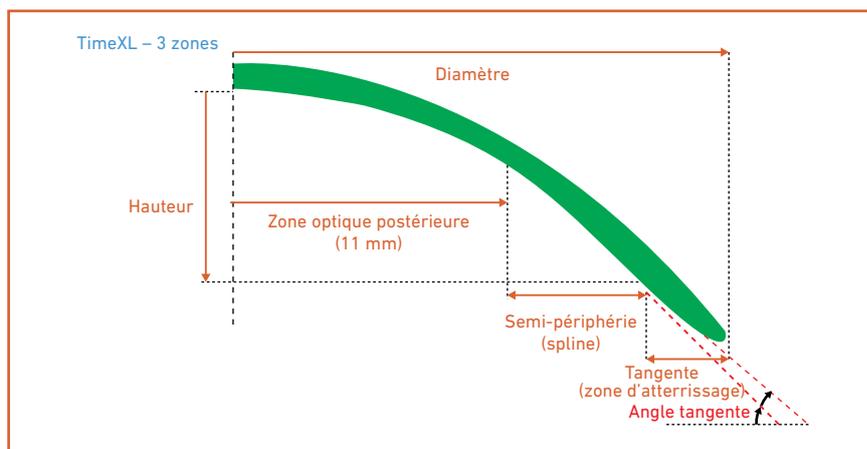


Fig. 7 : Lentille rigide TimeXL (Menicon). Diamètre de 16 mm modulable.

## 2. Nouvelles lentilles sclérales

● **La TimeXL (Menicon) (fig. 7)** est proposée d'emblée avec des dégagements toriques, et son adaptation repose sur la zone d'atterrissage sclérale (tangente) exprimée en degrés et qui va répartir au mieux les pressions de l'appui scléral : c'est le premier paramètre à modifier en cas de besoin avant la flèche ou le rayon de courbure central. La TimeXL bénéficie du matériau Z, dont la perméabilité et la résistance aux dépôts est connue. Diamètre de 16 mm modulable.

● **La Zenlens (Precilens) (fig. 8)** a 2 profils – un oblate (post-chirurgie réfractive et greffes) et un prolate (kératocône et indications de sécheresse) – afin de répondre aux différentes indications. Elle existe en 2 diamètres (16 et 17) pour les différentes tailles de cornée, et bénéficie du principe *Smart Curve* qui permet de ne pas modifier le reste de l'adaptation quand on modifie un paramètre. Un dégagement torique est disponible. La flèche est nommée sagittale (SAG), le rayon de courbure *Base Curve* (BC), le rayon de clairance limbique *Limbal Clearance Curve* (LCC), et l'appui scléral *Advanced Peripheral System* (APS).

● **L'ICD 14,5 (LCS) (fig. 9)** est une nouvelle variante de l'ICD 16,5. La réduction de diamètre s'accompagne d'une réduction de flèche d'environ 800 µm. Le diamètre 16,5 reste la première intention, mais certaines fentes palpébrales n'ouvrent pas suffisamment et l'adaptation de la zone d'atterrissage sclérale SLZ peut être facilitée en réduisant le diamètre.

## 3. Nouvelles lentilles hybrides

Dérivées de l'AirKone ou de l'Aéria oblate, dont elles reprennent toutes les géométries (sphériques ou toriques), **l'EyeBrid AirKone (fig. 10)** et **l'EyeBrid oblate** demandent une adaptation préalable de la partie rigide puis de la jupe souple.

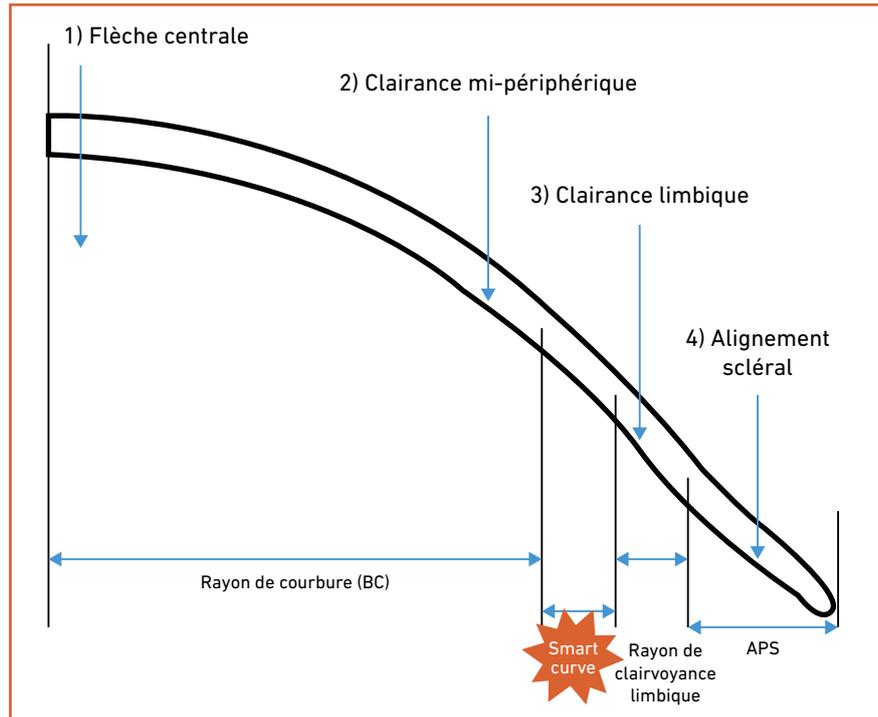


Fig. 8 : Lentille sclérale Zenlens (Precilens), pour cornées irrégulières.

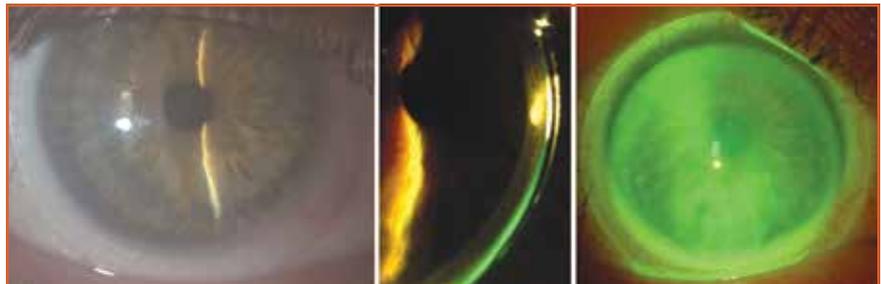


Fig. 9 : L'ICD 14,5 (LCS), avec un diamètre et une flèche plus réduits que ceux de l'ICD 16,5.

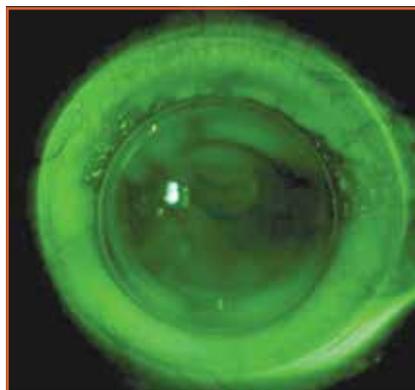


Fig. 10 : EyeBrid AirKone (LCS), pour tous les types de kératocônes.

## Nouveaux matériaux ou traitements de surface

### 1. L'HydraGlyde (fig. 11)

Pour les lentilles souples d'Alcon, ce produit intéresse à présent l'Air Optix torique et l'Air Optix multifocale. Il s'agit d'une matrice enveloppante, déjà présente sur les lentilles sphériques Air Optix, qui améliorera l'hydratation. L'HydraGlyde est combiné à la technologie SmartShield, un procédé qui lutte contre l'adhérence des dépôts gras sur la surface de la lentille.

## L'Année ophtalmologique

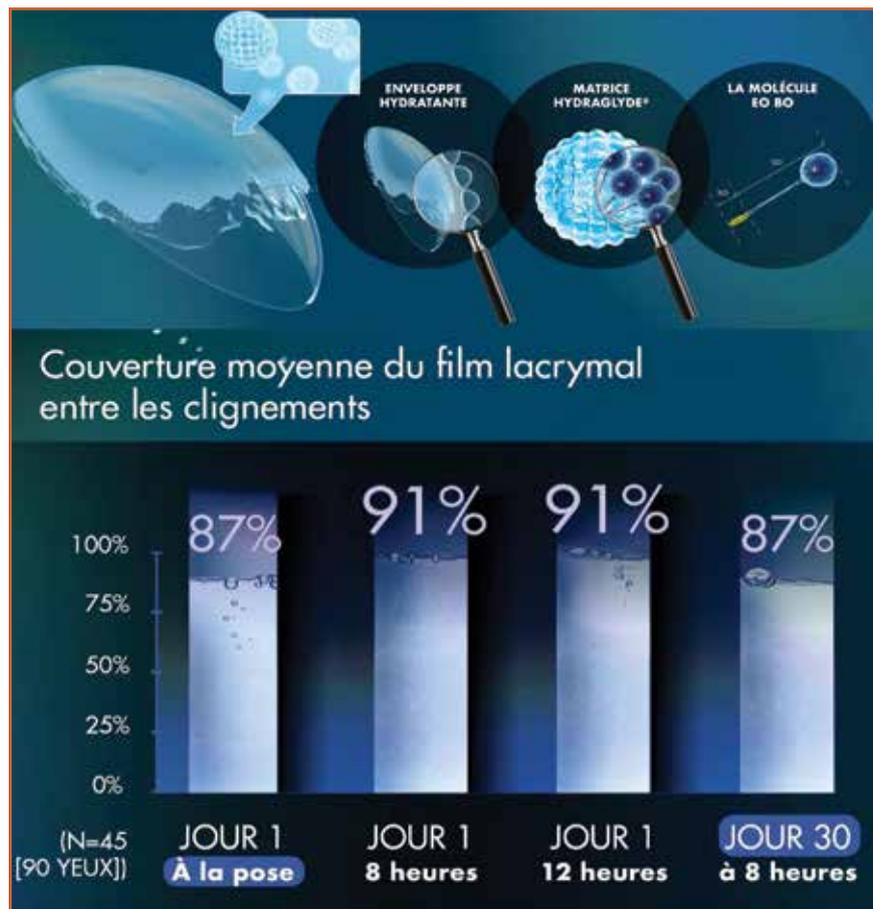


Fig. 11 : Matrice enveloppante HydraGlyde (Alcon).



Fig. 12 : Hydra-PEG (Contamac).

### 2. L'Hydra-PEG (Contamac) (fig. 12)

Sur les lentilles de LCS (rigides, sclérales, souples en silicone-hydrogel et les hybrides) ainsi que sur la OneFit (lentille sclérale d'Ocellus). Le but est de traiter la surface avec une couche résistante aux lipides, censée être bien plus efficace qu'un traitement plasma en cas d'apparition de zones d'assèchement. Ce traitement peut être effectué en différé sur une lentille qui a déjà été portée et peut être refait s'il devient moins efficace après quelques mois.

Il est par contre très fragile et interdit toute déprotéinisation chimique, tout frottement comme le savonnage, tout produit abrasif ou solution à base d'alcool ou de polyvidone. Une liste des produits autorisés (pour la plupart, des multifonctions et des peroxydes) est disponible sur le site internet de LCS.

### 3. Un matériau de lentilles rigides : l'Acuity 200 (LCS)

Ce matériau a une perméabilité record de 211, il est disponible sur toute la gamme de rigides et de sclérales de LCS.

### 4. Pour les lentilles souples

#### >>> En silicone hydrogel

##### ■ En jetables journalières

- Une version sphérique, la **Miru 1 Day upside de Menicon (fig. 13)** qui, outre son blister présentant obligatoirement la lentille sur sa face externe, allie modulus bas (0,36), hydrophilie à 56 % et faible coefficient de friction tout en conservant une transmissibilité à l'oxygène appréciable (DK/e à 91).

- Pour les astigmatés, la **MyDay toric (fig. 14)** reprend le système de stabilisation de la Biofinity torique et assure une possibilité de transmission élevée pour une lentille torique toujours plus épaisse (DK/e à 80) avec un modulus bas (0,4) et une hydrophilie à 54 %.

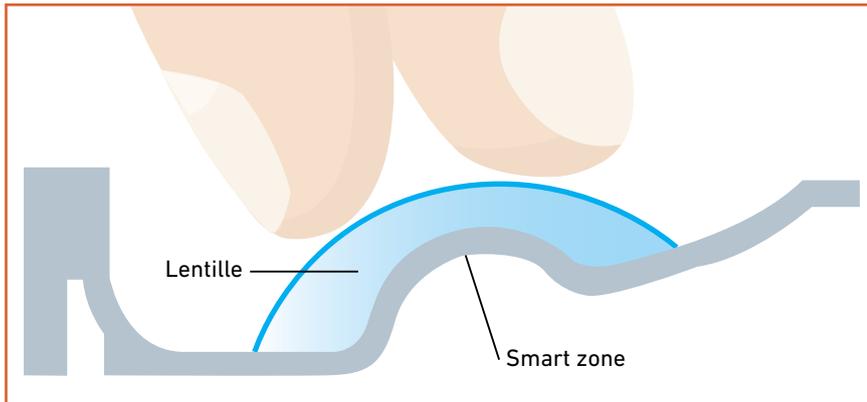


Fig. 13 : Nouvelle matière Miru 1 Day upside (Menicon).

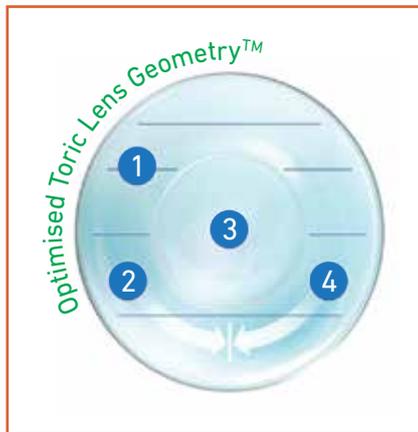


Fig. 14 : MyDay toric.

- Pour les presbytes, la **C2 Xtra (Precilens)**, en Filcon II3, permet, avec le profil LOW, d'adapter les presbyties de moins de 2,5 d'addition. Elle coexiste avec la C2 multifocale, mais son protocole d'adaptation repose sur le maximum convexe pour la vision de loin et l'optimisation devra commencer par la modification de la sphère en ayant le moins possible recours à une augmentation de l'addition.

#### ■ En mensuelles toriques

- L'**Ultra (Bausch + Lomb)** est à présent déclinée en torique avec une perméabilité très haute pour une torique (DK/e de 114), une hydrophilie de 46 % et 5 cylindres dont  $-2,25$  et  $-2,75$  sur tous les axes par  $10^\circ$ , sphères de  $-9$  à  $+6$ .

- La **Vita torique (Johnson & Johnson)** reprend le matériau de la Vita sphérique pour un port de 30 jours, avec tous les axes par  $10^\circ$  si la sphère est de 0 à  $-6$  et le cylindre de  $-0,75$ ,  $-1,25$  ou  $-1,75$ . Pour le cylindre de  $-2,25$ , les axes sont  $0^\circ$  et  $90^\circ \pm 10^\circ$  ou  $20^\circ$ , ainsi que pour les sphères de  $-6,5$  à  $-9$  ou de  $+0,25$  à  $+4$ . La perméabilité est toujours très importante (DK/e à 129) avec une hydrophilie de 41 %.

#### >>> Parmi les lentilles en hydrogel, 2 nouveautés en jetables journalières

- La **Biotrue OneDay pour astigmates (Bausch + Lomb)** donne le choix entre 4 cylindres, avec notamment des axes obliques ( $60^\circ$  et  $120^\circ$ ) pour les cylindres de  $-0,75$ ,  $-1,25$  et  $-1,75$ . Pour le cylindre de  $-2,25$ , les axes sont à  $0^\circ \pm 20^\circ$  et  $90^\circ$ .

- La **Versa torique (Mark'Ennovy)**, jetable journalière torique sur mesure, avec tous les cylindres de  $-0,75$  à  $-2,75$  par  $0,25$  et de  $-3,25$  à  $-5,75$  par  $0,5$ , et dans tous les axes par  $5^\circ$  pour des sphères de  $-10$  à  $+10$  : 65 sphères, 15 cylindres et 36 axes ! Rayon (8,70) et diamètre (14,40) uniques. En boîte de 90 lentilles, leur fabrication est déclenchée dès la demande d'une barrette de 6 lentilles d'essai et elles sont donc disponibles dès la fin de l'essai. Seule lentille journalière à proposer une gamme si étendue, elle permet de repousser les limites de l'adaptation occasionnelle des astigmates.

## ■ Du côté des services

### 1. Produits

>>> De nouveaux étuis à paniers pour lentilles sclérales (fig. 15) permettent leur nettoyage et leur conservation dans une solution multifonction, dans un peroxyde ou dans de la polyvidone (produit Cleadow GP de LCS). Chez LAO, ces étuis peuvent être combinés avec l'Avizor Ever Clean, un peroxyde avec déprotéinisation enzymatique incluse dans le comprimé quotidien neutralisant.



Fig. 15 : Étui à paniers proposé par LAO en association avec Ever Clean.

>>> Un kit de départ pour lentilles sclérales est désormais disponible chez Menicon, avec un étui à paniers, une ventouse de pose et une ventouse de retrait.

>>> Une bague de pose permet une meilleure préhension des lentilles de grand diamètre (LCS).

### 2. Enseignement et applications

>>> Le Campus Menicon, situé sur le site de fabrication, dans la zone d'activités de Roissy-Charles-de-Gaulle, assure non seulement des formations en présentiel mais aussi des formations à distance et du *e-learning*.

# Gamme complète Sécheresse oculaire

DIAGNOSTIC

## LACRYDIAG™ Analyseur de surface oculaire



**4 examens non-contact** répondant aux critères du DEWS II :

INTERFÉROMÉTRIE

N.I.B.U.T.

MÉNISQUE LACRYMAL

MEIBOGRAPHIE



TRAITEMENT

## LACRYSTIM™ Système IPL



Traitement du **dysfonctionnement des glandes de meibomius** et de l'inflammation

**SFO**  
Stand F13

### SYMPOSIUM SFO

La Sécheresse oculaire sous les projecteurs  
Samedi 11 mai de 12h30 à 13h30  
Salle 241, Niveau 2

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

 **Quantel**  
medical  
www.quantel-medical.fr

L'analyseur de surface oculaire LACRYDIAG est un appareil de diagnostic médical non-invasif de classe I, conçu par SBM SISTEMI pour QUANTEL MEDICAL et dont l'enregistrement du produit a été fait auprès du ministère de la santé italienne. L'IPL LacryStim est un dispositif médical de classe IIb, conçu par CSB pour QUANTEL MEDICAL, et dont l'évaluation de conformité a été réalisée par l'organisme IMQ, CE 0051. Il est destiné aux professionnels de santé dans le cadre du diagnostic et du traitement de certaines affections oculaires. Pour le bon usage de ces produits, il est recommandé de suivre les indications et contre-indications détaillées dans la notice d'utilisation des produits. Document publicitaire à destination des professionnels de santé.

Date de réalisation : AVRIL 2019

XS\_LACRYDIAG\_PUB\_FR\_0419

>>> Chez CooperVision, nous disposons à présent d'une plateforme de *e-learning* baptisée CooperVision Learning Academy. Intégrée dans l'espace professionnel du site, cette formation permet de profiter de l'expertise de contactologues de renom (par modules).

>>> Le calculateur intelligent DataBox, qui optimise la prescription des lentilles de la gamme Ophtalmic, est maintenant connecté avec 2 logiciels d'ophtalmologie, Studio Vision et Ophix.

>>> Johnson & Johnson propose des formations en cabinet avec l'accompagnement d'un consultant technique, et des journées de formation au siège, à Issy-les-Moulineaux, les Workshop Academy Days.

>>> CooperVision propose une application pour le calcul des lentilles toriques et progressives : OptiExpert (sur smartphones et tablettes). Le nouveau calculateur permet de définir très rapidement les lentilles toriques optimales de première intention sur base de la réfraction des lunettes en tenant compte de la distance verre-œil dans les deux méridiens, mais aussi des gammes disponibles en termes de sphère, cylindre et axe dans les gammes Biofinity Progressives, Toric, Clariti 1-Day Toric et MyDay toric.

### ■ Conclusion

Une année intéressante pour les lentilles techniques et des innovations dans toutes les branches de la contactologie, pour le plus grand bien de nos patients !

L'auteur a déclaré des activités de consultant pour Alcon, Bausch + Lomb, CooperVision, Johnson & Johnson, Precilens, Menicon et LCS.

## L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en surface oculaire ?



V. ELMALEH<sup>1, 2</sup>, A. MUSELIER-MATHIEU<sup>3, 4</sup>

<sup>1</sup> Cabinet médico-chirurgical de l'Alcazar, BEAUSOLEIL,

<sup>2</sup> CHU de NICE,

<sup>3</sup> Centre Ophtalmologique Saint-Paul, PARIS,

<sup>4</sup> Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild, PARIS.

### Imagerie diagnostique pour la sécheresse oculaire

La sécheresse oculaire est une cause très fréquente de consultation. Il est parfois difficile de comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents et de poser un diagnostic précis. De nouveaux appareils sont développés avec comme objectif de faciliter le diagnostic de sécheresse oculaire et notamment l'étude de sa composante évaporative, souvent associée à une dysfonction des glandes de Meibomius.

Il s'agit souvent de topographes auxquels viennent s'ajouter des nouvelles fonctionnalités comme la meibographie, le NIBUT (temps de rupture du film lacrymal non invasif) ainsi que l'interférométrie du film lacrymal (analyse de la qualité du film lacrymal). On peut citer le topographe Cornea 550 d'Essilor ou le Sirius et l'Antares de Medical DevEyes.

Le Lacrydiag de Quantel tente, quant à lui, de synthétiser le diagnostic de sécheresse oculaire par la prise de 4 mesures en 4 minutes : mesure du ménisque de larmes (analyse quantitative de la phase aqueuse), NIBUT (évaluation de la stabilité du film lacrymal au niveau de la couche mucinique), meibographie infrarouge (analyse du nombre et de l'aspect des glandes de Meibomius des paupières inférieures et supérieures et analyse logicielle du pourcentage de perte de ces glandes) et interférométrie (analyse qualitative et quantitative de la couche lipidique).

Ces outils ont l'avantage de compléter notre examen clinique par des mesures objectives et qui peuvent être réalisées en délégation de tâche. Il faudra bien sûr évaluer à l'aide d'études bien systématisées si les résultats obtenus sont fiables et reproductibles et s'ils améliorent la capacité diagnostique du praticien ou le suivi des patients atteints de pathologie de surface oculaire.

### Traitement de la dysfonction des glandes de Meibomius : des nouveautés

Le dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM) est la cause principale de sécheresse oculaire. Lorsque la fonction meibomienne est perturbée, on note une diminution du meibum au niveau de la surface oculaire, qui entraîne une instabilité du film lacrymal par hyperévaporation. L'altération de la sécrétion du meibum peut être liée à une diminution de production, à son hyperviscosité ou encore à une obstruction des glandes meibomiennes. Plus

rarement, il existe une hyperproduction d'un meibum pathologique, caractérisant la séborrhée meibomienne (dans les dermatites séborrhéiques notamment).

Les DGM représentent une part importante des pathologies de la surface oculaire. Ils peuvent être primitifs (ménopause, rosacée, dermatite séborrhéique, iatrogénie par les rétinoïdes ou la chimiothérapie...) ou secondaires à une inflammation chronique de voisinage conjonctivale ou cutanée (conjonctivite allergique chronique, port de lentilles de contact, iatrogénie par collyres au long cours...) [1].

L'examen de la surface oculaire est essentiel et permet d'identifier le type d'atteinte, de classer le stade et d'envisager la prise en charge thérapeutique. L'interrogatoire, l'examen clinique avec coloration fluorescéinique, l'examen du bord libre et l'expression meibomienne sont les piliers du diagnostic. En cas de présence de croûtes à la base des cils en aspect de collerettes, ou en aspect cylindrique gainant alors le cil, la présence de *Demodex* est fortement suspectée (**fig. 1**). En effet, depuis quelques années, le *Demodex*, acarien connu depuis plus de 150 ans, redevient une piste plus largement explorée dans les DGM.



Fig. 1 : Collerette dans le cadre d'une blépharite antérieure avec *Demodex*.

## I L'Année ophtalmologique

Il existe 2 espèces de *Demodex* chez l'homme : *Demodex follicularis* (qui vit en petits groupes et colonise le follicule pileux-cil) et *Demodex brevis* (qui vit en solitaire enchâssé dans les glandes de Meibomius et dans la glande sébacée). Le *Demodex* met 10 jours pour devenir adulte et survit 3 à 4 semaines. Il est présent physiologiquement dans la peau et les follicules pileux et sa prévalence augmente avec l'âge. Il se nourrit de meibum, de kératine, de cellules mortes et de bactéries. Le *Demodex* peut être à l'origine d'une inflammation et d'une irritation s'il est présent en quantité anormalement importante (plus de 5 *Demodex* par follicules), et participe en tant que vecteur de bactéries au processus pathologique des paupières.

