Mensuel
Avril 2020

réalités

n° 271

OPHTALMOLOGIQUES

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

QUOI DE NEUF EN 2019 ?

SÉCHERESSE OCULAIRE MODÉRÉE À SÉVÈRE

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

INNOVATION

NEOVIS® TOTAL
LARME ABSOLUE

1ère émulsion lacry-mimétique anti-oxydante* sans conservateur ni tensio-actif

P/NV036-01/20

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, antioxydant and antiapoptotic effect of four eye lubricants assessed through hyperosmolar stress induction on croneal epithelial cells. Poster 3835 – C0062

Horus PHARMA

réalités
OPHTHALMOLOGIQUES

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

COMITÉ DE RÉDACTION

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr T. Desmettre, Dr D. Gatinel

CONSEILLER DE LA RÉDACTION

Dr T. Amzallag

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

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. 0147006714, Fax : 0147006999
info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Impression : bialec
23, allée des Grands-Pâquis
54180 Heillecourt
Commission paritaire : 0121 T 81115
ISSN : 1242 – 0018
Dépôt légal : 2e trimestre 2020

Avril 2020 **n°271**

Brèves

4 **Covid-19 et conjonctivites**

Chirurgie de la cataracte, sécrétion de mélatonine et rythme nycthéméral
T. Desmettre

L'Année Ophtalmologique

7 **Quoi de neuf en surface oculaire ?**
A. Rousseau, M. Labetoulle

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

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

31 **Quoi de neuf dans les pathologies cornéennes ?**
P. Fournié

38 **Quoi de neuf en rétine (hors DMLA) ?**
S. Tick, S. Mrejen, P. Quéromès, F. Boussion, L. Puyo, M. Atlan, S. Bertin, J.-A. Sahel, G. Chotard, J. Villaret, M. Paques

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

53 **Quoi de neuf en allergie oculaire ?**
N. Morvant, B. Mortemousque

57 **Quoi de neuf en inflammation oculaire ?**
Z. Böcskei, C. Speeg, J. De Seze

64 **Quoi de neuf en contactologie ?**
J.-P. Colliot

74 **Quoi de neuf en oculoplastie ?**
A. Martel

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

Le bulletin d'abonnement est en page 37.

Brèves

Covid-19 et conjonctivites

Wu P, Duan F, Luo C *et al.* Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei province, China. *JAMA Ophthalmol*, 2020 [Epub ahead of print].

Les virus font partie de l'existence humaine depuis la nuit des temps et l'équilibre est souvent plus délicat qu'on ne le pense entre la survie du virus et celle de l'espèce humaine. Des épidémies virales ont parfois tué des populations presque entières, par exemple lorsque des Européens ont amené la variole en Amérique du Nord ou lorsque la rougeole a été introduite dans la population "naïve" des îles Féroé. Sur ces îles proches du Groenland, au milieu du XIX^{e} siècle, 4 000 habitants ont été touchés en 6 semaines et seules 5 personnes n'ont pas contracté le virus. Ces populations étant "naïves", la rougeole a été associée à une mortalité pouvant aller jusqu'à 25 % de la population [1].

L'humanité, dans son ensemble, a survécu à l'évolution des menaces virales en évoluant avec elles, une exposition antérieure à des virus apparentés produit divers degrés de résistance à de nouvelles souches. Les interventions médicales et les mesures de santé publique strictes ont souvent modifié le cours de ces épidémies, mais finalement pas toujours de manière très prévisible.

La dernière grande pandémie a été la pandémie de grippe de 1918, qui a tué 20 à 50 millions de personnes dans le monde. Sa propagation avait été renforcée par les mouvements de troupes de la Première Guerre mondiale. Les sujets jeunes, peut-être en raison de leur réponse immunitaire plus importante, ont été touchés de manière disproportionnée, mourant de pneumopathie.

À la mi-avril 2020, on compte environ 100 000 décès sur la planète en rapport avec le nouveau coronavirus que nous avons appris à appeler SARS-CoV-2, l'ensemble des symptômes étant désigné par le terme Covid-19. Les États-Unis sont actuellement le pays où l'épidémie progresse le plus, avec plus de 500 000 cas diagnostiqués et plus de 25 000 décès. L'image des fosses communes dans le Bronx fait partie de celles qui resteront dans les esprits. Les estimations de la létalité varient d'ailleurs suivant les études, surtout en fonction de la capacité de test des pays où elles sont réalisées. Les études chinoises évoquaient jusqu'à récemment un taux de létalité entre 1 et 5 % [3]. Une étude récente réalisée en Rhénanie évoque un chiffre plus modeste, de l'ordre de 0,37 % [4]. L'âge et les comorbidités influencent bien sûr le risque d'une évolution sévère.