La prise en charge thérapeutique des DGM repose sur plusieurs axes puisque cette atteinte chronique est multifactorielle. L'hygiène des paupières reste une étape essentielle, elle agit pour enrayer l'hyperviscosité du meibum qui aboutit à une obstruction des glandes et une kératinisation des orifices. L'hygiène palpébrale peut être effectuée à l'aide de gants, de compresses, de masques ou de lunettes.

La thérapie pulsée (LipiFlow) permet de réaliser en 12 minutes un réchauffement du meibum et une expression efficace. Des études ont montré une efficacité sur les symptômes pouvant aller jusqu'à 9 mois selon les patients. Mais en pratique clinique, si l'efficacité n'est pas toujours prédictible, son utilisation en cas d'atrophie des glandes n'est pas indiquée [2-5].

Les antibiotiques sont intéressants par leurs propriétés antibactériennes mais aussi anti-inflammatoires. Ils peuvent être utilisés par voie locale ou orale (azithromycine, cyclines...). Le recours aux anti-inflammatoires locaux (corticostéroïdes, cyclosporine) peut être envisagé en cas d'atteinte cornéenne notamment.

Enfin, le DGM est à l'origine d'une sécheresse oculaire qualitative au départ puis

souvent mixte par la suite. Le recours aux substituts lacrymaux a toute son indication. De nombreuses familles sont déjà disponibles, et l'industrie pharmaceutique met récemment à notre disposition de nouveaux substituts lacrymaux comprenant, en association avec notamment de l'acide hyaluronique, des phospholipides et des triglycérides (Hylovis Lipo Multi, Neovis Total Multi).

En cas d'infestation à *Demodex*, l'hygiène des paupières permet d'enlever les croûtes. L'huile d'arbre à thé est efficace contre le *Demodex* et est déjà retrouvée à différentes concentrations dans des préparations comme le Vyseo gel et la mousse Steriblef. Plus récemment, des lingettes contenant du terpinène-4-ol (Bléphademox) ont montré une efficacité. En cas de persistance des croûtes malgré une hygiène palpébrale bien conduite, un traitement oral à base d'ivermectine en dose unique peut être envisagé ou sous forme locale à appliquer à la base des cils (Soolantra 1%), mais son utilisation sera hors AMM [6].

Dans le DEWS 2, le traitement du DGM par la lumière pulsée (IPL : *intense pulsed light*) a été mentionné. Ce traitement, bien connu des dermatologues, consiste en une série de 5 flashes réalisés autour de la région orbitaire à chaque séance. 3 à 4 séances, espacées classiquement de 2 à 4 semaines, sont nécessaires. Un gel conducteur est appliqué sur la zone de traitement. Des lunettes de protection sont placées pendant toute la durée du traitement. Chaque séance dure environ 15 minutes et le traitement est indolore. À la suite des flashes, il est conseillé d'effectuer des pressions sur les glandes de Meibomius afin d'exprimer le meibum.

L'IPL est une technologie de choix pour traiter les lésions cutanées vasculaires. Elle est absorbée de façon sélective par les télangiectasies et autres vasodilatations et les détruit par thrombose. Cela permet d'éliminer une source majeure d'inflammation pour les paupières. Le mécanisme d'action précis n'est

cependant pas totalement élucidé, mais une conjonction d'effets vasculaire, thermique et nerveux a été rapportée [7, 8]. Les machines actuellement disponibles sur le marché en France sont : l'E-Eye (E-Swin), l'Optima M22 (Lumenis), l'EyeLight (Topcon) et l'Opticlear (Alma Laser).

Plusieurs études ont évalué l'effet de l'IPL : une étude prospective à double insu contre placebo sur les deux yeux a comparé les effets d'impulsions lumineuses multiples d'IPL sur un œil, tandis que l'autre recevait un traitement placebo. Le traitement a induit une amélioration de la qualité du film lacrymal et une diminution des symptômes [8]. Une analyse rétrospective de dossiers médicaux a montré indépendamment une amélioration de 77 % de la fonction des glandes de Meibomius dans un œil au moins, et une amélioration de 89 % des symptômes de sécheresse oculaire lorsque l'IPL était utilisée en combinaison avec l'expression manuelle des matériaux contenus dans les glandes de Meibomius [9]. Une étude rétrospective multicentrique de cohorte, portant sur 100 patients atteints de DGM traités par IPL, a montré des améliorations cliniques similaires et a conclu que le traitement par IPL était sûr et efficace pour la sécheresse oculaire [10, 11].

Ces nouvelles thérapeutiques viennent renforcer l'arsenal thérapeutique qui nous permet d'aider nos patients atteints de cette pathologie invalidante et multifactorielle, dont le traitement ne repose pas sur une prise en charge unique mais sur une association de traitements.

### Une nouvelle membrane amniotique lyophilisée (laboratoire Horus)

Un retard de cicatrisation peut être observé dans de nombreuses pathologies de la surface oculaire et conduire à des défauts cornéens persistants. Leur prise en charge sera graduelle selon



# PARLONS DE L'IMPORTANCE DES GLANDES DE MEIBOMIUS

 **LIPISCAN™**  
DYNAMIC MEIBOMIAN IMAGER

 **LIPIFLOW®**  
THERMAL PULSATION SYSTEM

RDV à la **SFO**, Stands **F11 & F32**  
Hall Passy, Niveau 1

## Une approche pour aborder la santé de la surface oculaire

LipiScan est un appareil d'imagerie ophtalmique pour capturer des images numériques des glandes de Meibomius chez des patients adultes. LipiFlow est conçu pour l'application d'un traitement localisé par pression et chaleur chez les patients adultes présentant des conditions kystiques chroniques des paupières, y compris un dysfonctionnement des glandes de Meibomius. LipiScan et LipiFlow sont des dispositifs médicaux respectivement de classe I et de classe IIa. Mandataire : Donowa LifeScience Consulting. Organisme notifié : BSI CE0086.

► N° Vert **0 805 111 326**

► Fax Vert **0 805 111 328**

## I L'Année ophtalmologique

le stade d'atteinte et notamment sa profondeur. Le traitement initial mis en place comporte bien sûr l'arrêt de l'iatrogénie, les substituts lacrymaux sans conservateurs et le traitement de la cause. En cas d'atteinte stromale, les facteurs de croissance tel le sérum autologue ou le NGF recombinant humain, les anti-inflammatoires et la thérapie matricielle peuvent compléter l'arsenal thérapeutique. L'apport de la contactologie, avec les lentilles souples (lentille pansement) ou les verres scléraux, peut être d'une grande aide. En cas de nécessité, un traitement chirurgical à l'aide d'une greffe de membrane amniotique pourra être envisagé [12-14].

Le laboratoire Horus commercialise une membrane amniotique lyophilisée, Visio Amtrix. Il s'agit d'un tissu allogénique issu de membrane amniotique d'origine humaine, dévitalisé et déshydraté. Son indication est la reconstruction de la surface de la cornée et la restauration de la conjonctive. Il s'agit donc du traitement des ulcères de cornée qu'ils soient infectieux, neurotrophiques ou traumatiques, mais cette membrane peut également être utilisée pour remplacer une allogreffe dans le cadre de l'exérèse des ptérygions.

Ce tissu se présente sous la forme d'un feuillet plat, déshydraté. Plusieurs tailles existent en fonction de l'étendue de la zone à recouvrir. Le tissu est découpé en fonction de la taille souhaitée puis il se réhydrate au contact de la surface oculaire. Il peut être utilisé en monocouche ou en multicouches, et il est suturé en points séparés ou en surjet comme une membrane amniotique classique.

### BIBLIOGRAPHIE

- GOMES JA, ROCHA EM, FREITAS D *et al.* [Workshop on meibomian gland dysfunction]. *Arq Bras Oftalmol*, 2011;74:157-160.
- KORB DR, BLACKIE CA. Restoration of meibomian gland functionality with novel thermodynamic treatment device—a case report. *Cornea*, 2010;29:930-933.
- ZHAO Y, VEERAPPAN A, YEO S *et al.* Clinical trial of thermal pulsation (LipiFlow) in meibomian gland dysfunction with pretreatment meibography. *Eye Contact Lens*, 2016;42:339-346.
- GREINER JV. A single LipiFlow Thermal Pulsation System treatment improves meibomian gland function and reduces dry eye symptoms for 9 months. *Curr Eye Res*, 2012;37:272-278.
- LANE SS, DUBINER HB, EPSTEIN RJ *et al.* A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction (MGD). *Cornea*, 2012;31:396-404.
- CHEUNG IMY, XUE AL, KIM A *et al.* In vitro anti-demodectic effects and terpinen-4-ol content of commercial eyelid cleansers. *Cont Lens Anterior Eye*, 2018;41:513-517.
- LIU R, RONG B, TU P *et al.* Analysis of cytokine levels in tears and clinical correlations after intense pulsed light treating meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol*, 2017;183:81-90.
- CRAIG JP, CHEN YH, TURNBULL PR. Prospective trial of intense pulsed light for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:1965-1970.
- VEGUNTA S, PATEL D, SHEN JF. Combination therapy of intense pulsed light therapy and meibomian gland expression (IPL/MGX) can improve dry eye symptoms and meibomian gland function in patients with refractory dry eye: a retrospective analysis. *Cornea*, 2016;35:318-322.
- GUPTA PK, VORA GK, MATOSSIAN C *et al.* Outcomes of intense pulsed light therapy for treatment of evaporative dry eye disease. *Can J Ophthalmol*, 2016;51:249-253.
- YIN Y, LIU N, GONG L *et al.* Changes in the meibomian gland after exposure to intense pulsed light in meibomian gland dysfunction (MGD) patients. *Curr Eye Res*, 2018;43:308-313.
- GROAH SL, LIBIN A, SPUNGEN M *et al.* Regenerating matrix-based therapy for chronic wound healing: a prospective within-subject pilot study. *Int Wound J*, 2010;8:85-95.
- KHOKHAR S, NATUNG T, SONY P *et al.* Amniotic membrane transplantation in refractory neurotrophic corneal ulcers: a randomized, controlled clinical trial. *Cornea*, 2005;24:654-660.
- MOHAN S, BUDHIRAJA I, SAXENA A *et al.* Role of multilayered amniotic membrane transplantation for the treatment of resistant corneal ulcers in North India. *Int Ophthalmol*, 2014;34:485-491.

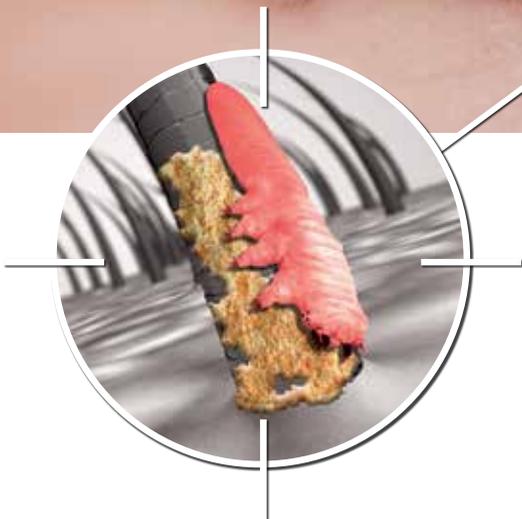
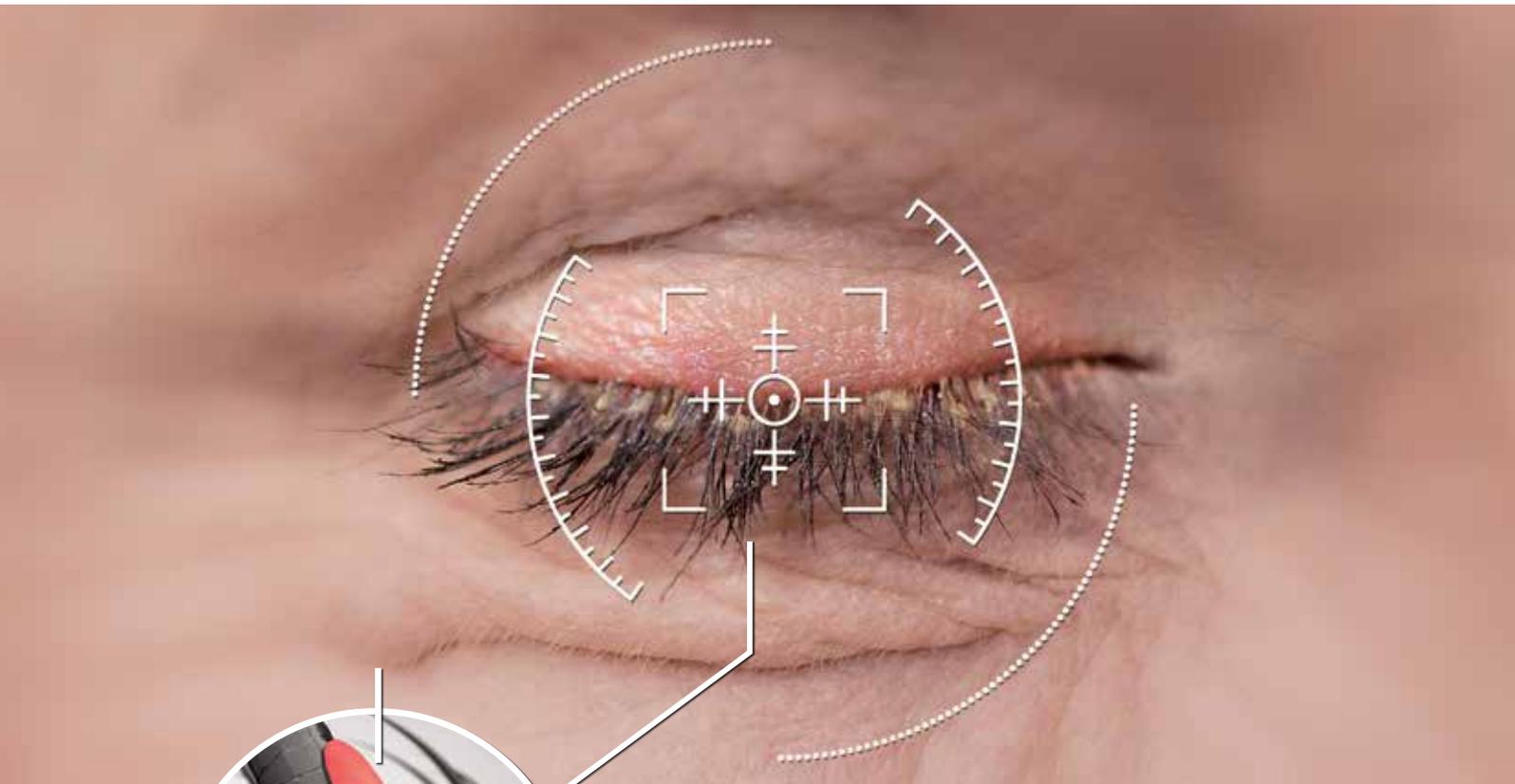
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

# BLEPHADEMODEX®

Dispositif médical de classe IIa

Terpinène-4-ol 2,5%

## En cas de blépharites persistantes...



## ...AVEZ-VOUS PENSÉ AU DEMODEX ?

**NOUVEAU**



-  LINGETTES STÉRILES
-  SANS RINÇAGE

Dispositif médical de classe IIa - CE0459 - Fabricant : Laboratoires Théa. Lire attentivement les instructions d'utilisation figurant dans la notice. Lingettes nettoyantes stériles, imprégnées d'une lotion, sans conservateur. **Indication** : Pour l'hygiène quotidienne des paupières en cas d'infection par Demodex ; pour soulager les symptômes d'infection ou d'inflammation des paupières causés par Demodex. **Posologie** : Symptômes d'intensité faible à modérée : Utiliser une fois par jour, de préférence le soir pendant 4 semaines. Symptômes d'intensité modérée à sévère : Utiliser deux fois par jour, matin et soir pendant 4 semaines. Le professionnel de santé peut adapter la posologie et la durée du traitement en fonction de la sévérité des symptômes. **Précautions d'utilisation** : Ne pas utiliser : chez les patients de moins de 18 ans ; chez la femme enceinte ou allaitante ; en cas d'allergie à l'un des composants. Pour les porteurs de lentilles de contact, retirer les lentilles avant d'utiliser BLEPHADEMODEX®. Pour usage externe seulement. En cas de contact avec les yeux, risque de sensation de brûlure, rincer à l'eau ou avec une solution saline stérile. **Efets secondaires possibles** : Sensation de brûlure après utilisation. **Conservation** : A conserver entre 8 et 25°C. Produit stérile à usage unique.

 **Théa**  
PHARMA

BDX AP 0419

## I L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en chirurgie de la cataracte ?



S. ZALUSKI  
VISIS, PERPIGNAN.

Quoi de neuf en chirurgie de la cataracte en ce début d'année 2019 ? Tout d'abord une baisse effective de 8,5 % depuis 2018 de la cotation de l'acte par l'incompatibilité d'association du code BELB001 à celui de la chirurgie de la cataracte, mais peut-être une poursuite de cette tendance de nos tutelles à vouloir, de façon unilatérale et non concertée, réduire encore la valeur de l'acte. Par ailleurs, on observe une concentration des établissements dans des structures d'achats qui modifient les relations entre chirurgiens, établissements et laboratoires. Sur le plan technique, la commercialisation des lasers femtosecondes en France est un échec patent, avec à peine quelques unités vendues et peu de chirurgiens l'utilisant en routine. Pas de changement radical donc, mais quelques éclairages ou nouveautés autorisant comme toujours une évolution médicale favorable.

### Environnement de la chirurgie de la cataracte

L'année 2017 aura vu le nombre de cataractes opérées en France atteindre les 850 000, avec une progression de 2,50 % par rapport à 2016. Ce niveau de croissance est relativement bas si on le rapporte à l'augmentation de 27,60 % entre 2010 et 2017, soit une moyenne de près de 4 % par an. Cet infléchissement de la courbe de croissance est difficile à analyser mais il ne peut être exclu que les difficultés d'accès aux soins, inégales sur le territoire national, aient pu y contribuer. Quoi qu'il en soit, nous n'assistons pas (encore ?) à une explosion des volumes comme l'effet attendu du *papy boom* aurait pu le laisser supposer.

Le GHS, de son côté, a vu sa valeur se maintenir, donnant un répit aux établissements de santé avant de possibles baisses à venir. Le niveau des honoraires a, quant à lui, diminué *de facto* de 8,5 % du fait de la suppression de la cotation de l'injection intracaméculaire d'antibiotiques, et cette offensive pourrait se poursuivre en 2019.

Les établissements de santé privés sont passés en quelques années d'environ 1 300 à environ 1 000 au niveau national, avec cependant une progression de leur chiffre d'affaires global. On note également une nette tendance au regroupement des établissements de santé du privé au sein de groupes financiers et à l'organisation des hôpitaux publics en GHT (groupements hospitaliers de territoire).

Dans le privé, les établissements sont aujourd'hui entre les mains de 4 acteurs principaux (ils étaient environ 10

en 2015) que sont Almaviva, Elsan (qui a intégré Médipôle-Partenaires), Ramsay (qui a intégré Capiro) et Vivalto, auxquels il faut adjoindre le groupement des cliniques mutualistes. Almaviva, Elsan, Ramsay et Vivalto représentaient en 2016 plus de 280 000 cataractes soit la moitié de l'activité privée en France et, aujourd'hui, Elsan et Ramsay ont un potentiel annuel de 250 000 cataractes à eux seuls. Un certain nombre de groupements régionaux d'importance subsistent et se développent encore, mais nul ne sait à quelle vitesse ils succomberont au chant des sirènes des acteurs financiers majeurs du secteur.

L'ensemble de ces mouvements de regroupements, de fusion ou d'acquisition amène, dans le secteur privé, mutualiste ou public, à la concentration des achats auprès de centrales dédiées à chaque entité. Un nouveau paradigme apparaît : les produits médicaux (pharmacie, consommables, dispositifs médicaux implantables...) se négocient comme les produits de la grande distribution. Les pharmaciens des établissements n'interviennent pas ou peu dans les processus décisionnels. Les circuits d'échanges de l'information sont bouleversés et les ophtalmologistes devront trouver de nouvelles organisations afin de faire entendre, au sein de ces centrales d'achats, leur voix, qui est avant tout celle de la primauté de la qualité des soins et de l'innovation.

En matière de définition de la cataracte, le travail commandité par la Haute Autorité de Santé a abouti en février 2019 à la rédaction d'un précieux référentiel que les délais d'impression ne nous permettent pas de commenter [1].

RDV à la **SFO**,  
Stands **F11 & F32**  
Hall Passy, Niveau 1

Une nouvelle  
génération  
d'implant  
monofocal

**TECNIS Eyhance IOL** est conçu  
pour **améliorer la vision intermédiaire**  
par rapport à un implant monofocal  
asphérique standard<sup>1</sup>.

**Référence:**

1. Notice de la LIO ICB00 ref. Z311058\_rev03  
La lentille TECNIS Eyhance IOL, modèle ICB00, est indiquée dans la correction visuelle de l'aphakie chez des patients adultes après une exérèse du cristallin cataracté par extraction extracapsulaire. La lentille augmente la profondeur de champ, ce qui améliore la vision pour les activités à distance intermédiaire, et offre une vision de loin similaire à celle d'une IOL monofocale asphérique standard. La lentille est destinée à être placée uniquement dans le sac capsulaire. Ce produit est un dispositif médical de classe IIb. Mandataire: AMO Ireland. Organisme notifié: Dekra N°0344. La notice du produit contient les informations indispensables pour un bon usage de ce dernier. Les instructions qui y figurent doivent être consultées attentivement. Usage réservé aux professionnels de santé.

AMO France SAS - Bâtiment Cardiff - 1 Place Gustave Eiffel - CP50118 - 94513 RUNGIS  
CEDEX. RCS Créteil 441 668 688

TECNIS et TECNIS Eyhance sont des marques de Johnson & Johnson Surgical Vision, Inc.  
© Johnson & Johnson Surgical Vision, Inc. 2019 | PP2019CT4154  
1902AMOPM002 - Avril 2019

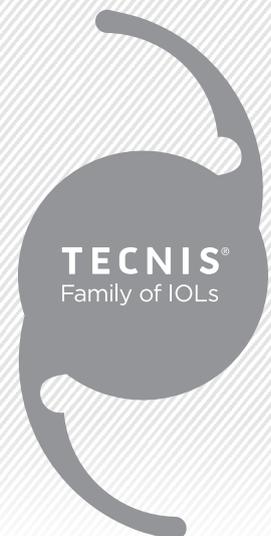
► N° Vert 0 805 111 326

Bring Vision to Life.\*

\*Donnez une vision à la vie.

**TECNIS**  
Eyhance IOL

Voir la Passion dans  
chaque Patient.



Johnson & Johnson VISION

## I L'Année ophtalmologique

### ■ Technique et matériels

La lecture d'une revue concernant les techniques de phacoémulsification des noyaux très durs [2] permet de confronter sa technique aux options et recommandations proposées par un panel d'experts. On remarque des lacunes de propositions, probablement liées à l'absence d'approbation de certains produits outre-Atlantique (Mydrane pour le maintien de la dilatation et l'anesthésie, dilateur irien de Malyugin...). L'intérêt d'une incision de 2,8 mm par rapport à une incision de 2,2 mm n'est pas noté. Une pointe de 21 G (incision de 2,2 mm) a un diamètre interne de 0,56 mm, une pointe de 20 G (incision de 2,8 mm) de 0,70 mm. Le rapport des surfaces est approximativement (la pointe est biseautée) de 1,56. Une étude expérimentale *ex vivo* [3] montre l'efficacité de réglages d'aspiration et de vide élevés (60 mL/min; 600-650 mmHg). *In vivo*, on peut s'interroger sur l'effet de tels flux sur l'endothélium cornéen.

Quelques publications sur la chirurgie assistée par laser femtoseconde (FLACS) maintiennent les incertitudes sur l'intérêt de la méthode. Sur 207 yeux opérés avec une dystrophie endothéliale de Fuchs, Zhu [4] ne retrouve aucune différence entre le groupe FLACS (64 yeux) et le groupe conventionnel (143 yeux) pour le taux de décompensation de la dystrophie. Chez 31 patients atteints de Fuchs dont 15 opérés par FLACS et 16 de façon conventionnelle, Fan [5] conclut à une moindre perte cellulaire endothéliale et une moindre épaisseur de cornée dans le groupe FLACS. Aucun patient n'a présenté de décompensation endothéliale après un an de suivi.

La publication de Toronto [6] est encourageante pour l'avenir : elle conclut à un taux identique de complications entre résidents en formation et chirurgiens entraînés sur 8 738 interventions dans l'établissement en 2016. Le taux d'issue de vitré est de 0,4 % parmi les chirurgiens et 0,2 % chez les

résidents, différence heureusement non significative.

L'équipe de Tsaousis [7], qui n'a bénéficié d'aucun soutien de l'industrie, a comparé l'efficacité dans le temps de pointes de phacoémulsification délivrées avec la mention usage unique (*single use*) ou réutilisable (*reusable*). Des procédures ont été effectuées en utilisant deux phacoémulsificateurs différents (Infiniti d'Alcon et Signature de Johnson & Johnson) sur des yeux de porcs. Les paramètres de phacoémulsification ont été analysés. Par ailleurs, ces pointes ont été observées, pour vérifier leur intégrité, au microscope électronique et en interférométrie à lumière blanche. En conclusion, il n'y a pas de différence réelle en efficacité et en intégrité des différentes pointes. Seul le prix est réellement différent. Ce travail pose donc le problème du coût financier et environnemental d'un tel gaspillage.

Par ailleurs, le lecteur intéressé pourra prendre connaissance et partager avec l'encadrement de son établissement le guide du nettoyage et de la stérilisation des instruments de chirurgie endoculaire publié dans le *Journal of Cataract and Refractive Surgery* [8].

Les microscopes opératoires voient leurs performances s'améliorer. Outre les suites permettant le transfert des données préopératoires biométriques et de reconnaissance des axes depuis la consultation préopératoire jusqu'au bloc, la chirurgie 3D apparaît dans le champ de la chirurgie du segment antérieur avec des performances très abouties. Nul doute que les chirurgiens de 2025 seront confrontés en routine à ces outils qui viendront progressivement supplanter les traditionnels microscopes optiques.

### ■ Mydriatiques peropératoires

62 centres européens et 6 centres algériens ont participé à une évaluation [9]

de l'efficacité du Mydrane (associant deux mydriatiques et un anesthésique injecté en chambre antérieure). Les résultats confirment nos connaissances et expériences en ce domaine. La dilatation après injection intracaméculaire est très rapide, maximale à 20 secondes, inférieure à celle d'une dilatation par collyres en début de chirurgie : les diamètres pupillaires sont alors respectivement de 7,4 mm contre 8,7 mm. L'effet est cependant plus durable et plus stable comparé aux collyres : les diamètres pupillaires en fin de chirurgie sont respectivement de 7,5 mm contre 7,2 mm.

Sur le plan médico-économique, une évaluation a été réalisée dans un hôpital britannique [10] réalisant environ 3 500 procédures annuelles de chirurgie de cataracte. Il n'y a pas de surcoût lié à l'utilisation du Mydrane, son coût étant compensé par les économies de personnel réalisées. Pour le patient et pour l'encombrement du service, l'effet est favorable avec une nette réduction de la durée du séjour, essentiellement liée au temps d'attente avant l'entrée au bloc opératoire.

### ■ Sur les implants

Une comparaison d'yeux préalablement traités par Lasik myopique puis opérés avec un implant monofocal (TECNIS ZCB) ou à profondeur de champ étendue (EDOF : TECNIS Symphony) a été réalisée à Lisbonne [11]. 88 yeux de 44 patients opérés en binoculaire ont été évalués. Dans le groupe EDOF, l'indépendance aux lunettes est de 95,5 % en vision de loin, 100 % en vision intermédiaire, 54,5 % en vision de près. Dans le groupe monofocal, l'indépendance aux verres correcteurs est respectivement de 100 %, 13,6 %, 0,0 %. La plupart des patients des deux groupes ne perçoivent pas de phénomènes photiques. Le groupe EDOF ressent un peu plus d'éblouissements et de scintillements. De légers halos sont rapportés dans les deux groupes. Ce type d'implant est donc parfaitement

**La vraie différence  
c'est la vision.**



18C100 – Mars 2019 – © Laboratoires Alcon – RCS Nanterre 652 009 044



**Centurion®**  
VISION SYSTEM

## NOTRE ENGAGEMENT

Une chirurgie destinée à être sécurisée et efficace<sup>1,2</sup> dans le temps, de la cataracte simple aux cas les plus compliqués.

- 🔗 **Active Fluidics™**, cette technologie de gestion des fluides est conçue pour améliorer la stabilité de la chambre antérieure grâce au maintien de la PIO sélectionnée par le chirurgien<sup>1</sup>.
- 🔗 **Balanced Energy™**, ce système est conçu pour optimiser la phacoémulsification torsionnelle<sup>2</sup> grâce à un logiciel, des embouts et des manchons innovants.
- 🔗 **Applied Integration™**, connecter vos appareils Alcon pour centraliser l'information, notamment avec Verion™, système de guidage par l'image.

## OPTER POUR LE STANDARD DE LA CHIRURGIE DE LA CATARACTE //

**CENTURION® Vision System** devient l'élément central d'une suite cataracte intégrée et connectée au sein de votre bloc opératoire.

1. Sharif-Kashani P, Fanney D, Injev V. Comparison of occlusion break responses and vacuum rise times of phacoemulsification systems. BMC Ophthalmology. 2014; 14:96.  
2. Kerry D. Solomon, MD, Ramon Lorente, MD, Doug Fanney, MBA, Robert J. Cionni, MD. Clinical study using a new phacoemulsification system with surgical intraocular pressure control. J Cataract Refract Surg 2016; 42: 542-549 2016 ASCRS and ESCRS.

**Centurion® Vision System** est un instrument de chirurgie ophtalmique destiné à être utilisé pour les interventions chirurgicales d'extraction du cristallin cataracté avec petite incision. Cet outil peut être utilisé avec différentes pièces à main. Dispositif médical de classe IIb - Organisme notifié : 0123 TUV SUD - Fabricant : Alcon Laboratories Inc. Lire attentivement le mode d'emploi qui accompagne ce dispositif médical avant utilisation.

Le système de guidage par l'image **VERION™** comprend deux unités de référence principales : le **module de mesure VERION™** qui réalise les mesures préopératoires et le **planificateur de vision VERION™** qui planifie les étapes chirurgicales, y compris le calcul de la lentille et l'enregistrement des données chirurgicales et postopératoires.

Dispositifs médicaux de classe IIa. Les **marqueurs numériques VERION™ L** (connexion à un laser) et **M** (connexion à un microscope) importent des données de mesure préopératoires et des plans chirurgicaux depuis l'appareil de diagnostic et permettent au chirurgien d'utiliser ces informations à la demande en temps réel durant l'opération. Dispositifs médicaux de classe Im. Organisme notifié : 0197 TUV Rheinland LGA Products GmbH - Fabricant : WaveLight GmbH - Lire attentivement les modes d'emploi qui accompagnent ces dispositifs médicaux avant utilisation.

**Alcon**

## I L'Année ophtalmologique

utilisable en cas d'antécédent de chirurgie cornéenne.

En Allemagne [12], 18 yeux de 10 patients fortement myopes implantés avec un trifocal (Zeiss AT LISA) de 0 à 10 dioptries ont été rétrospectivement analysés et comparés à un groupe témoin. Les résultats sont tout à fait satisfaisants à toutes les distances de vision. Cependant, et sans surprise, les résultats fonctionnels sont inférieurs à ceux des yeux du groupe témoin non ou peu myopes. Les auteurs insistent sur l'importance d'une parfaite évaluation des pathologies oculaires associées, notamment maculaires.

La même équipe [13] compare les résultats obtenus avec ce même trifocal (AT LISA) et l'implant panfocal (Panoptix) chez 80 patients répartis en deux groupes. La qualité des résultats est assez comparable : un peu plus de halos avec le panfocal, une optimisation de la vision à 60 cm avec ce même implant.

Les équipes toulousaine et luzienne [14] rapportent leur expérience sur 54 yeux de 27 patients opérés avec un monofocal dans le sac et un multifocal (Reverso) en *piggy-back* dans le sulcus. Après suivi d'une année, la technique s'avère sûre et efficace. Elle offre, au prix d'un *piggy-back* et en conservant une incision initiale de 2,2 mm, une possibilité de réversibilité (ou d'addition) de la multifocalité.

Le premier implant intraoculaire fut posé par Sir Harold Ridley en 1949. Pour autant, 70 ans après, les processus de fabrication, de stérilisation et de boîtage peuvent révéler des surprises. L'équipe constituée autour de Liliana Werner publie une série de 71 implants en acrylique hydrophile Lentis retirés pour opacification [15]. Ces implants, de différents modèles mais provenant du même fabricant, ont été explantés entre 2009 et 2012 après développement d'une opacification tardive, en moyenne 4 ans après la chirurgie. La cause n'a pas

pu être identifiée de façon certaine mais une piste évoquée par le fabricant serait liée à la présence de résidus phosphates provenant d'un détergent.

La présence d'un astigmatisme résiduel est considérée comme particulièrement délétère en cas d'implantation multifocale. Berdahl [16] a rétrospectivement étudié et comparé 1 919 dossiers de 455 yeux avec implant multifocal torique, et 1 464 avec implant monofocal torique. L'analyse portait sur l'acuité visuelle et l'importance du cylindre résiduel. L'altération de l'acuité non corrigée selon le cylindre résiduel est équivalente pour les patients opérés avec un implant mono ou multifocal, qu'il soit diffractif ou à profondeur de champ étendu. L'étude est rétrospective et les auteurs en soulignent les limites. Il nous apparaît cependant que, si la présence d'un astigmatisme résiduel a un effet identique, les exigences du patient peuvent différer selon le type d'implant et donc la satisfaction (autre critère à évaluer) en dépendre.

Masket [17] propose des solutions chirurgicales pour les dysphotopsies négatives. Cette situation peut s'avérer parfois problématique. Les techniques les plus efficaces semblent être l'addition d'un implant en *piggy-back*, un changement d'implant vers le sulcus, une capture inverse de l'optique (optique en avant du rhéxis) secondaire (thérapeutique) ou primaire (préventive sur un deuxième œil opéré).

### ■ Sur les calculs d'implants

Les imprécisions de calculs surviennent essentiellement sur des yeux aux mesures biométriques extrêmes. 6 formules ont été comparées [18] pour évaluer la précision des mesures sur des yeux de longueur axiale inférieure à 22 mm. Ces 6 formules (Barrett Universal II, Haigis, Hoffer Q, Holladay 2, RBF et SRK/T) se sont avérées équivalentes. Chez les patients fortement myopes

ayant reçu des implants phaqes [19], la présence de l'implant n'altère pas la précision des mesures biométriques prises avec le IOLMaster 500. Pour les patients dont la longueur axiale est classique (22 à 25 mm), trois groupes ont été définis selon la profondeur de chambre antérieure : inférieure à 3 mm, entre 3,0 et 3,5 ou supérieure à 3,5 mm [20]. La formule de Barrett Universal II pour les chambres antérieures plates et celle de Olsen pour les chambres antérieures profondes donnent des résultats plus précis. Pour les chambres antérieures de profondeur comprise entre 3 et 3,54 mm, les 8 formules testées sont équivalentes. Pour 7 formules utilisées pour le calcul d'implants Acrysof SN60WF et SA60AT [21], la formule de Barrett Universal II a la plus faible erreur prédictive. Parmi 9 formules, celles de Barrett Universal II, Hil-RBF, Olsen et T2 se sont révélées être les plus précises pour le calcul de puissance du nouvel implant panfocal Panoptix [22]. Le topographe Placido Galilei G6 [23] combine un biomètre optique. Les résultats des calculs d'implants obtenus sont valides avec les formules usuellement utilisées.

Les erreurs réfractives (je préfère personnellement le terme d'imprécisions réfractives) après chirurgie de la cataracte sont cependant souvent d'une autre nature. 282 811 dossiers ont été analysés à partir du registre EUREQO (*European Registry of Quality Outcomes for cataract and refractive surgery*) recensant 100 centres de chirurgie de la cataracte dans 12 pays européens [24]. Les facteurs de risque d'erreurs réfractives incluent une pathologie ou des antécédents de chirurgie de la cornée mais aussi une acuité visuelle préopératoire médiocre, des anomalies pupillaires ou des complications chirurgicales.

Nul doute cependant que les nouveaux concepts en relation avec la collection de masse de données et les méthodes de *deep learning* pourraient être une voie d'avenir dans l'amélioration de la précision des résultats réfractifs.

## La prévention de l'œdème maculaire cystoïde (OMC)

La question de l'utilité ou de la nécessité de l'utilisation des AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) en post-opératoire de la chirurgie de la cataracte est depuis longtemps débattue, sans argument formel pour trancher. Ce questionnement a amené l'ESCRS à mettre en place une étude dont les résultats ont été publiés [25]. L'étude multicentrique a intégré 12 centres européens (la France n'y est pas représentée) et a comparé l'efficacité d'un AINS, d'un corticoïde et d'une association des deux. Plus de 900 patients ont été inclus. Ont été évaluées l'épaisseur maculaire, l'acuité visuelle et l'incidence de l'OMC.

Les résultats sont les suivants : l'épaisseur maculaire est respectivement de 288,3 µm, 296,0 µm et 284,5 µm dans les groupes AINS, corticoïde et association. L'incidence de l'OMC est de 3,6 %, 5,1 % et 1,5 % respectivement dans ces mêmes groupes. Ces résultats sont significatifs. Il n'y a cependant pas de différence significative des acuités visuelles à 6 et 12 semaines entre les groupes. On note cependant un nombre plus faible (mais sur des petits nombres) d'acuités visuelles basses dans le groupe association par rapport aux deux autres. Cette étude peut laisser insatisfait devant des résultats significatifs sur l'OCT mais pas

sur l'acuité visuelle, l'utilisation dans cette étude d'un AINS en fin de vie en France (bromfénac (Yellox) : 2 instillations par jour), l'absence d'évaluation médico-économique (les AINS sont cependant peu coûteux en France, 20 fois plus aux USA), pour un effet bénéfique somme toute faible.

Une étude brésilienne monocentrique menée contre placebo [26] sur 224 yeux conclut de façon similaire, avec un autre AINS (népafénac) utilisé en association avec un corticoïde, à une réduction de l'épaisseur maculaire avec ce traitement mais sans bénéfice sur l'acuité visuelle.

## L'importance de la surface oculaire

L'équipe de Béatrice Cochener a évalué la prévalence des dysfonctionnements meibomiens chez les futurs opérés de cataracte [27]. Les patients ont répondu au questionnaire SPEED (*Standard Patient Evaluation of Eye Dryness*), bénéficié d'une analyse de la couche lipidique, du clignement et de la structure des glandes au Lipiview, ainsi que d'un examen clinique. L'étude a porté sur 342 yeux de 180 patients. Les résultats montrent une prévalence élevée, supérieure à 50 %, de dysfonctionnements y compris chez des patients asymptomatiques.

Gupta [28], avec d'autres techniques d'évaluation (MMP-9 test, osmolarité des larmes...) utilisées chez 120 patients consécutifs avant chirurgie, retrouve une incidence élevée de dysfonctionnement de la surface oculaire. Plus de 50 % des patients ont des anomalies du niveau d'osmolarité, du MMP-9 (*matrix metalloproteinase-9*) et du questionnaire OSDI (*Ocular Surface Disease Index*). La question de l'introduction de ces techniques en routine reste à débattre.

## La chirurgie combinée du glaucome et de la cataracte

La chirurgie combinée du glaucome et de la cataracte avec l'iStent a fait l'objet d'une évaluation [29] concluant à une efficacité supérieure et à une réduction des traitements locaux comparée à la phacoémulsification seule. Souhaitons simplement que cette technique décrite comme simple et certainement prometteuse ne concourt pas à un déclassement de la chirurgie de la cataracte non combinée et/ou à une inflation trop rapide de l'utilisation de ces dispositifs médicaux implantables.

## BIBLIOGRAPHIE

1. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-02/app\\_151\\_fiche\\_pertinence\\_rapport\\_cataracte\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-02/app_151_fiche_pertinence_rapport_cataracte_vf.pdf)



**INNOVATION SFO 2019**

“  
Le seul instrument de mesure automatisée pour une iconographie de l'angle irido-cornéen sur 360°  
”

**GONIOSCOPE**

**NIDEK**

## I L'Année ophtalmologique

2. FOSTER GJL, ALLEN QB, AYRES BD *et al.* Phacoemulsification of the rock-hard dense nuclear cataract: Options and recommendations. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:905-916.
3. KABBARA S, HECZKO JB, BERNHISEL AA *et al.* Effect of high vacuum and aspiration on phacoemulsification efficiency and chatter using a transversal ultrasound machine. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:1378-1383.
4. ZHU DC, SHAH P, FEUER WJ *et al.* Outcomes of conventional phacoemulsification versus femtosecond laser-assisted cataract surgery in eyes with Fuchs endothelial corneal dystrophy. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:534-540.
5. FAN W, YAN H, ZHANG G. Femtosecond laser-assisted cataract surgery in Fuchs endothelial corneal dystrophy: Long-term outcomes. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:864-870.
6. LOW SAW, BRAGA-MELE R, YAN DB *et al.* Intraoperative complication rates in cataract surgery performed by ophthalmology resident trainees compared to staff surgeons in a Canadian academic center. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:1344-1349.
7. TSAOUSIS KT, CHANG DF, WERNER L *et al.* Comparison of different types of phacoemulsification tips. III. Morphological changes induced after multiple uses in an ex vivo model. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:91-97.
8. CHANG DF, MAMALIS N. Ophthalmic Instrument Cleaning and Sterilization Task Force. Guidelines for the cleaning and sterilization of intraocular surgical instruments. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:765-773.
9. CHIAMBARETTA F, PLEYER U, BEHNDIG A *et al.* Intracameral Mydrane (ICMA) and Ethics Group. Pupil dilation dynamics with an intracameral fixed combination of mydriatics and anesthetic during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:341-347.
10. DAVEY K, CHANG B, PURSLOW C *et al.* Budget impact model of Mydrane, a new intracameral injectable used for intra-operative mydriasis, from a UK hospital perspective. *BMC Ophthalmol*, 2018;18:104.
11. FERREIRA TB, PINHEIRO J, ZABALA L *et al.* Comparative analysis of clinical outcomes of a monofocal and an extended-range-of-vision intraocular lens in eyes with previous myopic laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:149-155.
12. STEINWENDER G, SCHWARZ L, BÖHM M *et al.* Visual results after implantation of a trifocal intraocular lens in high myopes. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:680-685.
13. BÖHM M, HEMKEPPLER E, HERZOG M *et al.* Comparison of a panfocal and trifocal diffractive intraocular lens after femtosecond laser-assisted lens surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:1454-1462.
14. CASSAGNE M, PORTERIE M, GAUTHIER L *et al.* Primary sulcus implantation of a diffractive multifocal pseudophakic piggyback intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:266-273.
15. GURABARDHI M, HÄBERLE H, AURICH H *et al.* Serial intraocular lens opacifications of different designs from the same manufacturer: Clinical and light microscopic results of 71 explant cases. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:1326-1332.
16. BERDAHL JP, HARDTEN DR, KRAMER BA *et al.* Effect of astigmatism on visual acuity after multifocal versus monofocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:1192-1197.
17. MASKET S, FRAMNR, CHO A *et al.* Surgical management of negative dysphotopsia. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:6-16.
18. SHRIVASTAVA AK, BEHERA P, KUMAR B *et al.* Precision of intraocular lens power prediction in eyes shorter than 22 mm: An analysis of 6 formulas. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:1317-1320.
19. AMRO M, CHANBOUR W, AREJ N *et al.* Third- and fourth-generation formulas for intraocular lens power calculation before and after phakic intraocular lens insertion in high myopia. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:1321-1325.
20. GÖKÇE SE, MONTES DE OCA I, COOKE DL *et al.* Accuracy of 8 intraocular lens calculation formulas in relation to anterior chamber depth in patients with normal axial lengths. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:362-368.
21. MELLES RB, HOLLADAY JT, CHANG WJ. accuracy of intraocular lens calculation formulas. *Ophthalmology*, 2018;125:169-178.
22. SHAJARI M, KOLB CM, PETERMANN K *et al.* Comparison of 9 modern intraocular lens power calculation formulas for a quadrifocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:942-948.
23. SAVINI G, NEGISHI K, HOFFER KJ *et al.* Refractive outcomes of intraocular lens power calculation using different corneal power measurements with a new optical biometer. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:701-708.
24. LUNDSTRÖM M, DICKMAN M, HENRY Y *et al.* Risk factors for refractive error after cataract surgery: Analysis of 282 811 cataract extractions reported to the European Registry of Quality Outcomes for cataract and refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:447-452.
25. WIELDERS LHP, SCHOUTEN JSAG, WINKENS B *et al.* ESCRS PREMED Study Group. European multicenter trial of the prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in nondiabetics: ESCRS PREMED study report 1. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:429-439.
26. TZELIKIS PF, MORATO CS, NEVES NT *et al.* Intraindividual comparison of nepafenac 0.3% for the prevention of macular edema after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:440-446.
27. COCHENER B, CASSAN A, OMIEL L. Prevalence of meibomian gland dysfunction at the time of cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:144-148.
28. GUPTA PK, DRINKWATER OJ, VANDUSEN KW *et al.* Prevalence of ocular surface dysfunction in patients presenting for cataract surgery evaluation. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:1090-1096.
29. CHANSANGPETCH S, LAU K, PEREZ CI *et al.* efficacy of cataract surgery with trabecular microbypass stent implantation in combined-mechanism angle closure glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*, 2018;195:191-198.

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

## L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf dans les pathologies cornéennes ?



**P. FOURNIÉ**  
CHU TOULOUSE.

### Kératocône

Cette année a été marquée par un certain nombre de controverses dans la prise en charge du kératocône par *cross-linking* cornéen. Depuis son avènement en 2003, le *cross-linking* soulève toujours autant de questions quant à son mode d'action, ses indications et sa technique.

#### 1. *Cross-linking* pédiatrique

Le *cross-linking* s'adresse à un kératocône évolutif dans l'optique de le stabiliser. Le risque évolutif rapide est

plus important chez l'enfant. Il peut, dans cette indication, être proposé en première intention une fois le diagnostic posé, sans attendre. Plusieurs comptes rendus de *cross-linking* chez l'enfant font état d'une stabilisation kératométrique [1, 2].

Dans tous les cas et à tout âge, il est important de chercher des frottements oculaires, une position "vicieuse" avec un appui oculaire (sieste, sommeil...), une contrainte mécanique palpébrale (paupières indurées de la kératoconjunctivite vernale ou atopique par exemple, anomalies palpébrales (**fig. 1**), *floppy eyelid syndrome*). En l'absence de progression du kératocône après soustraction de ces facteurs de risque, le patient peut être surveillé; dans le cas contraire, un *cross-linking* peut être proposé.

#### 2. Cornées fines

Le protocole conventionnel recommande de ne traiter que des cornées de plus de 400 µm pour ne pas prendre de risque endothélial, idéalement après soustraction de l'épithélium cornéen en peropératoire. Les alternatives, en présence d'une cornée fine, reposent sur

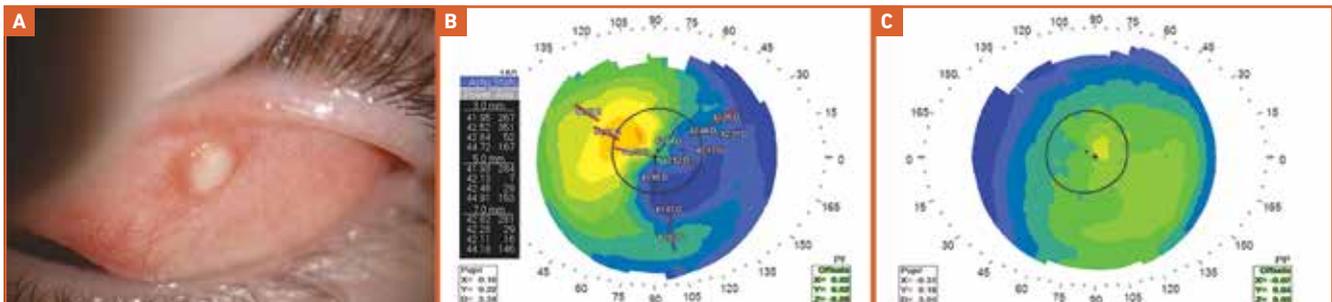
l'utilisation de solutions de riboflavine hypo-osmolaire, de lentilles de contact (perméables aux UV) ou de techniques de *cross-linking epi-on* qui conservent l'épithélium. Des modèles de profils d'irradiation personnalisés, basés sur la pachymétrie de chaque patient, sont à l'étude (**fig. 2**) [3].

#### 3. Hormones

Une progression inconstante, peu fréquente mais parfois importante, du kératocône a été rapportée pendant la grossesse. Les modifications topographiques pourraient être davantage en lien avec les hormones thyroïdiennes qu'avec les modifications œstrogéniques [4]. Les auteurs ont corrélé les modifications biomécaniques et surtout topographiques avec des variations plasmatiques des hormones thyroïdiennes plus qu'avec l'œstrogène. Les relations entre hormones thyroïdiennes et kératocône restent incertaines et à explorer.

#### 4. *Cross-linking* topoguidé

Le kératocône serait secondaire à une altération biomécanique localisée. Le principe, empirique, consiste à essayer



**Fig. 1** : Kyste tarsal supérieur gauche (A) à l'origine d'une déformation cornéenne unilatérale gauche (B œil gauche et C œil droit), secondaire à la contrainte mécanique exercée sur la surface oculaire.