Pour de nombreuses maladies ou phénomènes, on peut distinguer **le pathogène, l'individu et l'environnement**, ces trois éléments formant un triangle qui conditionne un résultat. Par exemple, le SARS-CoV-2 a ses caractéristiques propres mais la maladie dépend aussi de l'individu et de l'environnement (initialement l'essor économique de la Chine, les voyages, le nouvel an chinois en janvier 2020, mais depuis quelques mois les caractéristiques des systèmes de soin de nos pays), qui déterminent de façon importante l'ampleur et les conséquences de l'épidémie actuelle.

Le dernier numéro de *JAMA Ophthalmology* nous apporte des informations forcément préliminaires mais précieuses. Les auteurs ont examiné la conjonctive de 38 patients hospitalisés dans la province du Hubei, en Chine, avec Covid-19 présumé. Une conjonctivite était manifeste chez 12 (32 %). Elle était plus évoluée chez les patients les plus malades. Le virus était détectable sur des écouvillons de la conjonctive de 2 des 11 patients testés (18 %). Pour ces 2 patients, l'écouvillonnage nasopharyngé était également positif pour le test en PCR (100 %). Cette donnée est importante : elle confirme d'autres informations selon lesquelles le virus peut envahir la conjonctive, qui pourrait à son tour être à l'origine de sa propagation. Contenir la propagation virale est le principal moyen par lequel nous protégeons les personnes et les populations contre les nouvelles infections émergentes.

La grippe saisonnière est minimisée (bien que rarement contenue) par un système mondial qui suit les nouvelles souches émergentes et les utilise pour développer des vaccins mieux adaptés (d'efficacité variable) [5]. L'épidémie de SRAS de 2010, causée par un autre coronavirus, était moins contagieuse que le Covid-19. Cela explique pourquoi les personnes les plus exposées au risque d'infection étaient les travailleurs hospitaliers, en contact étroit avec les patients infectés, et pourquoi des procédures de confinement rigoureuses ont pu atténuer ce qui aurait pu autrement devenir une pandémie désastreuse.

La Chine, où le virus a initialement été transféré de son réservoir animal naturel à l'homme, a connu une épidémie explosive que des mesures de quarantaine strictes contenaient en grande partie (avec plus de 80 000 cas et 3 180 décès officiels). Mais le reste du monde n'a pas fait grand-chose pour anticiper et contenir l'introduction du virus comme sa propagation locale, jusqu'à ce que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) déclare la pandémie. Un confinement efficace nécessite une compréhension du mode de transmission d'un virus et une utilisation rapide et vigoureuse des interventions appropriées conçues pour l'arrêter. C'est malheureusement une leçon que nous continuons d'oublier. Malgré les recommandations de l'OMS, la stratégie sud-coréenne de tests de masse, de recherche des contacts et de distanciation physique n'a été adoptée ni en France ni en Italie, et la seule mesure adoptée a été le confinement tardif des deux pays [6].

Ironiquement, les premiers cris d'alarme concernant le Covid-19 ont été lancés par le Dr Li Wenliang, un ophtalmologiste chinois qui s'occupait des patients à Wuhan. Il s'est

attiré la colère du gouvernement chinois pour avoir alerté le public et appelé à l'action. Il est décédé à l'âge de 34 ans de la maladie [7]. Nous ne savons pas s'il a été infecté par un contact avec les yeux ou les conjonctives d'un patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Observations on the epidemic of measles in the Färoe Isles, in 1846. *Br Foreign Med Chir Rev*, 1851;7:419-429.
2. Short KR, Kedzierska K, van de Sandt CE. Back to the future: lessons learned from the 1918 influenza pandemic. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018;8:343.
3. Wang D, Hu B, Hu C *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020 [Epub ahead of print].
4. Es kommt darauf wie man Zählt (interview Pr hendrik-streeck) : rp-online.de/panorama/coronavirus/virologe-hendrik-streeck-bei-markus-lanz-sterblichkeitsrate-ist-geringer-als-angenommen_aid-50005261 ; accédé en avril 2020.
5. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer *et al*. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2012;12:36-44.
6. Moatti JP. The French response to Covid-19: intrisic difficulties at the interface of science, public health, and policy. *Lancet Public Health*, 2020 [Epub ahead of print].
7. Zhou C. Coronavirus: whistle-blower Dr Li Wenliang confirmed dead of the disease at 34, after hours of chaotic messaging from hospital. www.scmp.com/news/china/society/article/3049411/coronavirus-li-wenliang-doctor-who-alerted-authorities-outbreak ; accédé en avril 2020.