## L'Année ophtalmologique

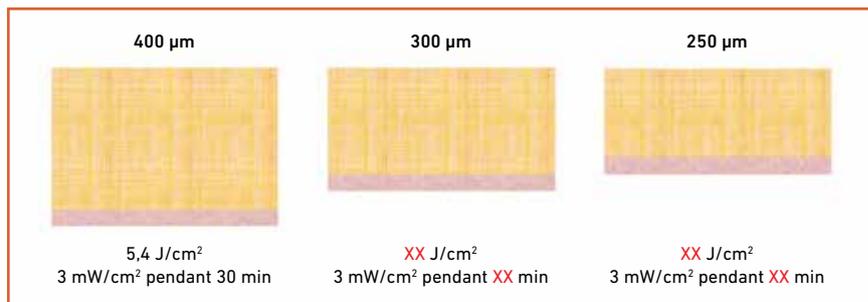
d'augmenter l'efficacité du *cross-linking* au sommet du cône à l'endroit où les propriétés biomécaniques sont *a priori* les plus faibles. Le guidage est réalisé à partir d'une carte topographique cornéenne et centré sur l'ectasie. Il n'est pas, comme il devrait idéalement l'être, réalisé à partir d'une carte biomécanique cornéenne, inaccessible à ce jour en pratique courante.

Des mesures préliminaires montrent que le *cross-linking* topoguidé semble améliorer l'acuité visuelle et réduire davantage la kératométrie que le *cross-linking* conventionnel [5, 6]. Ces résultats sont à confirmer sur un plus grand nombre de patients et sur un plus long terme.

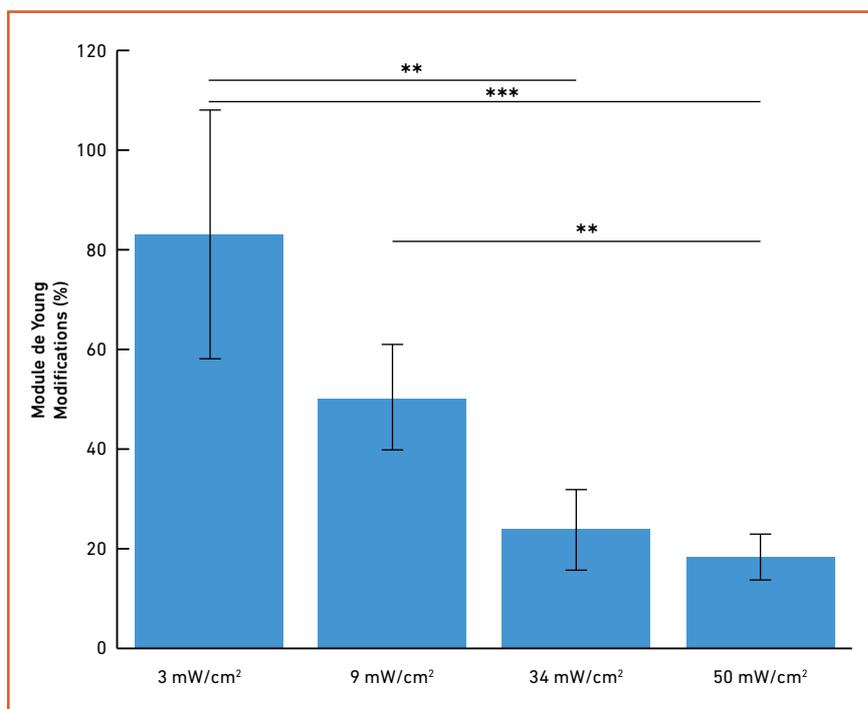
### 5. Biomécanique cornéenne

Le Corvis ST, qui mesure la biomécanique cornéenne par enregistrement de la réaction de la cornée à une impulsion d'air, permet de mesurer des modifications après *cross-linking* cornéen qui témoignent d'un effet biomécanique de la procédure [7]. Les mesures directes de la biomécanique cornéenne permettent une approche *ex vivo* du module d'élasticité retrouvé augmenté après *cross-linking*, avec un effet qui semble décroître avec l'accélération de la procédure même si l'intensité est proportionnellement augmentée (**fig. 3**) [8]. Des prototypes *in vivo* ont permis de mesurer des cartes biomécaniques cornéennes (**fig. 4**) [9], mais sans transposition en pratique clinique jusqu'à présent.

L'intérêt serait diagnostique, pour dépister des cornées "fragiles" à risque de progression en cas de kératocône voire après traitement réfractif soustractif (PRK, Lasik, Smile). L'intérêt serait également thérapeutique, pour évaluer l'effet de traitement stabilisateur (arrêt des frottements oculaires, *cross-linking*) ainsi que l'effet de cornéoplasties sur la résistance cornéenne et la répartition des contraintes mécaniques (anneaux intracornéens, traitement photoablatif topoguidé par exemple).



**Fig. 2 :** Possibilité dans le futur d'adapter la fluence à l'épaisseur cornéenne ? Cela soulève la question de la "quantité" de stroma nécessaire à traiter que l'on ne connaît pas et qui peut varier selon les cornées et les patients (d'après [3]).



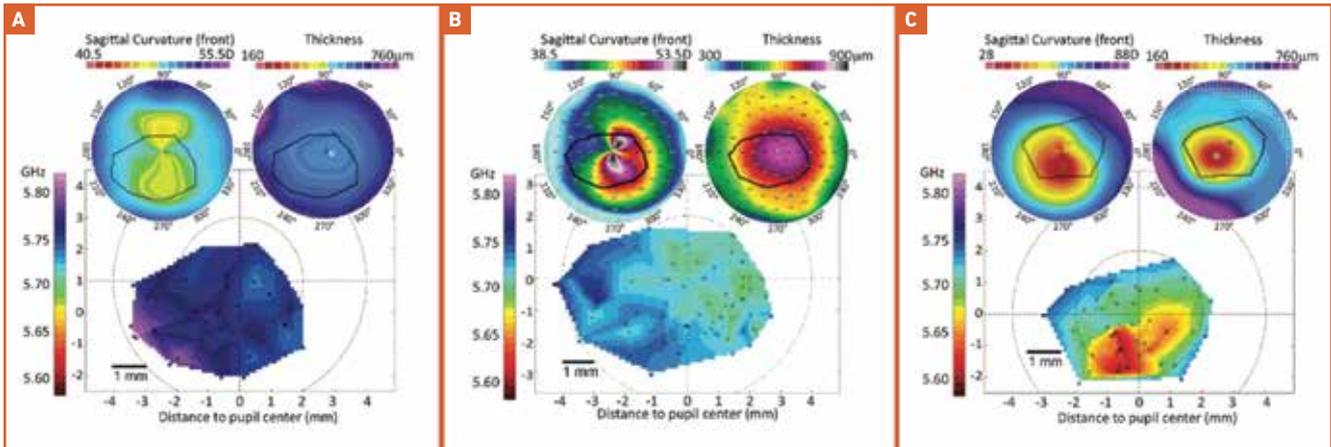
**Fig. 3 :** Mesures *ex vivo* du module d'élasticité de Young de cornées après *cross-linking*, avec un effet maximal après *cross-linking epi-off* standard à 3 mW/cm<sup>2</sup> pendant 30 min par rapport à des *cross-linking* accélérés à 9 mW/cm<sup>2</sup> pendant 10 min, 34 mW/cm<sup>2</sup> pendant 3 min et 50 mW/cm<sup>2</sup> pendant 1,5 min (d'après [8]). Cela ne présage cependant pas de l'efficacité de la technique puisque l'on ne connaît pas le seuil de résistance cornéenne à atteindre pour stabiliser individuellement chaque cornée.

### 6. Efficacité du *cross-linking*

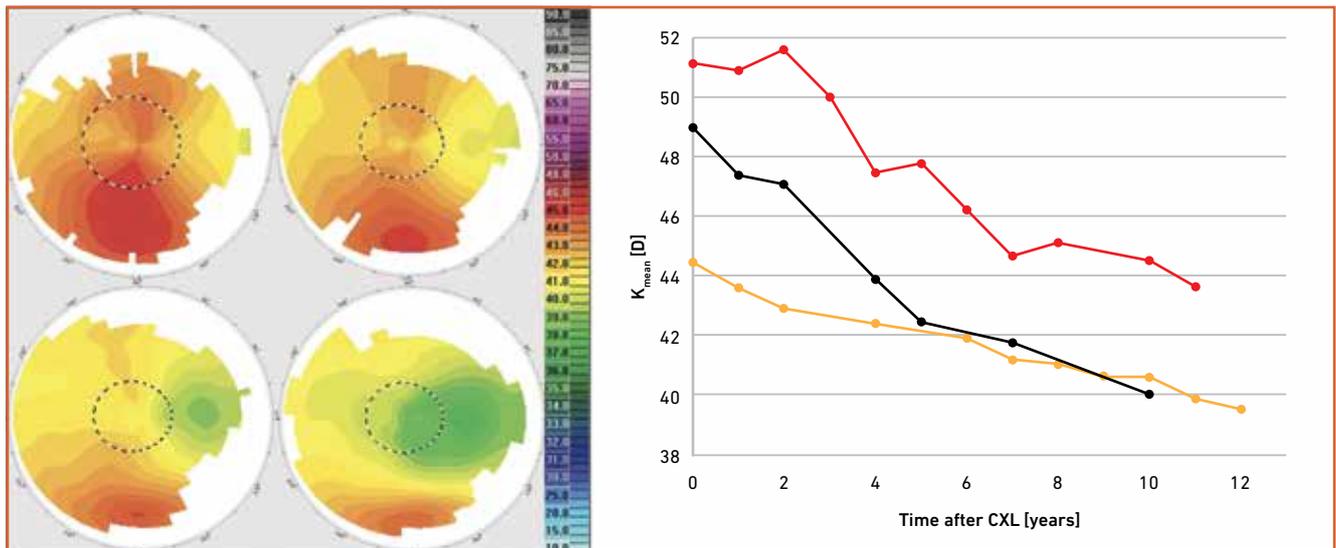
Les études d'agrément FDA multicentriques randomisées retrouvent à 1 an une efficacité du *cross-linking* avec une diminution de la kératométrie et une amélioration de l'acuité dans le kératocône [10] et les ectasies cornéennes après chirurgie réfractive [11]. Il s'agit de 2 études majeures à haut

niveau de preuves, prospectives, randomisées et contrôlées *versus* placebo. Elles concernaient 205 kératocônes [10] et 179 ectasies après chirurgie réfractive [11], nombre considérable pour cette complication rare.

Les résultats rapportés sont significatifs et probablement sous-estimés car les contrôles pouvaient bénéficier, pour



**Fig. 4 :** Cartes d'élasticité cornéenne mesurée par diffusion Brillouin (d'après [9]). **A :** une cornée normale avec des cartes de courbure sagittale et pachymétrique en incrustation supérieure et une carte homogène d'élasticité. **B :** un kératocône modéré. **C :** un kératocône sévère, avec une altération de l'élasticité cornéenne.



**Fig. 5 :** Aplatissement cornéen progressif retrouvé sur des cartes topographiques successives d'un même patient (à 1, 4, 7 et 10 ans après *cross-linking*), et représentation en diagramme de 3 cas avec réduction progressive de la kératométrie moyenne, continue sur 10 ans (d'après [12]).

des raisons éthiques, d'un *cross-linking* en cas de progression au cours du suivi. Les résultats auraient pu être encore plus significatifs si les contrôles avaient pu être analysés jusqu'au terme du suivi.

Le mécanisme d'action du *cross-linking* reste cependant incomplètement compris avec des réponses parfois excessives, heureusement rares, comme ces cas rapportés de poursuite évolutive de l'effet progressif d'aplatissement cornéen. La prévalence de survenue est de 6,7 % dans la série à 10 ans rapportée

par l'instigateur de la procédure Théo Seiler (**fig. 5**) [12]. Cette observation en cas d'aplatissement excessif avec hypermétropisation est considérée comme une complication possible à long terme du *cross-linking*.

### 7. *Cross-linking* et infection

En marge du kératocône, le *cross-linking* a été utilisé dans les kératites infectieuses bactériennes et fongiques sévères réfractaires au traitement "classique" anti-infectieux par collyres.

Le mécanisme d'action est anti-infectieux, par libération notamment de radicaux libres oxygénés et antiprotéasique en limitant la diffusion d'enzymes et donc la nécrose cornéenne.

D'autres traitements physiques sont à l'essai, comme le plasma froid d'argon, utilisé notamment en dermatologie dans le traitement des verrues pour ses propriétés antiseptiques, anti-inflammatoires et procicatrisantes. La procédure a été rapportée dans des expériences *in vitro* sur des cultures cellulaires et des colonies

## I L'Année ophtalmologique

infectieuses, et *ex vivo* sur des cornées de donneurs pour évaluer l'efficacité de stérilisation d'agents infectieux bactériens et fongiques, ainsi que la toxicité sur les cellules cornéennes [13]. La technique a également été testée sur 4 cornées de patients porteurs de kératites infectieuses sévères résistantes. De plus amples évaluations sont cependant nécessaires pour apprécier la toxicité cornéenne et le bénéfice anti-infectieux d'un tel procédé.

### ■ Cicatrisation cornéenne

Les innovations dans ce domaine résident dans la prise en charge de deuxième intention d'un ulcère qui ne cicatrise pas. La première étape du traitement consiste à arrêter tous les collyres potentiellement iatrogènes et à utiliser des substituts lacrymaux sans conservateur. En l'absence de cicatrisation, différents traitements de deuxième intention peuvent être utilisés sans hiérarchisation, selon les moyens à disposition et en possible association avec des effets additifs ou synergiques. Les stratégies thérapeutiques dans les troubles de la cicatrisation cornéenne se sont enrichies d'innovations qui autorisent une prise en charge médico-chirurgicale échelonnée.

#### 1. Verres scléaux

Les verres scléaux sont largement utilisés dans le kératocône, même à des stades très sévères, et permettent de diminuer grandement le recours à la greffe de cornée [14]. Les verres permettent aussi de maintenir une interface hydratée qui favorise la cicatrisation cornéenne en cas d'ulcères cornéens résistants (*fig. 6*). Ils ont pour avantage, comme dans le kératocône, de compenser également l'astigmatisme cornéen irrégulier en passant "en pont" au-dessus d'une cornée parfois très déformée. Ces dispositifs sont maintenant plus facilement accessibles.

Leur limite réside cependant, et notamment dans cette indication d'ulcère

cornéen, dans le délai d'adaptation et dans une moindre mesure dans la manipulation par les patients.

#### 2. Collyre de sérum autologue

Le collyre de sérum autologue est riche en facteurs de croissance et favorise la cicatrisation épithéliale. Il est préparé par certaines pharmacies hospitalières, ce qui en limite la diffusion. Avec un mode d'action similaire au sérum autologue par apport de facteurs de croissance, le plasma riche en facteurs de croissance (PRGF) est préparé de façon standardisée à l'aide d'un kit de prélèvement et de préparation à usage unique (Endoret, laboratoires Horus Pharma). Délivré sur le plus long court, il peut aussi avoir un intérêt après cicatrisation dans la prévention de la récurrence, notamment dans les ulcères neurotrophiques.

#### 3. Collyre au facteur recombinant humain de croissance des nerfs

Le *nerve growth factor* recombinant humain (rhNGF) s'est avéré efficace dans le traitement des ulcères cornéens neurotrophiques par son action sur la prolifération et sur la migration des cellules épithéliales [15, 16]. L'étude REPARO, randomisée en double aveugle contre placebo, a prouvé l'efficacité du rhNGF dans la cicatrisation d'ulcères cornéens neurotrophiques modérés à sévères. Cette étude européenne multicentrique a inclus 156 ulcères neurotrophiques. Après 4 semaines de traitement, 20 % des patients avaient cicatrisé sous

placebo contre 58 % dans le groupe rhNGF. Après 8 semaines, ces proportions passaient respectivement à 43 et 74 %. À noter que le placebo utilisé était un excipient combinant plusieurs principes actifs lubrifiants.

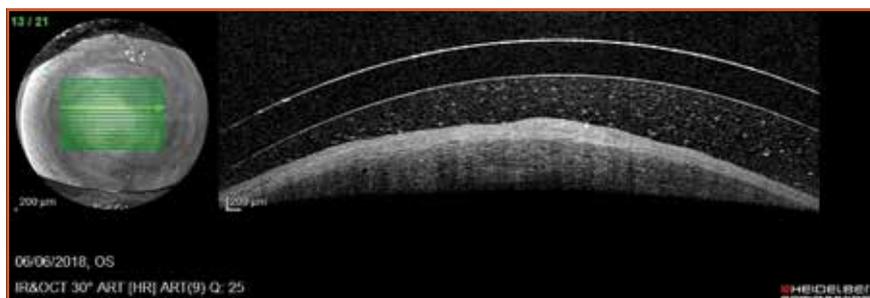
Le rhNGF à 20 µg/mL a reçu une AMM européenne dans cette indication en 2017 et sera disponible dans les prochains mois en dispensation hospitalière sous le nom de Oxervate (cénégermine 20 µg/mL, laboratoires Dompé), dans les indications de kératite neurotrophique modérée ou sévère en cas d'échec des mesures de première intention (éviction des toxiques et lubrifiants).

#### 4. Thérapie matricielle par agents de régénération

La thérapie matricielle par agents de régénération (RGTA pour *regenerating agents*) rétablit une homéostasie tissulaire qui promeut la cicatrisation cornéenne. En instillation topique, le Cacicol (laboratoires Théa), analogue de l'héparane sulfate, favorise la restauration de l'environnement naturel, protège la matrice de la protéolyse et contribue à la régénération et à la prolifération cellulaire.

#### 5. Prise en charge chirurgicale

Les options chirurgicales s'adressent en général aux situations plus sévères par greffes de membrane amniotique, tarsorrhaphie externe ou injection de toxine botulique dans le releveur de la



**Fig. 6 :** Verre scléral adapté sur une cornée remaniée, avec une interface liquide avec la cornée, évitant tout frottement mécanique sur la surface oculaire et compensant des déformations importantes.

paupière supérieure ; colles et greffes de cornée thérapeutiques lamellaires ou transfixiantes dans les menaces de perforation ou les perforations.

La membrane amniotique est riche en facteurs de croissance ainsi qu'en inhibiteurs de protéases. Elle sert aussi de support à la migration des cellules épithéliales. Les greffes de membrane amniotique sont indiquées en pansement (*overlay*), ou en insertion (*inlay* ou multicouche) pour combler un défaut épithélial dans les ulcères cornéens résistants. Les membranes amniotiques sont distribuées par les banques de tissus mais sont aujourd'hui disponibles sous forme lyophilisée (membrane Visio Amtrix, laboratoires Horus Pharma). L'avantage de ces dernières est leur conservation directement au bloc, ce qui les rend rapidement et facilement disponibles.

En présence d'un déficit tissulaire cornéen important, une greffe de cornée à chaud tectonique est une option parfois nécessaire. Des alternatives à un tissu cornéen allogénique à risque de rejet et parfois non disponible en urgence pourraient avoir un intérêt dans cette indication. Une revue récente fait état des différents moyens à notre disposition pour remplacer un stroma cornéen défectueux [17]. Une publication récente cristallise les difficultés des matériaux de synthèse. Elle fait état d'une matrice poreuse composée d'un réseau tridimensionnel de collagène de type I et d'un glycosaminoglycane dont le rôle est de s'intégrer et de favoriser la migration de fibroblastes et de myofibroblastes de l'hôte [18]. Des études expérimentales chez le lapin retrouvent un épaissement cornéen en cas de perte de tissu mais au détriment de la transparence cornéenne, avec un certain degré d'inflammation et de néovascularisation tissulaire. Des améliorations sont encore nécessaires. Une disponibilité au bloc de ce dispositif conservable sous forme lyophilisée serait par contre d'un grand intérêt.

## Dystrophie cornéenne endothéliale de Fuchs

La dystrophie cornéenne endothéliale de Fuchs est la première indication de greffe de cornée en France et bénéficie d'avancées dans la connaissance de cette maladie, ainsi que dans sa prise en charge chirurgicale mais aussi possiblement médicale avec beaucoup d'espoirs placés dans la thérapie cellulaire.

### 1. Physiopathogénie

La dystrophie de Fuchs a un déterminisme génétique complexe. Afshari *et al.* ont conduit une analyse génétique d'association sur génome entier portant sur 1 404 patients avec dystrophie endothéliale de Fuchs recueillis dans 16 centres internationaux et 2 564 témoins [19]. Cette étude a permis d'identifier 3 nouveaux loci ou emplacements chromosomiques spécifiques (*KANK4*, *LAMC1* et *LINC00970/ATP1B1*) en plus de confirmer un locus préalablement connu (*TCF4*). Il s'agit d'une étape importante pour associer des gènes à cette dystrophie, avec des localisations qui rendraient compte de 78 % des dystrophies de Fuchs. Le locus *LAMC1* serait lié à un risque plus important chez les femmes alors que le locus *TCF4* augmenterait le risque chez les hommes.

La microscopie confocale a également ouvert une nouvelle voie dans la compréhension de cette maladie. Si la diminution de la sensibilité cornéenne était connue dans la dystrophie de Fuchs, elle était jusqu'alors corrélée aux stades avancés de la maladie. Aggarwal *et al.* ont retrouvé une diminution très significative de la densité des nerfs cornéens et de la sensibilité cornéenne dans les stades avancés de dystrophie de Fuchs et dans les kératopathies bulleuses du pseudophaque [20].

De façon plus intéressante, ils mettent également en évidence une diminution importante de l'innervation cornéenne dans les stades précoces sans œdème

cornéen. Ces stades précoces s'accompagnent également d'une augmentation significative de la densité en cellules dendritiformes, qui n'est pas retrouvée en cas de kératopathie bulleuse. Cela suggère une part inflammatoire dans la dystrophie de Fuchs et une absence de rôle de l'œdème cornéen dans la perte de l'innervation cornéenne. Le lien entre les deux n'est pas prouvé.

### 2. Greffe de cornée endothéliale

Deux publications récentes de l'académie américaine d'ophtalmologie [21] et une méta-analyse chinoise [22] attestent de la supériorité des résultats de la DMEK (*Descemet membrane endothelial keratoplasty*) par rapport à la DSEK (*Descemet stripping endothelial keratoplasty*) (**fig. 7**).

Le rapport de l'académie américaine repose sur une analyse de 47 articles sur 1 085 sur une période allant jusqu'à mai 2017 [21]. L'acuité visuelle après DMEK est rapportée entre 6,5/10 et 9,5/10 sur un suivi de 5,7 à 68 mois avec à 6 mois une acuité d'au moins 8/10 dans 37,6 à 85 % des cas. La perte endothéliale à 6 mois est de 33 % (extrêmes de 25 à 47 %). La variation de l'équivalent sphérique est de +0,43 D (extrêmes de -1,17 à +1,2 D). La complication la plus fréquente était le décollement du greffon ayant nécessité une réinjection d'air dans 28,8 % des cas (extrêmes de 0,2 à 76 %) suivi d'une décompensation endothéliale primaire dans 1,7 % des cas (extrêmes de 0 à 12,5 %) et d'un rejet dans 1,9 % des cas (extrêmes de 0 à 5,9 %).

Après DSEK, l'acuité à 9 mois était rapportée entre 3/10 et 5,9/10. La perte endothéliale à 6 mois est de 37 %. La variation de l'équivalent sphérique est de +1,1 D. La fréquence du décollement du greffon était de 14 % (extrêmes de 0 à 82 %), de la décompensation endothéliale primaire de 5 % (extrêmes de 0 à 29 %) et de rejet de 10 % (extrêmes de 0 à 45 %).

## L'Année ophtalmologique

La méta-analyse de Li *et al.* repose sur 19 articles avec un total de 1 124 DMEK et 1 254 DSEK [22]. Ils rapportent des résultats similaires avec une meilleure acuité visuelle après DMEK, une perte endothéliale comparable dans les 2 études et un risque de décollement du greffon supérieur après DMEK. La courbe d'apprentissage dans les 2 groupes semble influencer davantage sur la perte endothéliale que sur les autres paramètres fonctionnels et réfractifs notamment. La limite de ce genre d'analyse repose sur la difficulté de comparer des publications aux méthodologies différentes. Les dernières avancées de la technique DSEK et notamment d'*ultra-thin* DSEK qui visent à affiner l'épaisseur stromale supportant l'endothélio-Descemet ne sont pas non plus prises en compte.

### 3. Alternatives à la greffe de cornée

Elles découlent de l'observation d'une récupération visuelle inattendue après décollement descémétique après chirurgie de la cataracte, en général observée à l'injection de viscoélastique ou à l'hydrosuture, ou après décollement d'une greffe endothéliale (fig. 8). Cette récupération résulte essentiellement de la migration des cellules endothéliales cornéennes. Un certain degré de prolifération cellulaire est également envisagé.

Ces techniques sont rapportées dans une revue récente [23]. Elles s'appliquent à la dystrophie endothéliale de Fuchs qui conserve un contingent périphérique de cellules endothéliales intactes. Ces techniques ne sont pas applicables aux kératopathies bulleuses ou à d'autres causes qui épuisent tout le contingent en cellules endothéliales.

>>> La DMET (*Descemet membrane endothelial transfer*) correspond au transfert de cellules endothéliales à partir d'un greffon endothélio-descémétique introduit en chambre antérieure, plus ou moins attaché en un point à la cornée réceptrice mais non accolé comme une DMEK.