Chirurgie de la cataracte, sécrétion de mélatonine et rythme nycthéméral

Nishi T, Saeki K, Miyata K *et al*. Effects of cataract surgery on melatonin secretion in adults 60 years and older: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2020 [Epub ahead of print].

Certaines cellules ganglionnaires de la rétine sont photosensibles et envoient des influx aux noyaux suprachiasmatiques, qui règlent le rythme circadien du sommeil et la sécrétion de certaines hormones ou neurohormones telles que la mélatonine (***fig. 1***). La lumière inhibe la libération sanguine de la mélatonine et cette neurohormone libérée la nuit participe à l'adaptation de l'organisme au cycle circadien (***fig. 2***). Cette photoperception inconsciente permet une optimisation, une adaptation de la physiologie aux variations du jour et de la nuit. La sensibilité de ces cellules, dont la spécificité a été mise en évidence au début des années 2000, est située dans la gamme des bleus, avec un pic à 460 nm.

Plusieurs auteurs ont illustré le caractère "utile" de la lumière bleue pour le maintien d'un rythme nycthéméral par le biais de la stimulation de la sécrétion de mélatonine. Les cellules ganglionnaires sensibles à la lumière bleue requièrent des niveaux d'illumination importants, au moins supérieurs à 1 000 lx. Chez certains patients aveugles, cette photoperception peut persister si ces cellules ganglionnaires et leurs connexions suprachiasmatiques sont préservées. En revanche, dans d'autres pathologies, des lésions des noyaux suprachiasmatiques peuvent provoquer un échappement du rythme nycthéméral, qui n'est alors plus influencé par les variations du jour ou de la nuit. Des troubles du sommeil et un syndrome dépressif peuvent traduire ces dysfonctionnements. Dans des cas extrêmes, certains auteurs ont décrit des patients vivant dans un état de décalage horaire permanent.

Avec l'âge, l'absorption de la lumière bleue par le cristallin augmente et la transmission de cette partie du spectre diminue, ce qui peut provoquer des altérations du rythme circadien et peut-être certains troubles du sommeil du sujet âgé. Le myosis induit par l'âge contribue à ce phénomène. Certains auteurs ont montré qu'un enfant de 10 ans a une photoréception du spectre bleu 10 fois plus importante qu'un adulte de 95 ans

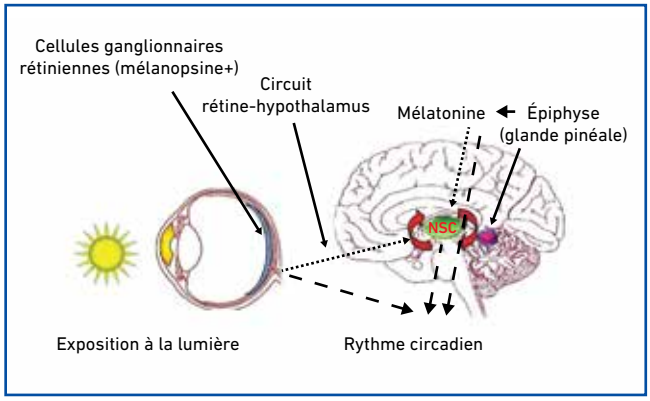


Fig. 1 : Photoperception, circuit rétine/hypothalamus et sécrétion de mélatonine par l'épiphyse (NSC : noyaux suprachiasmatiques).

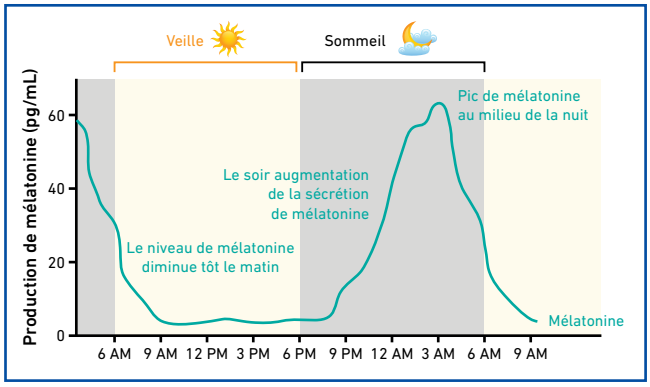


Fig. 2 : Rythme de sécrétion de la mélatonine en fonction de l'exposition à la lumière.

Brèves

phaque [1]. À 45 ans, l'adulte conserve seulement la moitié de la photoréception du spectre bleu.

La chirurgie de la cataracte améliore cette photoperception des bleus et peut donc avoir un rôle utile sur la préservation du rythme nycthéméral. Dans cette étude publiée dans le numéro de mars de *JAMA Ophthalmology*, les auteurs recherchaient si la chirurgie de la cataracte modifiait la sécrétion de mélatonine à 3 mois après la chirurgie de la cataracte chez 169 patients adultes.

Ces patients étaient âgés de 60 ans ou plus et avaient des cataractes avec des opacifications nucléaires de grade 2 ou plus, basées sur le *Lens Opacities Classification System III*. Les patients ont été randomisés en 4 groupes pour recevoir une chirurgie de la cataracte en utilisant un implant "clair" ou jaune. Le groupe 1 bénéficiait d'une chirurgie rapide avec un implant clair, le groupe 2 d'une chirurgie rapide avec un implant jaune, le groupe 3 d'une chirurgie retardée avec un implant clair et le groupe 4 d'une chirurgie retardée avec un implant jaune. Les groupes d'intervention étaient les groupes 1 et 2 (intervention rapide), les groupes témoins 3 et 4 correspondaient aux interventions retardées.

Les auteurs ont mesuré l'excrétion urinaire de mélatonine moyenne (le rapport de la concentration urinaire à la concentration de créatinine urinaire) dans les différents groupes. L'excrétion urinaire moyenne de mélatonine était significativement plus élevée dans les groupes traités que dans les groupes témoins, indépendamment de l'excrétion urinaire de mélatonine de base et des facteurs de confusion potentiels. On remarque par ailleurs que la différence de concentration de l'excrétion urinaire moyenne de mélatonine entre les patients du groupe 1 (implants clairs) et ceux du groupe 2 (implants jaunes) n'était pas significative (IC à 95 % de la différence de concentration de créatinine : –0,19 à 0,40 log ng/mg ; p = 0,48).

Les auteurs concluent que les résultats soutiennent l'hypothèse que la chirurgie de la cataracte augmente la sécrétion de mélatonine et contribue donc à favoriser le maintien du rythme circadien des patients. Par ailleurs, l'effet des implants clairs par rapport aux implants jaunes sur ces résultats ne s'est pas révélé différent.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mainster MA, Turner PL. Ultraviolet-B phototoxicity and hypothetical photomelanomagenesis: intraocular and crystalline lens photoprotection. *Am J Ophthalmol*, 2010;149:543-549.

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

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en surface oculaire ?

A. ROUSSEAU, M. LABETOULLE
Service d'Ophtalmologie, Hôpital de Bicêtre, Université Paris-Sud, LE KREMLIN-BICÊTRE.

Les pathologies de la surface oculaire, bien que très fréquentes, ont longtemps été les parents pauvres de l'ophtalmologie en matière d'innovation diagnostique et thérapeutique. Et bien ce temps est révolu ! Les dernières années et en particulier 2019 ont vu se multiplier les découvertes, tant dans le domaine de la compréhension physiopathologique que les innovations en matière d'imagerie et de traitements. Dans cet article, nous aborderons une sélection non exhaustive des nouveautés les plus récentes qui, on l'espère, allumeront chez le lecteur la flamme de la surface oculaire !

Nouveautés en physiopathologie

1. Le rôle central des mucines dans les pathologies de la surface oculaire

Les mucines dans le film lacrymal, ce n'est pas exactement une nouveauté. Toutefois, la revue générale qui leur a été consacrée en 2019 dans la très prestigieuse *Progress in Retinal and Eye Research* nous a permis de mieux comprendre l'importance de ces glycoprotéines polymorphes dans les pathologies de la surface oculaire et d'ouvrir des perspectives sur les traitements visant à en corriger les déficiences [1]. Ces molécules sont en effet les composants majeurs du mucus, présent à la surface de toutes les muqueuses dont, bien entendu, la surface oculaire.