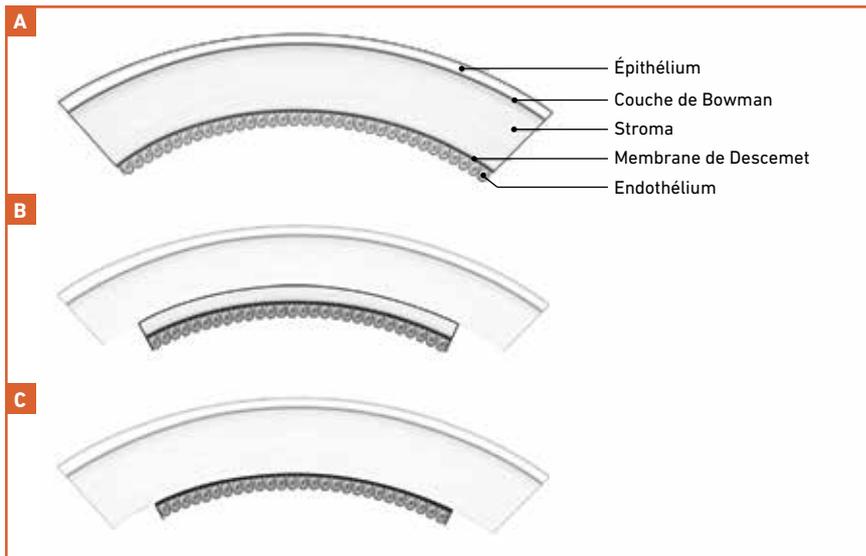


Fig. 7 : Distinction DSEK/DMEK. **A** : couches cornéennes. **B** : DSEK avec apport de l'endothélium cornéen du donneur sur un support stromal. **C** : DMEK avec apport de l'endothélium seul sur sa membrane basale (de Descemet).

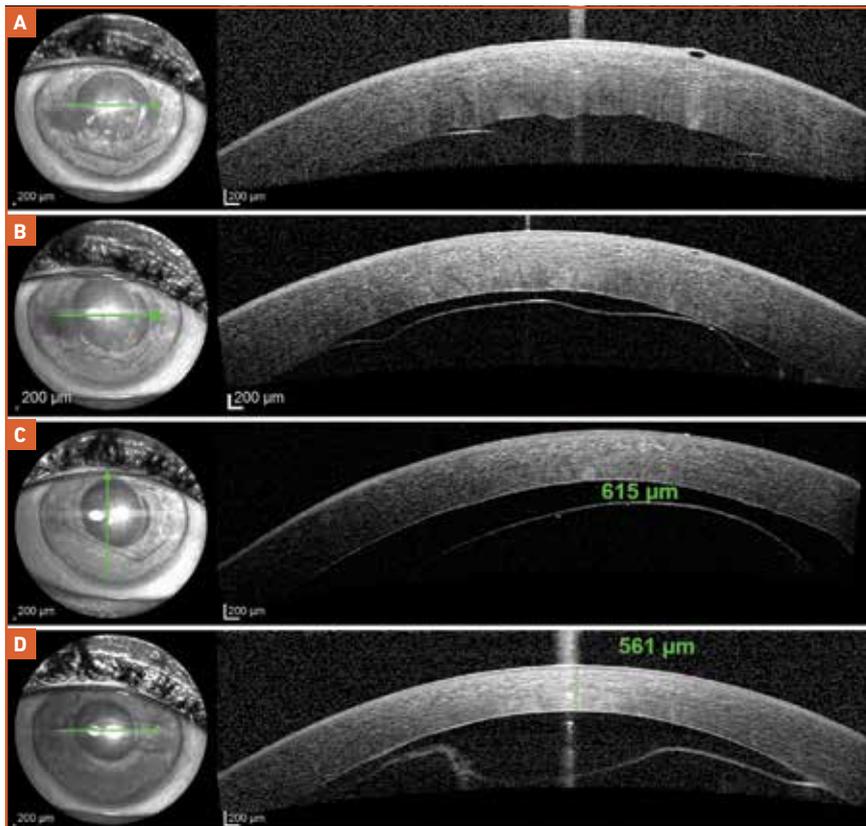


Fig. 8 : Récupération spontanée de la transparence cornéenne avec, à l'OCT, une résorption progressive de l'œdème cornéen malgré le décollement d'un greffon DMEK. **A** : postopératoire immédiat avec œdème cornéen. **B** : persistance du décollement malgré la réinjection de bulle d'air. **C** : à 1 mois, résorption de l'œdème cornéen (615 µm) malgré le greffon décollé. **D** : œdème cornéen résorbé à 3 mois avec une pachymétrie centrale de 561 µm. Le greffon décollé sera retiré chirurgicalement.

>>> L'hemi ou quarter-DMEK consiste à greffer une moitié ou un quart de greffon, ce qui permet d'utiliser un greffon pour plusieurs patients.

>>> Le descemetorhexis sans greffe repose sur l'ablation de l'endothélium central où les gouttes sont les plus nombreuses et les plus confluentes. L'acronyme DWEK est parfois employé pour *Descemetorhexis without endothelial keratoplasty*. 47 cas ont été rapportés dans la littérature avec des descemetorhexis de 4 à 9 mm et une récupération dans 65 % des cas. Le risque en l'absence de cicatrisation est la constitution d'un haze profond.

>>> La thérapie cellulaire par inhibiteurs des rho-kinases (ROCK) vise à restaurer l'intégrité de l'endothélium. Les inhibiteurs de ROCK peuvent être instillés par collyre pour favoriser la prolifération des cellules endothéliales cornéennes. Kinoshita *et al.* rapportent l'injection en chambre antérieure de cellules endothéliales différenciées cultivées en provenance d'un donneur et traitées par des inhibiteurs de ROCK, afin de favoriser la colonisation cornéenne dans 11 yeux de patients en état de décompensation cornéenne œdémateuse avec une épaisseur cornéenne moyenne de 743 µm (de 637 à 964) [24].

À 6 mois, l'ensemble des yeux traités avaient retrouvé une transparence cornéenne, avec une densité cellulaire endothéliale moyenne de 1924 cellules/mm<sup>2</sup> (1537 à 2312 cellules/mm<sup>2</sup>), une pachymétrie moyenne de 549 µm (515 à 583 µm) et une amélioration de plus de 2 lignes d'acuité pour 9 yeux sur 11. À 2 ans, 10 yeux conservaient une transparence cornéenne avec une pachymétrie inférieure à 600 µm, une densité endothéliale de 1534 cellules/mm<sup>2</sup> (1213 à 1855) et une acuité visuelle conservée. Ces thérapies cellulaires sont extrêmement prometteuses et marquent un espoir dans la prise en charge future des dystrophies endothéliales.

## BIBLIOGRAPHIE

- PANOS GD, KOZEIS N, BALIDIS M *et al.* Collagen cross-linking for pediatric keratoconus. *Open Ophthalmol J*, 2017;11:211-216.
- MAZZOTTA C, TRAVERSI C, BAIOCCHI S *et al.* Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A light for pediatric keratoconus: ten-year results. *Cornea*, 2018;37:560-566.
- KLING S, HAFEZI F. An algorithm to predict the biomechanical stiffening effect in corneal cross-linking. *J Refract Surg*, 2017;33:128-136.
- TABIBIAN D, DE TEJADA BM, GATZIOUFAS Z *et al.* Pregnancy-induced changes in corneal biomechanics and topography are thyroid hormone related. *Am J Ophthalmol*, 2017;184:129-136.
- SEILER TG, FISCHINGER I, KOLLER T *et al.* Customized corneal cross-linking: one-year results. *Am J Ophthalmol*, 2016;166:14-21.
- CASSAGNE M, PIERNÉ K, GALIACY SD *et al.* Customized topography-guided corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg*, 2017;33:290-297.
- FUCHSLUGER TA, BRETTL S, GEERLING G *et al.* Biomechanical assessment of healthy and keratoconic corneas (with/without cross-linking) using dynamic ultrahigh-speed Scheimpflug technology and the relevance of the parameter (A1L-A2L). *Br J Ophthalmol*, 2018 [Epub ahead of print].
- WEBB JN, SU JP, SCARCELLI G. Mechanical outcome of accelerated corneal cross-linking evaluated by Brillouin microscopy. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:1458-1463.
- SCARCELLI G, BESNER S, PINEDA R. *In vivo* biomechanical mapping of normal and keratoconus corneas. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:480-482.
- HERSH PS, STULTING DS, MULLER D *et al.* on behalf of the United States cross-linking study group. United States multicenter clinical trial of corneal collagen cross-linking for keratoconus treatment. *Ophthalmology*, 2017;124:1259-1270.
- HERSH PS, STULTING DS, MULLER D *et al.* for the US cross-linking study group. U.S. multicenter clinical trial of corneal collagen cross-linking for treatment of corneal ectasia after refractive surgery. *Ophthalmology*, 2017;124:1475-1484.
- NOOR IH, SEILER TG, NOOR K *et al.* Continued long-term flattening after corneal cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg*, 2018;34:567-570.
- REITBERGER HH, CZUGALA M, CHOW C *et al.* Argon cold plasma-a novel tool to treat therapy-resistant corneal infections. *Am J Ophthalmol*, 2018;190:150-163.
- KOPPEN C, KREPS EO, ANTHONISSEN L *et al.* Scleral lenses reduce the need for corneal transplants in severe keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 2018;185:43-47.
- BONINI S, LAMBIASE A, RAMA P *et al.* REPARO Study Group. Phase I trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*, 2018;125:1468-1471.
- BONINI S, LAMBIASE A, RAMA P *et al.* REPARO Study Group. Phase II randomized, double-masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*, 2018;125:1332-1343.
- MATTHYSSEN S, VAN DEN BOGERD B, DHUBHGHAILL SN *et al.* Corneal regeneration: A review of stromal replacements. *Acta Biomater*, 2018;69:31-41.
- WU SY, PAN CY, SHEN EP *et al.* The healing effect of the collagen-glycosaminoglycan copolymer on corneal thinning. *BMC Ophthalmol*, 2018;18:275.
- AFSHARI NA, IGO RP JR, MORRIS NJ *et al.* Genome-wide association study identifies three novel loci in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Nat Commun*, 2017;8:14898.
- AGGARWAL S, CAVALCANTI BM, REGALI L *et al.* *In vivo* confocal microscopy shows alterations in nerve density and dendritiform cell density in Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol*, 2018;196:136-144.
- DENG SX, LEE WB, HAMMERSMITH KM *et al.* Descemet membrane endothelial keratoplasty: safety and outcomes: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 2018;125:295-310.
- LI S, LIU L, WANG W *et al.* Efficacy and safety of Descemet's membrane endothelial keratoplasty versus Descemet's stripping endothelial keratoplasty: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017;12:e0182275.
- VAN DEN BOGERD B, DHUBHGHAILL SN, KOPPEN C *et al.* A review of the evidence for *in vivo* corneal endothelial regeneration. *Surv Ophthalmol*, 2018;63:149-165.
- KINOSHITA S, KOIZUMI N, UENO M *et al.* Injection of cultured cells with a rock inhibitor for bullous keratopathy. *N Engl J Med*, 2018;378:995-1003.

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

## I L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en allergie oculaire ?



**M. CHONSUI, B. MORTEMOUSQUE**  
Centre d'Ophtalmologie Foch, BORDEAUX.

**T**out ophtalmologue est confronté à l'allergie oculaire dans sa pratique quotidienne. Cela reste un problème de santé publique d'autant plus important que la prévalence des personnes atopiques a augmenté ces dernières années, et que la qualité de vie peut en être grandement impactée. La recherche reste active dans ce domaine puisque pas moins de 159 publications ont été recensées en 2018. Nous verrons les principales avancées en épidémiologie, physiopathologie et thérapeutique.

### ■ Quoi de neuf en épidémiologie ?

#### 1. Pollution

Le rôle de la pollution sur l'augmentation du nombre d'allergies est souvent cité. En revanche, le rôle des UV sur certains allergènes est moins souvent considéré. C'est dans cette perspective

qu'Andrea Heidinger *et al.* [1] ont montré que des pollens irradiés relarguaient plus d'histamine et entraînaient une diminution de la viabilité des cellules conjonctivales, le tout avec un effet dose-dépendant.

#### 2. Dermatite atopique

Pour connaître l'impact de la dermatite atopique au niveau oculaire, l'équipe du Dr Kishan Govind [2] a comparé rétrospectivement 8 992 personnes atteintes de dermatite atopique avec un groupe témoin. Il en ressort que les patients atteints de dermatite atopique souffrent plus fréquemment de syndrome sec oculaire, blépharite, kératoconjonctivite, conjonctivite, herpès oculaire, uvéite, glaucome, kératocône et décollement de rétine. Selon les auteurs, ces comorbidités oculaires pourraient s'expliquer par la susceptibilité génétique, les traumatismes répétés secondaires aux frottements oculaires et les traitements de la dermatite atopique.

#### 3. Purificateur d'air

Une "maison hypoallergénique", ça vous tente ? C'est la promesse du purificateur d'air par oxydation photo-électrochimique censé éradiquer les matières organiques jusqu'à 0,1 nm. Nikhil G. Rao *et al.* [3] ont étudié son intérêt, et l'expérience semble concluante puisqu'une baisse significative des symptômes oculonasaux a été notée avec une période d'utilisation d'un mois.

#### 4. Densité pollinique

Athanasios Damialis *et al.* [4] ont étudié la relation entre la densité pollinique

ambiante et l'intensité des symptômes allergiques, ainsi que celle de la réponse immune. Les participants de l'étude ont séjourné dans un milieu urbain, puis alpin, et la charge pollinique a été relevée à la fois à l'extérieur et à l'intérieur des habitations.

La concentration en pollen était plus élevée en milieu urbain qu'alpin, en extérieur qu'en intérieur. L'intensité des symptômes allergiques était corrélée à une forte charge allergénique, de même que les concentrations en IgE et IgM nasaux. Par ailleurs, il semblerait que le taux d'humidité abaisserait le seuil de pollen à partir duquel les symptômes se déclarent.

#### 5. Kératoconjonctivite vernale et qualité de vie

Gómez-Henao [5] a étudié en Colombie les caractéristiques démographiques et l'impact sur la qualité de vie des patients atteints de kératoconjonctivite vernale. Trois fois plus de garçons que de filles étaient atteints. 65 % avaient un antécédent familial d'atopie, et 84 % présentaient une comorbidité allergique personnelle (rhinite 34 %, asthme 28 %, dermatite atopique 6 %), rappelant la part génétique importante de la maladie. Les principaux signes étaient le prurit, la photophobie et les sécrétions lacrymonasales.

Enfin, la qualité de vie objectivée par le questionnaire KIDSCREEN 27 était altérée, atteignant le même niveau que les patients présentant une rhinite. Cependant, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre l'altération de la qualité de vie, le

degré de sensibilisation, la sévérité de la maladie et les comorbidités allergiques.

## 6. Immunothérapie sublinguale

Afin d'évaluer l'efficacité de l'immunothérapie sublinguale dans la population pédiatrique, l'équipe de Jie Yang [6] a effectué une méta-analyse portant sur 13 études contrôlées randomisées. L'immunothérapie semble être efficace pour traiter les symptômes oculaires de conjonctivites allergiques chez l'enfant. Cependant, les résultats varient selon les modalités de l'immunothérapie et le type d'allergène concerné. Ainsi, la désensibilisation par voie sublinguale semble plus efficace que par voie oculaire, de même que pour les conjonctivites induites par le pollen comparativement à celles provoquées par les acariens. Enfin, l'immunothérapie ne semble pas permettre une réduction du nombre de médicaments antiallergiques associés.

## 7. Cosmétiques et dermatite de contact [7]

Les cosmétiques restent une cause importante d'eczéma de contact du visage (notamment périorbitaire), concernant majoritairement les femmes. Sur le banc des accusés, on retrouve les conservateurs, les parfums, les métaux (nickel, cobalt, chrome...) et les excipients, présents dans de nombreuses bases de maquillage. Pour aider les femmes à choisir des produits cosmétiques sans allergène, la société américaine de dermatite de contact a développé une application. Devant une suspicion de dermatite aux cosmétiques, l'avis d'un allergologue est nécessaire afin de pratiquer des tests cutanés de sensibilité.

## Quoi de neuf en physiopathologie ?

### 1. VEGF et kératoconjonctivite vernale

Et si la kératoconjonctivite vernale était en partie liée à une production excessive de VEGF ? C'est ce que semble suggérer

l'étude de Marcella Nebbioso *et al.* [8], dans laquelle la concentration de VEGF dans les larmes de patients atteints était significativement plus élevée que dans le groupe témoin. L'augmentation de la concentration lacrymale de VEGF serait corrélée à la présence de papilles géantes, à l'hyperhémie conjonctivale, à la sensation de corps étranger et au prurit oculaire. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour étudier le rôle du VEGF dans la maladie, ainsi que son intérêt en tant que biomarqueur de sévérité ou dans le suivi de l'efficacité du traitement.

### 2. Protéine Gal-3

Frans Eberth Costa Andrade *et al.* [9] ont étudié l'implication de la protéine Gal-3 dans l'allergie oculaire. La galectine-3 est une protéine de liaison qui jouerait un rôle de régulation de la migration des polynucléaires éosinophiles, de l'activation des mastocytes, ainsi que de la production locale de cytokines inflammatoires. En effet, les souris génétiquement modifiées n'exprimant pas la protéine Gal-3 avaient une réponse inflammatoire conjonctivale et une dégranulation mastocytaire plus importantes. La protéine Gal-3 pourrait ainsi être une potentielle cible thérapeutique.

### 3. IL-27

Si les études sur le rôle des cytokines pro-allergisantes prédominent dans la littérature, qu'en est-il du profil des cytokines immunosuppressives dans la protection de l'allergie ? Xin Chen *et al.* [10] se sont penchés sur la question, et ont trouvé qu'un déficit en IL-27 favorisait une réponse de type Th17, elle-même favorisant une réponse de type Th2 chez un modèle murin de conjonctivite allergique.

### 4. Annexine A1 (ANXA1)

Dans la même optique, Mariana Prado Marmorato *et al.* [11] ont étudié la fonction régulatrice du complexe

ANXA1-Fpr dans l'allergie oculaire. L'annexine A1 (ANXA1) est une protéine médiatrice de l'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes. Elle est couplée à une protéine G transmembranaire présente sur les polynucléaires éosinophiles, les polynucléaires neutrophiles et les mastocytes. Les souris génétiquement modifiées pour ne pas exprimer l'ANXA1 présentaient une réponse inflammatoire plus importante que les souris de type sauvage. Cette même étude a aussi montré l'effet régulateur d'inflammation de l'administration de l'ANXA1 chez des souris présentant une conjonctivite allergique.

## 5. La biologie moléculaire en renfort

Dans l'ère de la biologie moléculaire, Akira Matsuda et son équipe [12] ont séquencé l'ARN issu de papilles de patients atteints de kératoconjonctivite atopique réfractaire aux traitements immunosuppresseurs, afin de mieux comprendre les causes de cette résistance. 872 transcrits étaient surexprimés et 674 sous-exprimés comparativement aux sujets sains. Les ARN des immunoglobulines, des molécules anti-infectieuses (notamment contre le staphylocoque doré) ainsi que ceux des cellules inflammatoires issues de la réponse Th2 étaient produits en excès. En revanche, les ARN de molécules aux propriétés immunosuppressives étaient sous-exprimés.

Ces résultats soulignent un manque d'efficacité des thérapeutiques modulant la réponse lymphocytaire T et B, et suggèrent l'intérêt potentiel d'une diminution de la charge microbienne chez ces patients réfractaires.

## Quoi de neuf en thérapeutique ?

### 1. Implant sous-conjonctival de tacrolimus

L'observance reste une cause d'échec à laquelle l'équipe de Yu-Chi Liu [13]

## I L'Année ophtalmologique

répond positivement par un implant sous-conjonctival de tacrolimus. Leur travail a montré une efficacité (hyperhémie conjonctivale, chémosis, prurit et larmolement) comparable entre le tacrolimus en collyre et l'implant de tacrolimus dans un modèle de souris allergiques, avec une efficacité de 6 semaines en moyenne.

### 2. Excision papillaire et greffe de membrane

Geetha Iyer *et al.* [14] ont étudié l'intérêt de l'excision papillaire associée à une greffe de membrane muqueuse labiale au niveau de la conjonctive tarsale chez des patients souffrant de kératoconjonctivite vernale. Les résultats concernant 11 yeux sont satisfaisants puisqu'aucune récurrence d'ulcère vernal n'a été relevée et seule une récurrence de conjonctivite giganto-papillaire a été notée sur un suivi de 38 mois en moyenne.

### 3. Résolvine D1

Daniel R. Saban *et al.* [15] ont étudié l'action de la résolvine D1, médiateur régulateur de l'inflammation, sur les cellules caliciformes de la conjonctive, ainsi que son intérêt dans la diminution de la réponse immune allergique chez des souris. Leurs résultats montrent une diminution de la sécrétion de mucine par les cellules caliciformes, ainsi que de l'inflammation via l'inhibition de la migration des éosinophiles et lymphocytes T CD4.

### 4. Tacrolimus 0,3 % pommade

Devant une kératoconjonctivite vernale résistante aux thérapeutiques habituelles, l'utilisation de tacrolimus 0,3 % en pommade semble être une alternative efficace d'après González-Medina *et al.* [16]. L'application de tacrolimus 2 fois par jour a permis une réduction de la durée des poussées, du temps d'utilisation de corticoïdes et d'antihistaminiques, ainsi que de la sévérité et de la symptomatologie.

### 5. Osmolarité lacrymale

L'importance de l'osmolarité lacrymale sur les phénomènes inflammatoires a été soulignée lors du dernier rapport sur la sécheresse oculaire (DEWS II [17]). De la même façon, Eirini Nitoda *et al.* [18] ont étudié l'effet de l'osmolarité lacrymale sur la symptomatologie allergique. Les patients atteints de conjonctivite allergique présentaient une hyperosmolarité, que le traitement par des larmes artificielles hypotonisantes a permis de réduire.

Les résultats montrent une atténuation significative des signes allergiques (BUT, Schirmer, OSDI2, lésions cornéennes et conjonctivales) dans le groupe ayant reçu des larmes hypotoniques par rapport au groupe traité par des larmes isotoniques.

### 6. Gal-1

Claudia Mello-Bosnic *et al.* [19] ont quant à eux exploré l'effet de la galectine-1 (Gal-1) collyre comme traitement alternatif à la conjonctivite allergique chez des rats. Gal-1 est une lectine présente dans les cellules de l'inflammation, dont les mastocytes, et qui se lie à des récepteurs membranaires des cellules inflammatoires pour réguler leur fonctionnement.

L'instillation de galectine-1 a permis la réduction des signes cliniques, de la dégranulation des mastocytes et de l'hyperéosinophilie.

### 7. Alcaftadine 0,25 %

L'équipe de Hiroshi Nakatani [20] a étudié l'efficacité de l'alcaftadine 0,25 % vs olopatadine 0,1 % et placebo dans la prévention de la symptomatologie allergique. Les résultats de leur étude contrôlée randomisée montrent une supériorité de l'alcaftadine par rapport au placebo, et une non-infériorité comparativement à l'olopatadine dans la prévention du prurit oculaire et de l'hyperhémie conjonctivale.

### 8. Immunothérapie

Cette année encore, l'immunothérapie s'invite dans l'arsenal thérapeutique avec une nouvelle modalité d'administration : un riz transgénique [21]. Testée sur des souris, cette immunothérapie orale a montré une efficacité tant sur le plan préventif que curatif pour l'allergie pollinique. En effet, le score clinique et l'infiltration conjonctivale des éosinophiles étaient moins importants lors de l'administration à but préventif et curatif. En revanche, la réponse immunitaire sérique IgE médiée totale et spécifique n'était diminuée que lors de l'administration en préventif.

### Conclusion

Cette année 2018 a permis d'approfondir nos connaissances sur les mécanismes allergiques, avec la découverte de nouveaux médiateurs, ouvrant la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques. Les études épidémiologiques ont une fois encore montré l'importance de l'environnement et l'impact sur la qualité de vie de cette pathologie fréquente. Cependant, des zones d'ombre persistent, notamment au niveau physiopathologique. Et pour cela, rendez-vous l'année prochaine pour un prochain épisode!

*Remerciements au  
Pr. Bruno Mortemousque  
pour sa relecture.*

### BIBLIOGRAPHIE

- HEIDINGER A, RABENSTEINER DF, RABENSTEINER J *et al.* Decreased viability and proliferation of CHANG conjunctival epithelial cells after contact with ultraviolet light-irradiated pollen. *Cutan Ocul Toxicol*, 2018;37:210-217.
- GOVIND K, WHANG K, KHANNA R *et al.* Atopic dermatitis is associated with increased prevalence of multiple ocular comorbidities. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7:298-299.

3. RAO NG, KUMAR A, WONG JS *et al.* Effect of a novel photoelectrochemical oxidation air purifier on nasal and ocular allergy symptoms. *Allergy Rhinol (Providence)*, 2018;9:2152656718781609.
4. DAMIALIS A, HÄRING F, GÖKKAYA M *et al.* Human exposure to airborne pollen and relationships with symptoms and immune responses: Indoors versus outdoors, circadian patterns and meteorological effects in alpine and urban environments. *Sci Total Environ*, 2018;653:190-199.
5. GÓMEZ-HENAO CM, HERRERA-MORALES CI, RAMÍREZ-GIRALDO R *et al.* Quality of life and clinical characterization of patients with vernal keratoconjunctivitis in a pediatric population in Colombia. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2018;46:370-377.
6. YANG J, ZHANG L, ZHAO Z *et al.* Sublingual immunotherapy for pediatric allergic conjunctivitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018;8:1253-1259.
7. NORRIS MR, BIELORY L. Cosmetics and ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2018;18:404-410.
8. NEBBIOSO M, IANNACCONE A, DUSE M *et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) serological and lacrimal signaling in patients affected by vernal keratoconjunctivitis (VKC). *J Ophthalmol*, 2018;2018:3850172.
9. ANDRADE FEC, CORRÊA MP, GIMENES AD *et al.* Galectin-3: role in ocular allergy and potential as a predictive biomarker. *Br J Ophthalmol*, 2018;102:1003-1010.
10. CHEN X, DENG R, CHI W *et al.* IL-27 signaling deficiency develops Th17-enhanced Th2-dominant inflammation in murine allergic conjunctivitis model. *Allergy*, 2018 [Epub ahead of print].
11. MARMORATO MP, GIMENES AD, ANDRADE FEC *et al.* Involvement of the annexin A1-Fpr anti-inflammatory system in the ocular allergy. *Eur J Pharmacol*, 2018;842:298-305.
12. MATSUDA A, ASADA Y, SUIA N *et al.* Transcriptome profiling of refractory atopic keratoconjunctivitis by RNA sequencing. *J Allergy Clin Immunol*, 2018 [Epub ahead of print].
13. LIU YC, NG XW, TEO EPW *et al.* A Biodegradable, sustained-released, tacrolimus microfilm drug delivery system for the management of allergic conjunctivitis in a mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:675-684.
14. IYER G, AGARWAL S, SRINIVASAN B. Outcomes and rationale of excision and mucous membrane grafting in palpebral vernal keratoconjunctivitis. *Cornea*, 2018;37:172-176.
15. SABAN DR, HODGES RR, MATHEW R *et al.* Resolvin D1 treatment on goblet cell mucin and immune responses in the chronic allergic eye disease (AED) model. *Mucosal Immunol*, 2019;12:145-153.
16. GONZÁLEZ-MEDINA M, BLASCO-VALERO C, MARTÍN-BEGUÉ N *et al.* Tacrolimus as an effective and safe therapeutic alternative in vernal keratoconjunctivitis resistant to conventional treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2018;28:345-346.
17. CRAIG JP, NELSON JD, AZAR DT *et al.* TFOS DEWS II Report executive summary. *Ocul Surf*, 2017;15:802-812.
18. NITODA E, LAVARIS A, LAIOS K *et al.* Tear film osmolarity in subjects with acute allergic rhinoconjunctivitis. *In Vivo*, 2018;32:403-408.
19. MELLO-BOSNIC C, GIMENES AD, OLIANI SM *et al.* Treatment with galectin-1 eye drops regulates mast cell degranulation and attenuates the severity of conjunctivitis. *Eur J Pharmacol*, 2018;833:124-130.
20. NAKATANI H, GOMES P, BRADFORD R *et al.* Alcaftadine 0.25% versus Olopatadine 0.1% in preventing cedar pollen allergic conjunctivitis in Japan: a randomized study. *Ocul Immunol Inflamm*, 2018;1-10.
21. FUKUDA K, ISHIDA W, WAKASA Y *et al.* Oral immunotherapy for allergic conjunctivitis using transgenic rice expressing hypoallergenic antigens. *Cornea*, 2018;37:S67-S73.

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



**OBSERVATOIRE**  
Enquête nationale des pratiques en **OVR**



**OBSERVATOIRE EST LA 1<sup>RE</sup> GRANDE ENQUÊTE NATIONALE  
SUR LA PRISE EN CHARGE DES OVR EN FRANCE.**

Votre participation est essentielle pour des résultats  
réflétant au plus près les pratiques des ophtalmologistes



Participer à l'enquête sur le site  
[www.observatoire-ovr.fr](http://www.observatoire-ovr.fr)

En collaboration avec



28233-0319 - PP-PF-OPHT-FR-0018-1 - Bayer HealthCare SAS - SAS au capital de 47.857.291,14 € - RCS Lille Métropole 706 580 149

## I L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en inflammation oculaire ?

## Mise au point sur les uvéites associées aux AJI



**M. EHRET, A. SAUER**

Service d'Ophtalmologie, CHU, STRASBOURG.

Les uvéites de l'enfant sont principalement secondaires soit à des maladies inflammatoires systémiques (touchant plusieurs organes, notamment les articulations), soit à une infection (virale, bactérienne ou parasitaire). Même s'il s'agit d'une pathologie relativement rare (2 à 12 % de l'ensemble des uvéites avec une prévalence de 30 cas pour 100 000, soit 25 000 cas en France), les uvéites pédiatriques ont une présentation clinique souvent plus sévère (80 % de bilatéralité et 40 % d'œdème maculaire associé), affectant le pronostic visuel de ces enfants.

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est la cause inflammatoire la plus fréquente d'uvéite chez l'enfant [1]. Elle se manifeste en général vers l'âge de 4 ans, plus fréquemment chez les filles, sous la forme d'une uvéite antérieure non granulomateuse, souvent bilatérale (75 % des cas). Les complications menaçant le

pronostic visuel (cataracte, kératite en bandelette, œdème maculaire...) sont fréquentes du fait de la symptomatologie discrète de ces atteintes (découverte fortuite non rare). Le traitement initialement local peut être amplifié selon l'évolution clinique : corticothérapie systémique, immunomodulateur, biothérapies ciblées... L'escalade thérapeutique est souvent le fruit d'une discussion conjointe avec les pédiatres basée sur l'expérience clinique, mais aussi quelques recommandations publiées.

Nous proposons ici une mise au point sur la stratégie thérapeutique pour les uvéites associées aux AJI.

### Démarche thérapeutique proposée

HEILIGENHAUS A, MINDEN K, TAPPEINER C *et al.* Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 2018 [Epub ahead of print].

Cet article propose un consensus adopté par une équipe interdisciplinaire allemande constituée d'ophtalmologistes, rhumatologues, pédiatres, associations de patients, après revue de la littérature, avec gradation des preuves et hiérarchisation des recommandations.

Les arthrites juvéniles idiopathiques représentent le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent chez les enfants et adolescents, parmi lesquels 9 à 13 % des patients présentent des uvéites antérieures, avec un risque élevé de développement de complications et de détérioration de l'acuité visuelle. Les

corticoïdes constituent la première ligne de traitement, et les agents antirhumatismaux modifiant l'évolution de la maladie (ARMM ou *disease modifying antirheumatic drugs*, DMARDs) sont couramment utilisés. Cependant, le traitement n'a pas fait l'objet d'une standardisation/révision récente [2].

L'enjeu des traitements vise à préserver la vision, le traitement des rechutes, des complications, des pathologies systémiques sous-jacentes, ainsi qu'à éviter les effets secondaires, en premier lieu des corticoïdes.

Il faut préciser d'emblée que la prise en charge de ces uvéites doit être effectuée par des ophtalmologistes expérimentés dans le domaine des AJI, de la même manière que la décision d'un traitement systémique anti-inflammatoire et/ou DMARD doit être prise en concertation avec un rhumatologue pédiatrique, en collaboration étroite, associée à un suivi rapproché et prolongé. Le consensus adopté propose une prise en charge échelonnée selon 4 phases, en fonction du degré d'inflammation, de la présence ou non de complications, de facteurs de risques de détérioration de l'acuité visuelle :

**>>> 1<sup>re</sup> phase (fig. 1) : toute uvéite active doit être traitée.**

Les corticoïdes forts (dexaméthasone, prednisolone) topiques représentent la première ligne de traitement, à raison d'une goutte toutes les heures ou deux heures durant les heures du jour pendant les 3 premiers jours, en alternance avec une pommade cortisonnée durant la nuit, suivis d'une décroissance progressive sur 6 semaines, jusqu'à

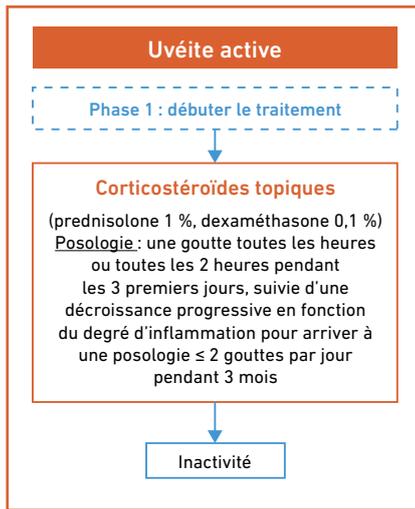


Fig. 1 : Phase 1 du traitement : corticoïdes topiques.

l'arrêt en cas d'obtention de l'inactivité. Les cycloplégiques sont associés pour prévenir ou traiter les synéchies irido-cristalliniennes postérieures. Les AINS topiques [3] ou systémiques [4] seuls n'ont pas leur place dans le traitement des uvéites actives.

La stratégie thérapeutique change en cas de passage à la chronicité. En cas d'inactivité obtenue et maintenue dans les 3 mois sous traitement corticoïde topique à une posologie  $\leq 2$  gouttes par jour, il n'est pas nécessaire d'augmenter le traitement. Il est alors possible d'effectuer un switch à partir de 4-6 semaines pour des corticoïdes faibles, moins efficaces, mais responsables de moins d'effets secondaires [5].

Cependant, environ 40 % des uvéites associées aux AJI ne peuvent pas être stabilisées par l'usage des corticoïdes topiques seuls à une posologie  $\leq 2$  gouttes/jour (augmentation du risque de glaucome et de cataracte à partir de 3 gouttes/j de corticoïdes forts [6, 7]), auquel cas il est nécessaire d'introduire des traitements "antirhumatismaux".

**>>> Phase 2 (fig. 2) : si l'inactivité n'est pas atteinte au bout de 3 mois, ou en cas de complications ou d'effets indésirables des corticoïdes.**

En cas d'uvéite très sévère (œdème maculaire, hypotonie, effet Tyndall important, inflammation de chambre antérieure importante, opacités vitréennes denses), une corticothérapie systémique courte peut être instaurée, dans l'attente de l'efficacité des DMARDs. Celle-ci est généralement administrée par voie orale, voire par voie intraveineuse sous forme de bolus de méthylprednisolone durant 3 jours, et doit être diminuée sous 4 semaines à une dose inférieure à 0,15 mg/kg et limitée à 3 mois. Les DMARDs conventionnels, essentiellement le méthotrexate (MTX), permettent de traiter les épisodes d'uvéites, réaliser une épargne cortisonée, et réduire la fréquence des épisodes et celle des complications.

Le méthotrexate a montré son efficacité dans le traitement des uvéites associées aux AJI [8], et constitue parmi les DMARDs la première option thérapeutique. Il est administré par voie orale, voire sous-cutanée en cas de posologie

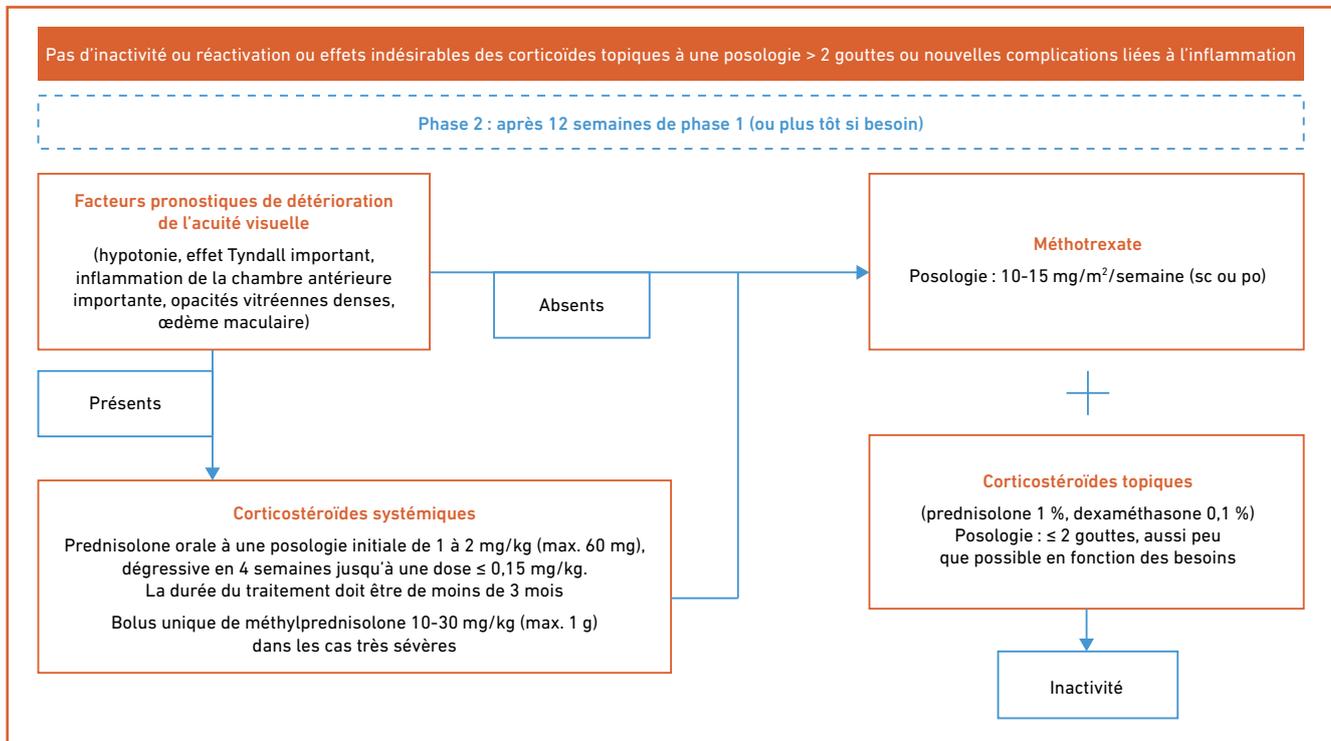


Fig. 2 : Phase 2 : introduction des DMARDs, le méthotrexate en 1<sup>re</sup> intention.

# I L'Année ophtalmologique

plus élevée requise, généralement à la posologie de 10-15 mg/m<sup>2</sup>/semaine.

Les autres immunosuppresseurs tels l'azathioprine et la ciclosporine A ne sont à envisager qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance du méthotrexate et des biothérapies. La cyclophosphamide, le chlorambucil, le mycophénolate mofétil et le leflunomide ne sont pas recommandés.

### >>> Phase 3 (fig. 3) : les biothérapies (anti-TNF $\alpha$ ) sont à introduire

**en association avec le méthotrexate si l'inactivité (ou si apparition de complications) n'a pas été obtenue après 16 semaines de traitement par MTX en monothérapie et moins de 2 gouttes/j de corticoïdes.** De la même façon qu'avec le MTX, une corticothérapie systémique courte peut être mise en place afin d'effectuer la transition thérapeutique.

L'adalimumab est un anticorps humain anti-TNF $\alpha$  qui a montré une bonne efficacité dans le traitement des uvéites

associées aux AJI (voir plus loin) [9]. Son efficacité serait meilleure en cas d'utilisation comme première biothérapie et utilisé tôt au cours de la maladie.

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique se fixant aux molécules TNF $\alpha$  circulantes et membranaires. Il n'a pas l'AMM dans le traitement des AJI. En association avec le MTX, il a montré une bonne efficacité, permettant souvent une diminution des doses de corticoïdes et de MTX [10]. Il peut être recommandé dans le traitement

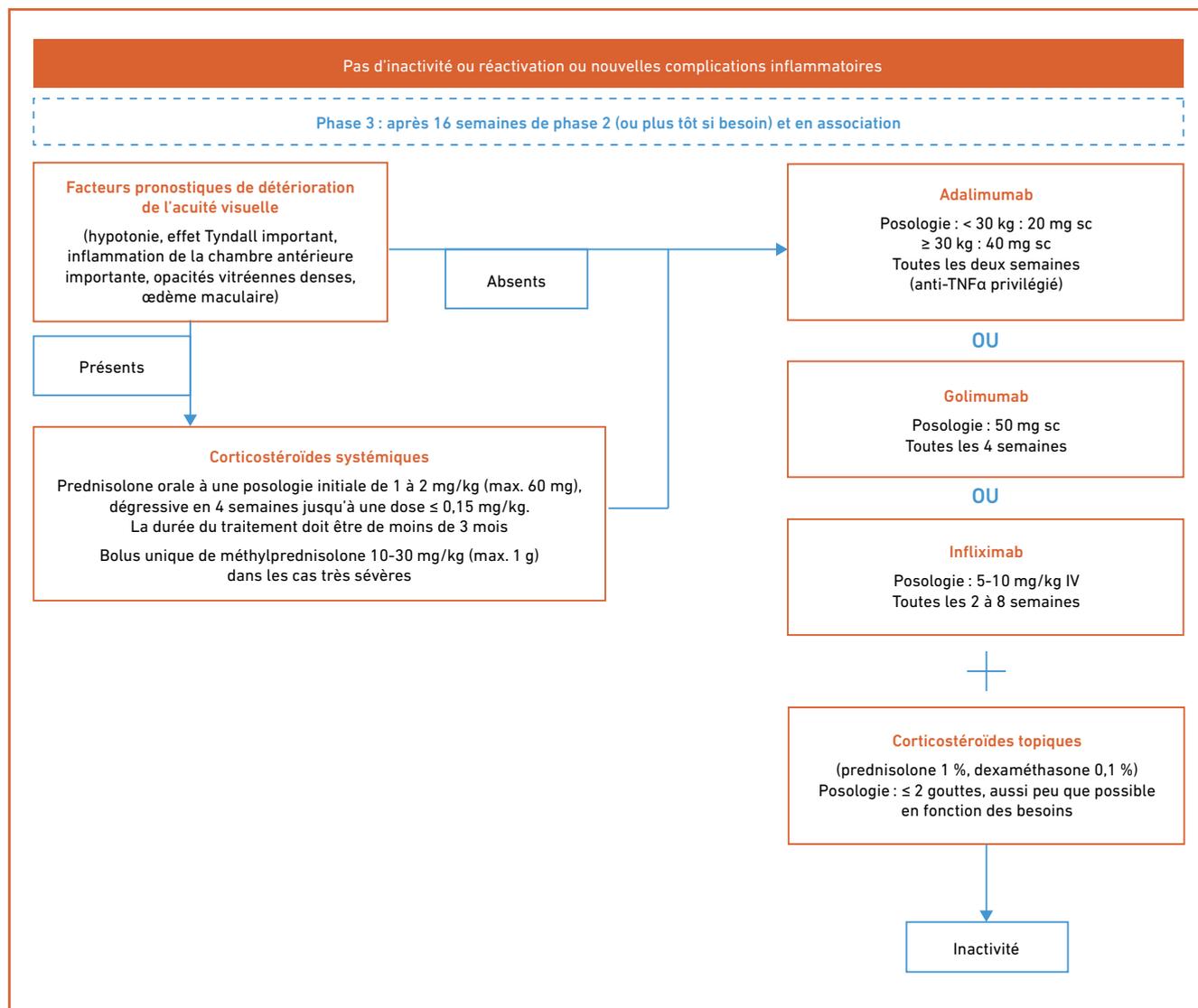


Fig. 3 : Phase 3 : introduction des anti-TNF $\alpha$ .

des uvéites réfractaires au MTX associé à une autre biothérapie (voir plus loin).

Le golimumab est un anticorps humain anti-TNF $\alpha$  approuvé dans le traitement de formes polyarticulaires d'AJI chez les patients ayant un poids > 40 kg, et peut constituer une option thérapeutique pour les patients n'ayant pas répondu à l'administration combinée d'un immunosuppresseur et d'autres anti-TNF $\alpha$  [11].

L'étanercept est une protéine de fusion constituée d'un fragment Fc humain et

de 2 récepteurs TNFp75, mais n'est pas recommandé en raison d'une efficacité inférieure aux autres anti-TNF $\alpha$ .

Au total, l'adalimumab constitue actuellement l'anti-TNF $\alpha$  de choix à ce stade de traitement, avant l'infliximab et le golimumab qui peuvent être envisagés en deuxième intention.

**>>> Phase 4 (fig. 4) : en cas d'inefficacité, de perte d'efficacité des anti-TNF $\alpha$  ou d'intolérance, les autres biothérapies doivent être considérées, avec en**

premier lieu le tocilizumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-IL-6R (voir plus loin) [12].

Le rituximab, un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD20 à la surface des lymphocytes B, semble avoir une bonne efficacité sur le long terme [13], mais n'ayant pas été approuvé dans le traitement des AJI, il ne doit être envisagé que secondairement. La place de l'abatacept dans la stratégie thérapeutique n'est pas définie, car son efficacité semble modérée et limitée dans le temps.

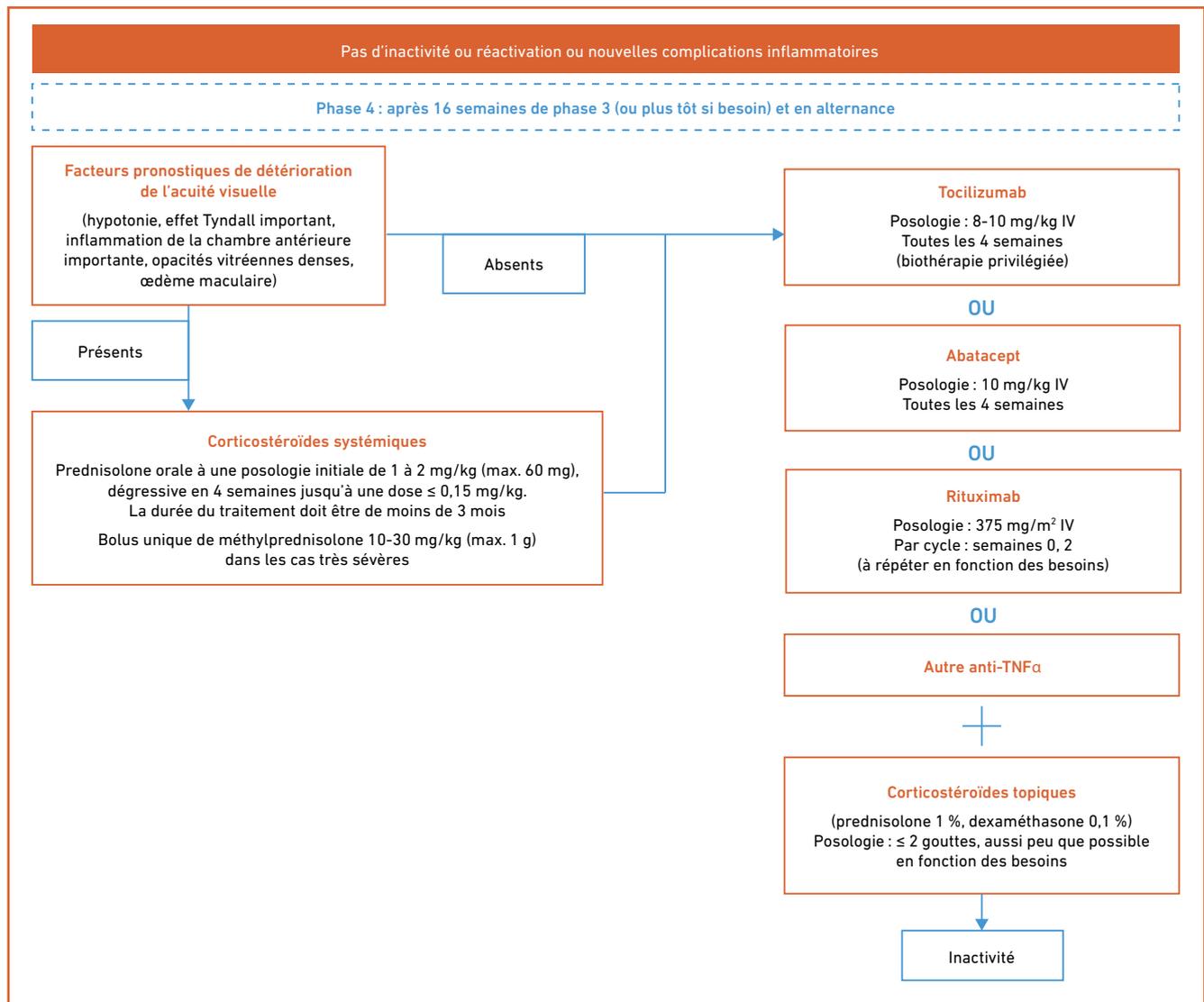


Fig. 4: Place des autres biothérapies dans l'escalade thérapeutique.