On distingue à ce niveau les mucines exprimées à la surface du pôle apical des cellules épithéliales cornéennes et conjonctivales, qui permettent l'ancrage du film lacrymal à la surface oculaire, des mucines sécrétées, principalement par les cellules à mucus, qui se mêlent à la phase aqueuse du film lacrymal. Ces 2 composantes se complètent pour stabiliser le film lacrymal et en maintenir l'homéostasie, mais également contribuer aux propriétés rhéologiques du film lacrymal (dont la viscosité diminue sous l'effet des contraintes mécaniques liées aux mouvements des paupières) et, enfin, constituer une barrière contre les agents infectieux. L'expression et la sécrétion des mucines est perturbée par tous les processus inflammatoires et donc dans la quasi-totalité des pathologies de la surface oculaire…

En clinique, il n'existe pas d'outils spécifiques pour évaluer les mucines. Leur exploration est indirecte, notamment à travers la coloration des épithéliums à la fluorescéine et le temps de rupture du film lacrymal (BUT [*break up time*], qui est également influencé par l'intégrité de la couche aqueuse et de la couche lipidique). Les empreintes conjonctivales et la microscopie confocale *in vivo* permettent de visualiser directement les cellules à mucus, dont le nombre et la morphologie peuvent être altérés.

Cette revue est également l'occasion de faire le point sur les outils à notre disposition et en développement pour traiter les déficiences muciniques. Les mucomimétiques (acide hyaluronique, HPguar, carbomères) ont des propriétés rhéologiques proches des mucines et peuvent, dans une certaine mesure, s'y substituer. La lubricine, une glycoprotéine sécrétée par les chondrocytes et les cellules synoviales ayant des similitudes structurelles avec les mucines, semble une option prometteuse pour substituer la couche mucinique des larmes [2]. Les sécrétagogues des mucines comme le diquafosol ou la rébamipide, déjà disponibles en collyres dans certains pays, ont montré leur efficacité pour améliorer les signes et les symptômes de différentes pathologies de la surface oculaire [3]. Ils ne sont malheureusement pas encore disponibles en France. Enfin, les collyres immunomodulateurs (ciclosporine, lifitegrast) mais également les facteurs de croissance des nerfs (NGF) sont bénéfiques pour les cellules à mucus et donc pour la sécrétion mucinique [1].

Les auteurs concluaient qu'il reste encore beaucoup à faire pour mieux évaluer, comprendre et traiter cette composante essentielle du film lacrymal, qui va sans doute constituer dans un avenir proche un axe de recherche essentiel dans le domaine des pathologies de la surface oculaire.

L'Année ophtalmologique

2. Stress oxydatif, lumière bleue et surface oculaire

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre l'agression des cellules et tissus par les radicaux libres et les mécanismes de défense de l'organisme. Il pourrait contribuer aux pathologies de la surface oculaire, très exposée à des agressions "oxydatives" telles que les UV, les polluants atmosphériques, le tabagisme passif, les conservateurs [4]… L'ajout de composés antioxydants dans les topiques oculaires (tels que la vitamine B12 ou l'acide alpha-lipoïque) pourrait être bénéfique.

La lumière bleue a beaucoup fait couler d'encre en 2019. La publication des recommandations de l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) pour limiter l'exposition à la lumière bleue, potentiellement néfaste pour les rythmes biologiques et la rétine, a causé une véritable onde de choc. Du côté de la surface oculaire, des chercheurs de l'Institut de la Vision démontraient que ces longueurs d'onde entraînent un stress oxydatif pour les cellules épithéliales de la surface oculaire, mais également pour les neurones trigéminés, responsables de l'innervation sensitive de la surface oculaire [5, 6].

Nouveautés en imagerie : l'émergence des plateformes d'imagerie multimodale de la surface oculaire

L'année 2019 a vu la montée en puissance de nouvelles plateformes d'imagerie de la surface oculaire, combinant plusieurs outils d'évaluation de la surface oculaire. Parmi ces derniers, la meibographie infrarouge permet d'étudier la morphologie des glandes de Meibomius (GM) : elles offrent une visualisation précise du contour des glandes, permettant ainsi la quantification d'une éventuelle atrophie. Outre une meilleure évaluation de la pathologie, les clichés meibographiques facilitent la compréhension des patients et donc leur adhérence au traitement (***fig. 1***).