## I L'Année ophtalmologique

La désescalade du traitement par DMARDs ne devrait être envisagée pour le méthotrexate et les anti-TNF $\alpha$  qu'après 2 ans d'inactivité de l'uvéite. Un arrêt du traitement après une durée prolongée de plus de 3 ans, chez des patients avec un âge supérieur à 8 ans, semblerait réduire les risques de récurrence. La question d'un arrêt progressif ou brutal n'est pas tranchée. Une introduction précoce du MTX au cours de la maladie serait associée à une diminution de l'incidence des uvéites associées aux AJI, et améliorerait le pronostic visuel à long terme.

**>>> En conclusion**, nous résumons ici la démarche thérapeutique proposée pour la prise en charge des uvéites associées aux AJI: le méthotrexate devrait être introduit dans le cas des uvéites ne répondant pas à des faibles doses de corticoïdes topiques ( $\leq 2$  applications par jour), et un anti-TNF $\alpha$  (préférentiellement l'adalimumab) utilisé si l'inactivité de l'uvéite n'est pas obtenue. Dans le cas des uvéites actives très sévères avec baisse de l'acuité visuelle causée par l'uvéite, les corticoïdes systémiques devraient être administrés dans l'attente de l'obtention de l'efficacité des DMARDs. Si les anti-TNF $\alpha$  ne sont pas efficaces ou perdent leur efficacité, d'autres biothérapies peuvent être introduites (tocilizumab, abatacept, rituximab). La désescalade des DMARDs devrait être précédée d'une période de plus de 2 ans d'inactivité de l'uvéite.

### Efficacité et sécurité de l'adalimumab et de l'infliximab

CECCHIN V, ZANNIN ME, FERRARI D *et al.* Long-term safety and efficacy of adalimumab and infliximab for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2018;45:1167-1172.

L'adalimumab (ADA) et l'infliximab (IFX) sont deux anti-TNF $\alpha$  disponibles pour le traitement des uvéites associées aux AJI, après échec des corticoïdes topiques et du méthotrexate. Ils ont

significativement amélioré le pronostic de ces uvéites et trouvent toute leur place dans la stratégie thérapeutique [14]. Cependant, les données manquent encore concernant leur efficacité et profil de sécurité à long terme. Cette étude italienne prospective s'est attachée à établir un recueil des données concernant 154 enfants ayant reçu au moins 2 ans de traitement par anti-TNF $\alpha$ . Les données ont été recueillies entre 2007 et 2014.

La démarche thérapeutique était la suivante: lors d'un premier épisode d'uvéite, les patients étaient traités par mydriatiques et corticoïdes topiques. En cas de récurrence ou de persistance supérieure à 1 mois, une corticothérapie systémique en cure courte était introduite, puis des immunosuppresseurs tels que le méthotrexate ou la cyclosporine en cas de résistance au traitement ou de corticodépendance. Les anti-TNF $\alpha$  étaient ensuite introduits en cas de non-réponse ou d'intolérance aux traitements précédents pendant plus de 6 mois, ou de corticodépendance. L'IFX était administré en intraveineux à la dose de 5 mg/kg à 0, 2, 6 et 12 semaines, puis toutes les 6-8 semaines, et l'ADA par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines à la dose de 1 mg/kg.

Dans cette étude, les 2 traitements anti-TNF $\alpha$  apparaissaient efficaces. Sur les 154 patients, 59 étaient traités par IFX et 95 par ADA. Ils ont montré des taux de rémission élevés, avec cependant une supériorité statistiquement significative en faveur de l'ADA (60 % de rémission contre 20 %). L'efficacité du traitement s'est maintenue durant les 2 années de suivi. Les complications oculaires dans leur globalité sont survenues significativement moins fréquemment pour l'ADA que pour l'IFX, et sont par ordre de fréquence l'apparition d'une cataracte (respectivement 10 % pour ADA, 25 % pour l'INF), de synéchies (10 % ADA/3 % IFX), une kératite en bandelette (7 %/4 %), une hypertension oculaire (4 %/2 %), une hyalite (3 %/3 %), un œdème maculaire cystoïde (OMC)

(2 %/4 %), une hypotonie (1 %/1 %) et un glaucome, avec une fréquence statistiquement moins élevée pour l'ADA que pour l'IFX pour la cataracte et l'OMC.

De manière rassurante, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté au cours des deux années de traitement. Des effets indésirables mineurs ont été rapportés pour 16 % des patients. Cependant, les patients traités par IFX ont plus fréquemment présenté des effets indésirables multiples, et il s'agissait essentiellement d'infections (42 % des cas), de céphalées (25 %) et de réactions cutanées (8 %).

Cette étude, en accord avec les données de la littérature, confirme l'efficacité à moyen et long termes des anti-TNF $\alpha$  avec des taux de rémission élevés et une diminution de la fréquence de survenue de complications oculaires, ainsi qu'un profil de sécurité favorable. Enfin, l'ADA semble plus efficace et plus sûr que l'IFX pour le traitement des uvéites associées aux AJI réfractaires, avec en plus un mode d'administration plus aisé (sous-cutané *versus* intraveineux).

### Le tocilizumab comme alternative thérapeutique

JUNG JY, KIM MY, SUH CH *et al.* Off-label use of tocilizumab to treat non-juvenile idiopathic arthritis in pediatric rheumatic patients: a literature review. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2018;16:79.

Lorsque les agents antirhumatismes conventionnels et les anti-TNF $\alpha$  font défaut, les autres biothérapies sont envisagées en dernière ligne de traitement. C'est le cas du tocilizumab, qui est un anticorps monoclonal humanisé anti-IL-6R.

IL-6 est produite par de nombreuses cellules, dont les lymphocytes B et T, les monocytes et les fibroblastes. Son taux augmente en cas d'infection ou de lésion tissulaire. Elle participe à l'activation des lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, de la synthèse

de protéines hépatiques telle la CRP et la stimulation de l'hématopoïèse. Le tocilizumab est le premier médicament à inhiber la voie d'IL-6, en se fixant sur les récepteurs d'IL-6 de la surface des cellules et solubles.

Une revue de la littérature publiée dans *Pediatric Rheumatology* en décembre 2018 a évalué l'utilisation du tocilizumab hors AMM dans le traitement des enfants atteints de maladies rhumatoïdes hors AJI. Le tocilizumab a son AMM pour le traitement de l'AJI systémique active chez les patients âgés de plus de 1 an, et dans l'AJI polyarticulaire chez les enfants de plus de 2 ans, en association avec le MTX (ou en monothérapie lorsque le MTX est inadapté ou non toléré). Il est également efficace dans le traitement des uvéites associées aux AJI.

Plusieurs études multicentriques et reports de cas [12] ont montré son intérêt, dont une étude multicentrique [15] sur 25 patients qui a montré son efficacité pour les uvéites associées aux AJI réfractaires au traitement immunosuppresseur et agents anti-TNF $\alpha$ , avec une amélioration pour 79,2 % des patients de l'inflammation de chambre antérieure et une diminution possible de traitement par corticoïdes. Il est administré à la dose de 8 mg/kg/4 semaines. Des effets indésirables sévères incluant des thrombocytopénies auto-immunes sévères et des pneumopathies ont été rarement rapportés, le tocilizumab semble cependant globalement bien toléré. Il peut donc être considéré comme une alternative thérapeutique pour les patients atteints d'uvéites sévères résistantes aux traitements par immunosuppresseurs et anti-TNF $\alpha$ .

## Conclusion

Le traitement local reste toujours indiqué en première intention. Dans le cas des uvéites actives très sévères, les corticoïdes systémiques devraient être administrés dans l'attente de

l'obtention de l'efficacité des immunomodulateurs et immunosuppresseurs. Le méthotrexate devrait être introduit dans le cas des uvéites ne répondant pas à de faibles doses de corticoïdes topiques. Un anti-TNF $\alpha$  (préférentiellement l'adalimumab) doit être proposé si l'inactivité de l'uvéite n'est pas obtenue. Si les anti-TNF $\alpha$  ne sont pas ou plus efficaces, d'autres biothérapies peuvent être introduites (tocilizumab, abatacept, rituximab). Le traitement doit être prolongé, avec un suivi bien conduit et multidisciplinaire.

## BIBLIOGRAPHIE

1. RAVELLI A, MARTINI A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 2007;369:767-778.
2. HEILIGENHAUS A, MINDEN K, FÖLL D *et al.* Uveitis in Juvenile idiopathic arthritis. *Dtsch Arztebl Int*, 2015;112:92-100.
3. SAND BB, KROGH E. Topical Indometacin, a prostaglandin inhibitor, in acute anterior uveitis. A controlled clinical trial of non-steroid versus steroid anti-inflammatory treatment. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1991;69:145-148.
4. OLSON NY, LINDSLEY CB, GODFREY WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in chronic childhood iridocyclitis. *Am J Dis Child*, 1988;142:1289-1292.
5. FOSTER CS, ALTER G, DEBARGE LR *et al.* Efficacy and safety of rimexolone 1 % ophthalmic suspension vs 1% prednisolone acetate in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol*, 1996;122:171-182.
6. THORNE JE, WORETA FA, DUNN JP *et al.* Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology*, 2010;117:1436-1441.
7. KOTHARI S, FOSTER CS, PISTILLI M *et al.* The Risk of intraocular pressure elevation in pediatric non-infectious uveitis. *Ophthalmology*, 2015;122:1987-2001.
8. GIANNINI EH, BREWER EJ, KUZMINA N *et al.* Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med*, 1992;326:1043-1049.
9. SIMONINI G, DRUCE K, CIMAZ R *et al.* Current evidence of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs. *Arthritis Care Res*, 2014;66:1073-1084.
10. KAHN P, WEISS M, IMUNDO LF *et al.* Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology*, 2006;113:860-864.e2.
11. WILLIAM M, FAEZ S, PAPALIODIS GN *et al.* Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2012;2:231-233.
12. TAPPEINER C, MESQUIDA M, ADAN A *et al.* Evidence for tocilizumab as a treatment option in refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2016;43:2183-2188.
13. MISEROCCHI E, MODORATI G, BERCHICCI L *et al.* Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol*, 2016;100:782-786.
14. LEVY-CLARKE G, JABS DA, READ RW *et al.* Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*, 2014;121:785-796.e3.
15. CALVO-RÍO V, SANTOS-GÓMEZ M, CALVO I *et al.* Anti-Interleukin-6 receptor tocilizumab for severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: a multicenter study of twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol*, 2017;69:668-675.

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

## I L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en oculoplastie ?



**A. MARTEL**  
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Pasteur 2, CHU de NICE.

L'année 2018 en oculoplastie a une nouvelle fois été riche. Très riche même. Les principales avancées marquantes de cette année sont avant tout en rapport avec

l'orbitopathie dysthyroïdienne (ODT) et la cancérologie orbito-palpébrale. Mais pas seulement...

### Quoi de neuf dans la prise en charge de l'orbitopathie dysthyroïdienne ?

L'évolution de l'ODT peut schématiquement être divisée en 2 phases : une phase inflammatoire d'une durée de 18 mois en moyenne accessible aux traitements anti-inflammatoires (corticoïdes, thérapies ciblées), suivie d'une phase séquellaire accessible au traitement chirurgical (*fig. 1*).

#### 1. Quoi de neuf au niveau médical ?

En cas d'ODT inflammatoire, définie par un score d'activité clinique CAS  $\geq 3/7$ , le traitement de référence

recommandé par l'EUGOGO sont les corticoïdes IV. Cependant, 25 % des patients ne sont pas répondeurs, 15 % rechuteront à l'arrêt du traitement et la morbidité des corticoïdes est estimée à 10 %.

Depuis plusieurs années, de nombreuses molécules sont à l'étude afin de proposer un traitement efficace en cas d'échec des corticoïdes. Deux grandes études randomisées, particulièrement attendues, ont été publiées cette année. La première portait sur le tocilizumab (anti-IL-6) [1], la seconde sur les inhibiteurs du récepteur à l'IGF-1 [2]. Les résultats de ces études sont présentés dans le *tableau I*. Les deux molécules apparaissent particulièrement prometteuses même si les critères de sélection, notamment pour le teprotumumab, étaient très stricts et difficilement applicables en pratique.

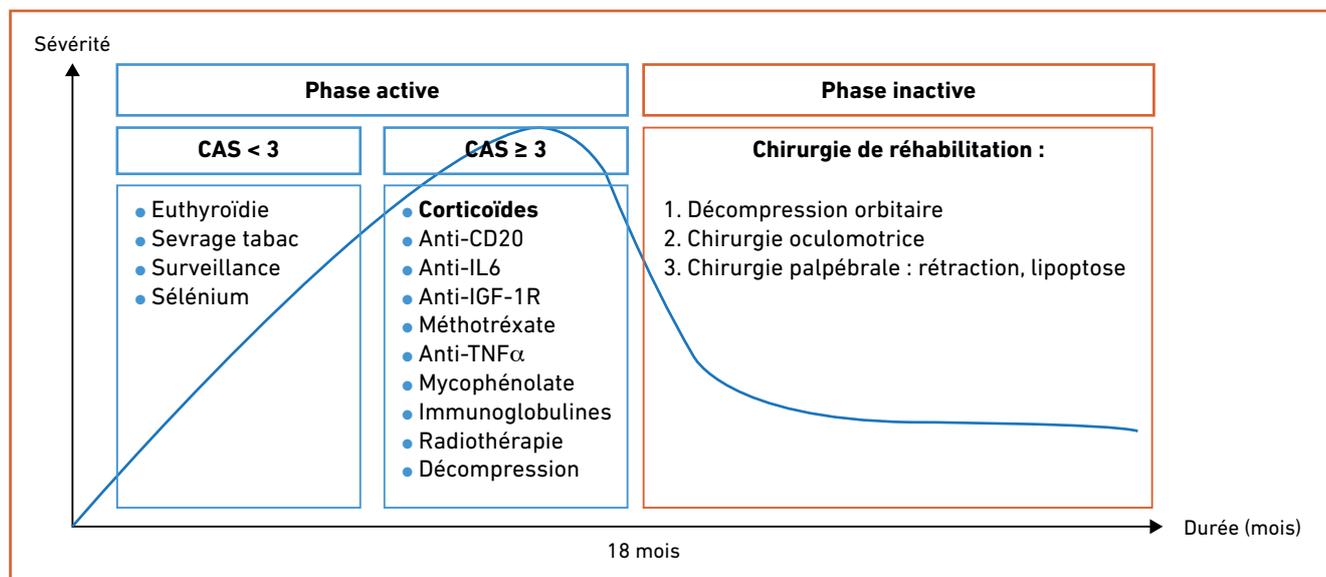


Fig. 1 : Évolution naturelle de l'ODT et traitements disponibles.

Étude	Perez-Moreiras <i>et al.</i> (2018)	Smith <i>et al.</i> (2018)
Molécule étudiée	Anti-IL-6 (tocilizumab)	Anti-IGF-1R (teprotumumab)
Posologie	8 mg/kg (4 cures à 1 mois d'intervalle)	10 puis 20 mg/kg toutes les 3 semaines
Randomisation	Oui	Oui
Uni ou multicentrique	Multicentrique	Multicentrique
Groupe contrôle	Placebo	Placebo
Nombre de patients	32 (15 tocilizumab, 17 placebo)	87 (42 teprotumumab, 45 placebo)
Durée d'évolution de l'ODT	Tocilizumab : 1,09 années Placebo : 1,07 années	Teprotumumab : 4,7 mois Placebo : 5,2 mois
Statut thyroïdien	Euthyroïdie	Euthyroïdie
Tabagisme actif	Aucun (critère d'exclusion)	Teprotumumab : 26 Placebo : 41
Âge moyen (années)	Tocilizumab : 45,07 Placebo : 47,5	Teprotumumab : 51,6 Placebo : 54,2
CAS à l'inclusion	Tocilizumab : 5 Placebo : 5 (médiane)	Teprotumumab : 5,1 Placebo : 5,2
Critère de jugement principal	Réduction CAS $\geq 2$ à 4 mois	Baisse CAS $\geq 2$ points ou réduction exophtalmie $\geq 2$ mm à 6 mois
Résultat critère de jugement principal	Tocilizumab : 14/15 (93,3 %) Placebo : 10/17 (58,8 %) P = 0,04	Teprotumumab : 69 % Placebo : 20 % P < 0,001
Résultat sur l'exophtalmie (en mm)	Tocilizumab : -1,5 mm Placebo : 0 mm P = 0,01	Teprotumumab : -2,46 Placebo : -0,15 P < 0,001
Amélioration oculomotricité	Non significative	Teprotumumab : 68 % Placebo : 26 %
Réactivation à distance	Tocilizumab : 0 Placebo : 3 patients (17,5 %)	Non
Effets secondaires	1 patient pyélonéphrite (6,6 %) 1 patient élévation transaminases (6,6 %)	Troubles digestifs : 19 % Hyperglycémie : 12 % Sepsis : 2 %

**Tableau I :** Résumé des 2 études cliniques sur le tocilizumab (anti-IL-6) et le teprotumumab (antagoniste du récepteur à l'IGF-1).

## 2. Quoi de neuf au niveau chirurgical ?

Ces dix dernières années, dans le monde de la décompression orbitaire, 3 concepts ont émergé : la décompression de la paroi latérale isolée, la *balanced decompression* et la décompression endoscopique de la paroi médiale.

Depuis sa description par Rose *et al.* en 2011, la décompression orbitaire latérale par fenestration osseuse *ab externo* s'est développée dans le monde anglo-saxon. Une équipe britannique a présenté ses propres résultats sur 57 patients/93 orbites et les a confrontés à une revue de littérature des

10 dernières années [3]. En cas d'exophtalmie minime, les auteurs préconisaient une simple lipectomie. En cas d'exophtalmie modérée, une décompression de 1 paroi (paroi latérale) était réalisée. En cas d'exophtalmie importante, une décompression de 2,5 parois (latérale + médiale + ½ plancher médial) était pratiquée. Enfin, en cas de neuropathie optique compressive, une décompression de 1,5 paroi (médiale + ½ plancher médial) était préférée.

Une réduction de l'exophtalmie de 4,2 mm (3,7-4,8), 2,9 mm (2,1-3,7) et 7,6 mm (5,8-9,4) était obtenue avec la paroi latérale seule, la décompression

1,5 paroi (médiale + ½ plancher médial) et la décompression 2,5 parois (latérale + médiale + ½ plancher médial). Ces résultats étaient en accord avec ceux de la littérature.

La décompression de la paroi latérale était plus pourvoyeuse d'hypoesthésie (dans les territoires zygomatoco-temporal et zygomatoco-facial) comparativement à la paroi médiale/inféro-médiale (29 % *versus* 17 %,  $p > 0,05$ ). En revanche, la paroi latérale occasionnait moins de diplopie postopératoire comparativement à la paroi médiale/inféro-médiale malgré conservation du strut (9 % *versus* 39 %,  $p < 0,05$ ). 17 % des patients de la

## I L'Année ophtalmologique

voie latérale *versus* 67 % des patients avec la voie médiale/inféro-médiale ont bénéficié d'une chirurgie de strabisme par la suite ( $p < 0,05$ ).

Cette étude souligne l'intérêt de la voie latérale et renforce la philosophie de la *balanced decompression*, c'est-à-dire de décompression équilibrée (latérale + médiale plutôt que médiale + inféro-médiale), dans la prévention de la diplopie postopératoire. Dans leur revue, la décompression endoscopique demeure marginale parmi les oculoplasticiens.

### Quoi de neuf en cancérologie orbito-palpébrale ?

L'oculoplastie bénéficie indéniablement des progrès réalisés en oncologie ces dernières années. Le développement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie permet d'entrevoir de nouvelles perspectives qui modifient d'ores et déjà nos attitudes thérapeutiques en réunions de concertations pluridisciplinaires.

#### 1. Quoi de neuf dans le carcinome basocellulaire (CBC) ?

Les inhibiteurs de SMO (vismodegib) ont démontré des résultats intéressants dans le traitement des carcinomes basocellulaires (CBC). En 2017, Wong *et al.* [4] avaient retrouvé un taux de réponse complet chez 10 patients sur 15 (67 %) présentant un CBC palpébral localement avancé, et traités par vismodegib pendant une durée moyenne de 13 mois.

L'équipe américaine du Cancer Center de Houston a récemment publié ses résultats [5]. Ils ont inclus 8 patients présentant un CBC T4 selon la classification TNM et requérant traditionnellement, à ce stade, une chirurgie d'exentération orbitaire. Il s'agissait principalement de CBC infiltrants dont certains arboraient des composantes focalement épidermoïdes. Un traitement néoadjuvant par vismodegib (150 mg/j) oral était débuté et le patient contrôlé mensuellement.

Tous les patients présentaient, dès le premier mois de traitement, une réponse clinique. La durée médiane d'administration du vismodegib était de 14 mois (4-36). Tous les patients ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse des lésions suspectes résiduelles. Les examens anatomopathologiques retrouvaient des résidus de CBC chez seulement 3 patients sur 8. Aucune récurrence ni aucune chirurgie d'exentération n'a eu lieu durant la période de suivi postopératoire (suivi moyen : 18 mois). Tous les patients ont présenté des effets secondaires, 5 mineurs et 3 plus importants ayant nécessité une diminution des doses. 2 patients ont dû stopper leur traitement en raison des effets secondaires.

Les inhibiteurs de SMO apparaissent de plus en plus comme une alternative à la chirurgie d'exentération orbitaire chez des patients présentant des CBC péri-oculaires localement avancés (T4). D'ailleurs, la même équipe a publié ses résultats sur la pratique de l'exentération orbitaire avant et après autorisation par la FDA du vismodegib en 2012 dans le traitement du CBC aux États-Unis. Depuis 2012, le taux d'exentération pour des CBC péri-oculaires classés T4 a significativement diminué dans leur centre (10 % contre 46 % avant 2012,  $p = 0,016$ ), témoignant d'une évolution des pratiques cliniques.

#### 2. Quoi de neuf dans le mélanome conjonctival ?

Il est désormais bien établi que le mélanome conjonctival, d'un point de vue génétique et moléculaire, se rapproche plus du mélanome cutané (mutations *BRAF*, *cKit*, *pTEN*) que du mélanome uvéal (mutation *GNAQ*, *GNA11*). Il est donc logique que le mélanome conjonctival ait bénéficié des avancées spectaculaires réalisées dans le mélanome cutané métastatique. Une récente étude rapportait que le mélanome conjonctival, à l'instar du mélanome cutané, pouvait être classifié

en 4 groupes : *BRAF* muté, *RAS* muté, *NF-1* muté ou sauvage [6]. En cas de mélanome conjonctival *BRAF* muté, des thérapies ciblées anti-*BRAF* ± associées aux anti-MEK (voie des MAP kinases) peuvent être prescrites.

L'immunothérapie est une autre voie possible de traitement, notamment pour les patients non mutés *BRAF*. Le principe est de restaurer une immunité anti-tumorale en bloquant les récepteurs lymphocytaires PD-1 ou CTLA-4. Une étude récente retrouvait un taux de réponse de 100 % chez 5 patients présentant un mélanome conjonctival métastatique et traités par immunothérapie. Parmi eux, 2 patients ont présenté une colite auto-immune nécessitant l'interruption du traitement, sans récurrence tumorale constatée [7].

#### 3. Quoi de neuf dans les cancers épithéliaux de la glande lacrymale ?

Depuis quelques années, plusieurs équipes ont publié des résultats favorables dans la prise en charge conservatrice (*eye sparing surgeries*) des cancers épithéliaux de la glande lacrymale par chirurgie tumorale et radiothérapie adjuvante. Cette année, deux équipes ont publié des résultats similaires.

Dans leur étude, Rose *et al.* [8] ont inclus 79 patients traités pour carcinome de la glande lacrymale sur une période de 42 ans. Aucune différence n'était retrouvée en termes de survie globale ( $p = 0,59$ ) et de survie sans maladie ( $p = 0,89$ ) entre le groupe de patients exentérés et le groupe de patient traité de manière conservatrice. Plus de la moitié des patients traités de manière conservatrice avaient une acuité visuelle résiduelle  $> 0,6$  LogMAR (2,5/10).

Dans une autre étude, Woo *et al.* [9] décrivaient leur expérience chez 37 patients présentant un carcinome de la glande lacrymale et traités de manière conservatrice avec ou sans radiothérapie adjuvante. À l'issue du suivi, 32 (91 %)

patients étaient vivants sans récurrence ou métastase. 68 % des patients conservaient une acuité visuelle  $\geq 20/40$  (5/10<sup>e</sup>). Le pronostic était statistiquement moins bon chez les patients n'ayant pas bénéficié d'une radiothérapie adjuvante et chez les patients présentant des tumeurs classifiées  $\geq T3$  (7<sup>e</sup> classification AJCC). Les auteurs conservaient une place à la chirurgie d'exentération, notamment dans la gestion des tumeurs de grande taille ( $\geq T3$ ).

## ■ Autres nouveautés

### 1. Amputation oculaire et tarsorrhaphie : un geste simple et salvateur ?

Une étude australienne s'est interrogée sur l'intérêt d'une tarsorrhaphie provisoire d'une durée de 7 à 10 jours à la fin d'une chirurgie d'amputation oculaire (éviscération, énucléation, implantation secondaire) [10]. L'œdème conjonctival était défini comme un prolapsus conjonctival lors de la fermeture des paupières. 328 patients ont été rétrospectivement inclus dont 239 sans et 89 avec tarsorrhaphie.

Il y avait statistiquement moins d'œdème conjonctival ( $p < 0,001$ ) et de chute du conformateur ( $p = 0,013$ ) dans le groupe tarsorrhaphie. Aucune différence n'était retrouvée entre les 2 groupes en termes de délai entre la chirurgie et la pose de la prothèse oculaire et en termes de rétraction des culs-de-sac. Un plus grand nombre d'expositions de bille et de chirurgies secondaires était retrouvé dans le groupe sans tarsorrhaphie. Cependant, ce dernier résultat peut être expliqué par un *follow up* moyen beaucoup plus important dans le groupe sans tarsorrhaphie (84 mois) *versus* le groupe avec tarsorrhaphie (14 mois).

La mise en place d'une tarsorrhaphie provisoire d'une durée de 7 jours est un geste simple permettant la réduction de l'œdème conjonctival postopératoire et de la chute du conformateur. En pratique,

cela permet une simplification du suivi postopératoire au prix d'un geste simple réalisé en fin d'intervention.

### 2. Le reflux gastro-œsophagien (RGO) favorise-t-il la sténose du canal lacrymo-nasal ?

La sténose acquise du canal lacrymo-nasal est une pathologie inflammatoire d'origine inconnue. Le RGO a déjà été incriminé dans les rhinites et sinusites. Une étude rétrospective canadienne a cherché à établir une relation entre le RGO diagnostiqué à partir du *Reflux Disease Questionnaire* (score  $\geq 15$ ) et la sténose acquise du canal lacrymo-nasal chez des patients opérés de dacryocystorhinostomie (DCR) ( $n = 83$ ) [11]. Un groupe contrôle sans sténose du canal lacrymo-nasal ( $n = 117$ ) servait de groupe témoin. La prévalence du RGO était statistiquement plus importante dans le groupe DCR (43,7 %) comparativement au groupe contrôle (9 %) ( $p < 0,0001$ ). Les patients opérés de DCR avaient un risque 9 fois plus élevé de présenter des symptômes de RGO que les patients sans sténose du canal lacrymo-nasal.

Cette étude présente plusieurs limites, dont son caractère rétrospectif et son faible taux de réponse au questionnaire dans le groupe témoin. Elle s'inscrit en contradiction avec deux études précédentes. Le débat est ouvert.

### 3. Combien de temps faut-il attendre après une anesthésie locale à la xylocaïne adrénalinée pour obtenir l'effet hémostatique optimal attendu ?

En chirurgie palpébrale, l'adrénaline est souvent associée à la xylocaïne pour limiter le saignement, augmenter la durée d'action de l'anesthésiant et diminuer son passage systémique. Mais peu d'études se sont intéressées au délai nécessaire à l'adrénaline pour produire son action vasoconstrictrice. Le délai de 10 min est généralement avancé, sans réelle étude sous-jacente.

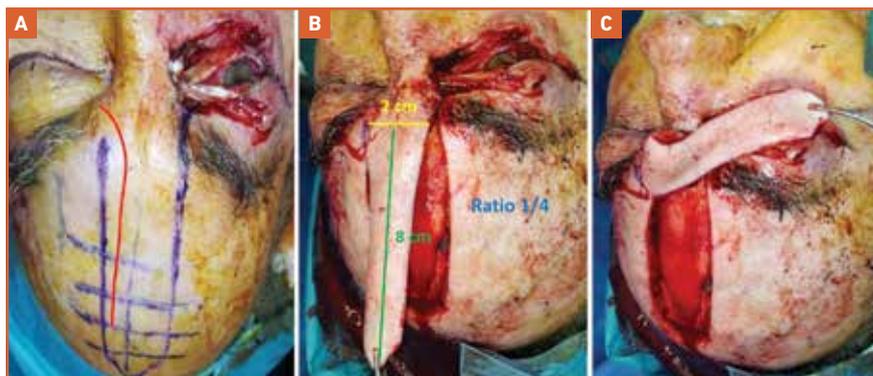
Une étude prospective suédoise a inclus 16 patients (31 paupières) bénéficiant d'une blépharoplastie supérieure [12]. Pour chaque patient, 4 zones sur les 2 paupières étaient prédéfinies : la zone 1 était infiltrée à la xylocaïne seule puis incisée après 1 min, les zones 2 et 3 étaient infiltrées à la xylocaïne adrénalinée (1/80 000) puis incisées après 7 min et 15 min, et la zone 4 était infiltrée à la xylocaïne adrénalinée puis incisée au bout de 30 min. Des bâtonnets oculaires étaient appliqués pendant 5 min sur le lit de chaque incision puis pesés. La zone 1 anesthésiée à la xylocaïne seule constituait la référence. Toutes les interventions étaient réalisées par le même opérateur afin de garantir une reproductibilité.

Les auteurs retrouvaient une réduction du saignement de 73 % statistiquement significative dans le groupe xylocaïne adrénalinée 7 min (zone 2) par rapport au groupe xylocaïne seule (zone 1). Aucune réduction supplémentaire du saignement n'était constatée dans les groupes 15 min (zone 3) et 30 min (zone 4) comparativement au groupe 7 min (zone 2). En chirurgie palpébrale, un délai de 7 min semble être suffisant pour obtenir l'effet hémostatique optimal.

### 4. Et si l'équation "GREFFE + GREFFE = NÉCROSE" en reconstruction palpébrale était... tout simplement caduque ?

En chirurgie palpébrale, la règle cardinale en cas de défaut de pleine épaisseur non suturable directement est d'associer une greffe de lamelle postérieure avec un lambeau de lamelle antérieure (ou inversement), deux lambeaux de lamelle antérieure et postérieure, mais jamais deux greffes ensembles en raison d'un risque de nécrose. En chirurgie plastique, il est communément admis que la longueur totale d'un lambeau musculocutané ne peut dépasser trois à quatre fois la longueur de sa base (ratio 1/3 à 1/4 maximum) (*fig. 2*).

## L'Année ophtalmologique



**Fig. 2 :** Lambeau frontal médian conforme aux règles sur la vascularisation des lambeaux. **A :** un lambeau frontal médian pédiculisé par l'artère supra-trochléaire gauche (**dessinée en rouge**) est utilisé pour la reconstruction d'une volumineuse tumeur canthale interne et bipalpébrale. **B :** la base du lambeau mesure environ 2 cm (**en jaune**) pour une longueur de 8 cm (**en vert**). Le ratio est de 1/4. **C :** rotation du lambeau frontal pour combler le défaut.

En chirurgie palpébrale, aucune étude visant à évaluer la vascularisation des lambeaux palpébraux n'a jamais été

conduite. En pratique, la règle du 1/3 est régulièrement bafouée sans pour autant compromettre la vascularisation de la

greffe sous ou sus-jacente. Notamment, le lambeau de dermatochalasis supérieur est régulièrement pratiqué par les ophtalmologistes avec des ratios base/longueur du lambeau atteignant 1/5 voire 1/6 (**fig. 3**) avec de bons résultats.

Depuis plusieurs années, une équipe suédoise étudie la vascularisation des lambeaux palpébraux à l'aide d'un laser imageur de contraste à granularité. Ils ont inclus 8 patients opérés de blépharoplastie supérieure [13]. Après infiltration à la xylocaïne non adrénalinée, un lambeau de dermatochalasis d'une base de 5 mm et d'une longueur moyenne de 37 mm pédiculé en interne était levé. Les mesures étaient réalisées en pré et postopératoire à 5, 10, 15, 20, 25 et 30 mm de la base du lambeau suivies d'une mesure après ligature puis section. Une étude de



**Fig. 3 :** Lambeau de dermatochalasis supérieur en violation avec les règles sur la vascularisation des lambeaux. **A :** dessin de l'exérèse d'un carcinome basocellulaire sclérodermiforme de la paupière inférieure et d'un lambeau de dermatochalasis supérieur pédiculisé en externe. **B :** après exérèse de 90 % de la paupière inférieure, une greffe de tarse homolatérale est positionnée pour reconstruire la lamelle postérieure. **C :** le lambeau de dermatochalasis est levé puis translaté dans le défaut (**flèche verte**). **D :** la base du lambeau est de 1 cm et sa longueur totale de 5 cm au moins (ratio 1/5). **E :** aspect à J1 postopératoire. L'extrémité distale du lambeau est de couleur bleue, témoignant d'une souffrance vasculaire mais sans signe de nécrose. **F :** aspect à J7 postopératoire : bonne coloration du lambeau. Aucune nécrose, ni du lambeau, ni de la greffe tarsale sous-jacente, n'est constatée.

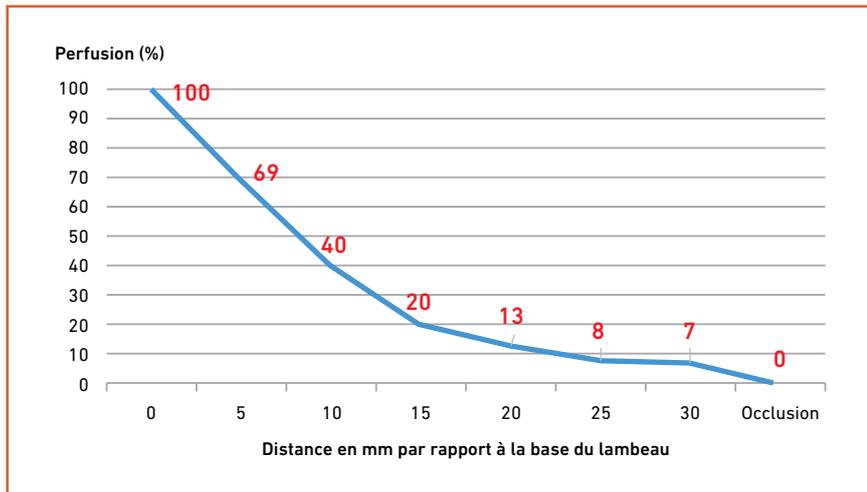


Fig. 4: Vascularisation du lambeau de dermatochalasis (base de 5 mm) en fonction de sa longueur jusqu'à son occlusion.

la vascularisation était également réalisée après coagulation à la bipolaire au niveau de la base du lambeau.

Les résultats sont présentés dans la **figure 4**. La vascularisation du lambeau diminuait rapidement dans les 10 premiers millimètres (ratio 1/2), n'était plus que de 20 % à 15 mm (ratio 1/3) et quasi nulle à 30 mm (ratio 1/6). Après une coagulation à la base du lambeau, la vascularisation n'était plus que de 13 %. Après 2 coagulations, elle était de 7 % et uniquement de 4 % après une 3<sup>e</sup> coagulation.

Les auteurs concluent qu'un ratio 1/3 pour un lambeau palpébral musculo-cutané permet la vascularisation d'une greffe adjacente. Au-delà, plus aucune vascularisation n'est apportée par le lambeau et ce dernier se comporterait en réalité plus comme une greffe de peau totale. Pourtant, un grand nombre de lambeaux palpébraux possèdent des ratios > 1/3 sans nécrose constatée. Les auteurs concluent donc que la superposition de 2 greffes l'une sur l'autre pourrait... être viable!

*L'auteur remercie l'ensemble de l'équipe d'onco-ophtalmologie du CHU de Nice : Dr Caujolle, Dr Maschi, Dr Lagier, Dr Delas, Dr Février, Dr Nahon, Dr Lassalle, Dr Claren, Dr Gastaud, C. Bertolotto, Pr Baillif. Remerciements également aux Dr Oberic et Hamedani, service d'oculoplastique, Hôpital Ophtalmique Jules Gonin, Lausanne, Suisse.*

#### BIBLIOGRAPHIE

1. PEREZ-MOREIRAS JV, GOMEZ-REINO JJ, MANEIRO JR *et al.* Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe corticosteroid resistant Graves orbitopathy: a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*, 2018;195:181-190.
2. SMITH TJ, KAHALY GJ, EZRA DG *et al.* Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 2017;376:1748-1761.
3. JEFFERIS JM, JONES RK, CURRIE ZI *et al.* Orbital decompression for thyroid eye disease: methods, outcomes, and complications. *Eye (Lond)*, 2018;32:626-636.
4. WONG KY, FIFE K, LEAR JT *et al.* Vismodegib for locally advanced periocular and orbital basal cell carcinoma: a review of 15 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2017;5:e1424.
5. SAGIV O, NAGARAJAN P, FERRAROTTO R *et al.* Ocular preservation with neoadjuvant vismodegib in patients with locally advanced periocular basal cell carcinoma. *Br J Ophthalmol*, 2018 [Epub ahead of print].
6. SCHOLZ SL, COSGAREA I, SÜSSKIND D *et al.* NF1 mutations in conjunctival melanoma. *Br J Cancer*, 2018;118:1243-1247.
7. SAGIV O, THAKAR SD, KANDL TJ *et al.* Immunotherapy with programmed cell death 1 inhibitors for 5 patients with conjunctival melanoma. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:1236-1241.
8. ROSE GE, GORE SK, PLOWMAN NP. Cranio-orbital resection does not appear to improve survival of patients with lacrimal gland carcinoma. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2019;35:77-84.
9. WOO KI, SAGIV O, HAN J *et al.* Eye-preserving surgery followed by adjuvant radiotherapy for lacrimal gland carcinoma: outcomes in 37 patients. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2018;34:570-574.
10. MCGRATH LA, McNAB AA. Temporary suture tarsorrhaphy at the time of orbital ball implantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018;256:2437-2441.
11. MEHTA S, YING GS, HUSSAIN A *et al.* Is gastroesophageal reflux disease associated with primary acquired nasolacrimal duct obstruction? *Orbit Amst Neth*, 2018;37:135-139.
12. HULT J, SHEIKH R, NGUYEN CD *et al.* A waiting time of 7 min is sufficient to reduce bleeding in oculoplastic surgery following the administration of epinephrine together with local anaesthesia. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 2018;96:499-502.
13. NGUYEN CD, HULT J, SHEIKH R *et al.* Blood perfusion in human eyelid skin flaps examined by laser speckle contrast imaging-importance of flap length and the use of diathermy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2018;34:361-365.

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

## I L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en chirurgie réfractive ?



**D. GATINEL**

Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Institut laser Vision Noémie de Rothschild, PARIS.

Depuis l'avènement des techniques de remodelage cornéen assistées au laser (PKR (photokératectomie réfractive), Lasik (*laser in situ keratomileusis*)) à la fin des années 1990, le paysage de la chirurgie réfractive n'a pas connu de bouleversement majeur. Sans en changer la donne, l'introduction de la technique Smile (*small incision lenticule extraction*) a confirmé l'efficacité du concept de chirurgie cornéenne sous-tractrice. En 2019, la correction chirurgicale des principales amétropies repose ainsi principalement sur l'ablation d'un lenticule cornéen dont la puissance réfractive est égale à la valeur de l'amétropie à corriger (cette ablation est effectuée par couches successives en Lasik ou PKR, ou en "un bloc" en Smile).

Ce concept séduisant et qui a démontré son efficacité sur des millions d'yeux à travers le monde est depuis peu défié par une start-up dénommée Allotex, qui

a été fondée par les Drs David Muller et Michael Mrochen et repose sur un paradigme inversé : ajouter du tissu cornéen naturel au sein (*inlay*) ou en surface (*onlay*) de la surface cornéenne pour en modifier le pouvoir optique et corriger une erreur réfractive. Cette voie avait été explorée dès le milieu du xx<sup>e</sup> siècle par Barraquer pour la correction de l'hypermétropie des yeux aphaques avec la technique de "kératophaquie". Toutefois, le succès de techniques additives de lenticules destinés à être insérés au sein (ou en surface) du stroma cornéen était à l'époque limité par l'imprécision relative des technologies destinées à leur procurer un pouvoir réfractif donné.

Depuis, diverses approches additives ont été proposées en chirurgie réfractive cornéenne, mais au moyen de lenticules synthétiques, et principalement axées sur la correction de la presbytie. Ces techniques ont fourni des résultats au mieux mitigés, voire insatisfaisants si l'on se réfère à l'échec commercial récent essuyé avec l'*inlay* Raindrop par la société ReVision Optics (la compagnie a été dissoute au début de l'année 2018 suite à la survenue de cas de complications inflammatoires cornéennes sévères).

Cependant, le concept d'addition lenticulaire connaît un regain d'intérêt car des données récentes ont accru le bien fondé de techniques reposant sur l'insertion de tissu cornéen allogénique pour modifier le pouvoir optique de la cornée. Une technique innovante d'implantation intrastromale de lenticules cryopréservés a été décrite il y a quelques années pour la correction de l'hypermétropie [1]. Les lenticules de puissance positive étaient obtenus par

extraction au cours de chirurgies myopiques en ReLEx Smile. Ils étaient alors cryoconservés, stérilisés puis implantés dans la cornée d'un receveur hypermétrope. Les auteurs ont fait coïncider au mieux la magnitude de l'amétropie à corriger avec celle (au signe près) du lenticule extrait au cours du Smile. L'insertion des lenticules était effectuée dans un plan intra-stromal, préalablement réalisé par un laser femtoseconde.

Aucun des 8 yeux opérés avec cette technique n'a présenté de signes de rejet du lenticule implanté. La précision réfractive de cette technique était toutefois perfectible, car la morphologie des lenticules obtenus pouvait être altérée par les manœuvres de dissection manuelle et limitée en qualité optique par les dimensions des bulles de cavitation du laser femtoseconde (qui sont de l'ordre de quelques microns, ce qui n'est pas négligeable à l'échelle d'une correction en chirurgie réfractive cornéenne – alors que la précision photoablatrice d'un laser excimer avoisine le quart de micron).

Les progrès fulgurants des lasers excimer et les techniques d'imagerie par OCT au cours de ces vingt dernières années permettent aujourd'hui de pallier le manque de précision théorique entravant le développement de la chirurgie additive par lenticules cornéens naturels. Ainsi, la société Allotex a conçu une chaîne de processus destinés à récupérer, stériliser, conserver et sculpter, grâce au laser excimer assisté par imagerie OCT haute précision, des fragments de tissus cornéens humains. Plusieurs lenticules peuvent ainsi être obtenus à partir d'une cornée unique. Grâce à une technique d'imagerie OCT dédiée, la morphologie

tridimensionnelle de chaque lentille peut être établie [2]. En fonction de l'amétropie à corriger, un profil de sculpture est programmé et délivré par un laser excimer afin de procurer au lentille une puissance optique prédéterminée.

Disposer de tissu stromal est le garant d'une biocompatibilité accrue et permet de contourner les écueils rencontrés avec les *inlays* synthétiques (*haze*, réactions inflammatoires prolongées intrastromales requérant une corticothérapie prolongée, etc.). De plus, le lentille allogénique peut être utilisé comme un *onlay* positionné à la surface du stroma cornéen désépithélialisé (fig. 1). En effet, si la repousse de l'épithélium cornéen n'est pas envisageable au contact direct d'un matériau biosynthétique classique (hydrogel ou dérivés), elle est possible en surface d'un tissu cornéen allogénique, comme l'ont prouvé les techniques d'épikératophaquie et de kératoplastie transfixiante ou profonde.

La société Allotex proclame qu'il est possible de corriger toutes les amétropies, à commencer par la presbytie qui a l'avantage de représenter un marché considérable (près de 2 milliards de presbytes dans les pays industrialisés), et ne requiert, pour sa correction par l'induction d'une multifocalité cornéenne accrue, que l'addition d'un "petit" lentille sur l'œil non dominant. Des études cliniques sont en cours, qui devront confirmer la sécurité et la précision de la procédure. La qualité du centrage et la maîtrise des phénomènes cicatriciels feront l'objet d'une attention particulière.

Le remodelage épithélial est un phénomène d'importance en chirurgie réfractive cornéenne. Les progrès en matière de cartographie épithéliale par imagerie OCT permettent aujourd'hui d'obtenir un "mapping épithélial" sur un large diamètre et autorisent ainsi l'étude de l'interface épithélium-couche de Bowman dans certaines affections comme l'ectasie post-Lasik ou le kératocône [3]. Parallèlement, le recours à l'intelligence

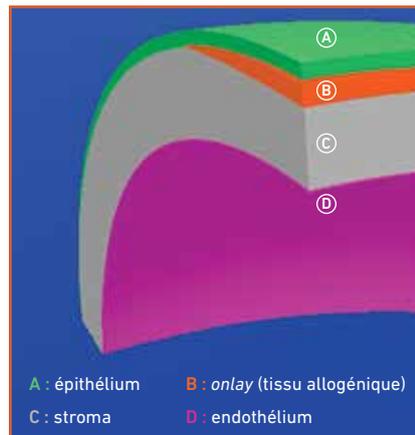


Fig. 1 : Positionnement d'un *onlay* (tissu allogénique) à la surface du stroma cornéen receveur.

artificielle est à la mode en médecine, et l'ophtalmologie n'échappe pas à cette tendance. Ces deux technologies ont été récemment combinées [4] : à partir de données d'imagerie OCT acquises chez des patients sains et atteints de kératocône, le recours à une technique d'apprentissage profond (*deep learning*) a tenté d'effectuer une segmentation rapide automatisée entre le groupe de cornées saines vs pathologiques.

Quel que soit la méthode de tri utilisée, ce type d'algorithme s'apparente à de l'apprentissage supervisé, où l'on dispose d'éléments déjà bien classés : il faut disposer au départ d'un échantillon de données bien étiquetées (cornée saine vs kératocône). Plusieurs types de routines informatiques dédiées à la mise au point d'un algorithme optimal (minimisant le risque d'erreur de classement) ont été sollicités afin de trier automatiquement et le plus efficacement possible ces données : réseau de neurones, algorithme de régression automatisé (forêt d'arbres décisionnels). Un échantillon de test, constitué de cornées non utilisées pour la mise au point de l'algorithme de tri, a ensuite permis d'évaluer la pertinence de celui-ci. Les performances du système pouvaient être améliorées en réalisant plusieurs itérations avec de nouvelles données non utilisées pour la conception de l'algorithme.

Les auteurs ont rapporté les résultats d'une telle procédure de diagnostic automatisé : un réseau neuronal baptisé CorneaNet a ainsi été entraîné à distinguer efficacement kératocônes et cornées saines grâce à des cartes d'épaisseur totale, stromale, épithéliale, et de la couche de Bowman. Ces données suggèrent que des techniques de *machine learning*, qui ont prouvé leur efficacité en imagerie rétinienne, pourraient être utilisées à brève échéance pour la détection précoce du kératocône.

L'utilisation de techniques dérivées de l'intelligence artificielle en chirurgie réfractive offre des perspectives intéressantes car plusieurs facettes de cette spécialité sont susceptibles de bénéficier de l'assistance d'un système expert, comme la sélection des patients candidats, le calcul biométrique, ou encore l'utilisation de nomogrammes de photoablation sans cesse raffinés par la collecte et l'analyse de nouvelles données. Nous consacrons une part de nos recherches à ces domaines, dont nous espérons rapporter les résultats dans de futurs articles.

## BIBLIOGRAPHIE

1. GANESH S, BRAR S, RAO PA. Cryopreservation of extracted corneal lenticules after small incision lenticule extraction for potential use in human subjects. *Cornea*, 2014;33:1355-1362.
2. HASHMANI N, HASHMANI S, SAAD CM. Wide corneal epithelial mapping using an optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:1652-1658.
3. KHAMAR P, DALAL R, CHANDAPURA R *et al.* Corneal tomographic features of postrefractive surgery ectasia. *J Biophotonics*, 2019;12:e201800253.
4. DOS SANTOS VA, SCHMETTERER L, STEGMANN H *et al.* CorneaNet: fast segmentation of cornea OCT scans of healthy and keratoconic eyes using deep learning. *Biomed Opt Express*, 2019;17:10:622-641.

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

PUISSANT. PRÉCIS. PROUVÉ.



**LUCENTIS®**  
RANIBIZUMAB  
10 mg/ml solution injectable  
**EN SERINGUE PRÉREMPLIE**



**Lucentis®**, un traitement efficace en 1<sup>ère</sup> intention sur tous les néovaisseaux choroidiens, quelle que soit leur étiologie

## Lucentis® est indiqué chez les adultes :

- DMLA** • En 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)<sup>1-3</sup>
- OMD** • En 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de la baisse visuelle inférieure ou égale à 5/10 due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), réservé aux formes diffuses et aux formes impliquant le centre de la macula après une prise en charge optimale du diabète et des facteurs de risque associés à l'OMD<sup>1,4</sup>
- OVR** • En 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)<sup>1,5</sup>
- MF** • En 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF)<sup>1,5</sup>
- NVC** • En 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou la DMLA<sup>1,6</sup>  
*Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date de juillet 2018 (demande d'admission à l'étude)*

**Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)**

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

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

\* Photographie non représentative de la taille réelle.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit LUCENTIS®. 2. HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® – 17/06/2015. 3. HAS. Avis de la Commission de la Transparence. Rapport d'évaluation sur la place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS®, EYLEA® et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) – 11/10/2017. 4. HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® – 02/12/2015. 5. HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® – 20/05/2015. 6. HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® – 21/02/2018.

**NOVARTIS**