L'interférométrie du film lacrymal est souvent intégrée dans ces plateformes. Elle permet une mesure indirecte de l'épaisseur de la couche lipidique du film lacrymal entre les clignements. Cette technologie peut aider au diagnostic des sécheresses par instabilité du film lacrymal. Les machines fournissent soit une mesure quantitative objective, soit une image des franges d'interférence à comparer à des images de référence. Certaines plateformes permettent également une mesure automatisée du BUT avec fluorescéine (FBUT), voire sans fluorescéine ou NIBUT (*non invasive break up time*) reposant sur une analyse de la stabilité des reflets des mires du disque de Placido. Le NIBUT est désormais considéré comme un des éléments diagnostiques de la sécheresse oculaire, mais les valeurs seuils dépendent beaucoup des techniques et des machines utilisées [7].

L'autre outil disponible dans certains appareils est l'analyse vidéo du clignement, qui permet de compter le nombre de clignements au cours d'un laps de temps et surtout le nombre de clignements incomplets, dont le rôle dans la physiopathologie des dysfonctionnements des glandes de Meibomius (DGM) est désormais attesté [8, 9] (***fig. 2***). Enfin, certains appareils permettent également une mesure plus ou moins automatisée de la hauteur du ménisque lacrymal, réalisée sur un cliché de la surface oculaire, ou encore une évaluation semi-quantitative de l'hyperhémie conjonctivale. Un topographe cornéen peut être associé.

Nouveau concept thérapeutique : l'importance cruciale d'évaluer et de respecter la surface oculaire lors de la chirurgie de cataracte

Si des anomalies de surface sont détectées chez la grande majorité des candidats à la chirurgie de la cataracte, leur caractère souvent asymptomatique nous a longtemps incité à en faire peu de cas. Et pourtant, qui n'a pas été empoisonné par des problèmes de surface en post-opératoire d'une chirurgie pourtant sans histoire… Une publication synthétique parue l'année dernière dans le *Journal Français d'Ophtalmologie* nous aide à mieux comprendre et anticiper cet effet secondaire fréquent de la chirurgie la plus pratiquée dans le monde [10].

Fig. 1 : Meibographie infrarouge avec analyse automatisée de l'atrophie meibomienne avec la plateforme multimodale d'imagerie LacryDiag.

Théalose®

Tréhalose 3% Acide Hyaluronique 0,15%

NOUVEAU EN FLACON 15 ml

Seule association pour la Bioprotection de la surface oculaire[1]

1. Jones L. et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. The Ocular Surface. 2017: 580-634.

Théa Pharma - 12 rue Louis Blériot - 63100 Clermont-Ferrand.

Théalose® Flacon et Théalose® UD - Dispositifs médicaux de classe IIb - CE0459 - Solution pour la protection, l'hydratation et la lubrification de la surface oculaire indiquée pour le traitement du syndrome de l'oeil sec modéré à sévère - Fabricant : Laboratoires Théa. Lire attentivement les instructions d'utilisation figurant dans la notice. Solution ophtalmique aqueuse, stérile, sans conservateur, hypotonique et de pH neutre. Posologie : 1 goutte dans chaque oeil, 4 à 6 fois par jour. Peut être utilisé chez les porteurs de lentilles de contact. Précautions d'utilisation : Ne pas utiliser en cas d'antécédents d'allergie à l'un des constituants. Interactions : Espacer d'au moins 10 minutes l'administration de deux produits oculaires.Effets secondaires : Irritation oculaire modérée possible dans de rares cas. Conservation : Flacon : 3 mois après ouverture du flacon. Unidose : Jeter l'unidose ouverte immédiatement après utilisation. Conserver les récipients unidoses non ouverts dans leur emballage d'origine pour les protéger de la lumière. A conserver à une température inférieure à 25°C.

Remboursement dans le cadre d'un traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (avis de la CNEDIMTS THEALOSE® : 10 ml du 21/07/2015 / 15 ml du 18/06/2019 / UD du 20/02/2018).

TOZ AP 0520

Théa

L'Année ophtalmologique

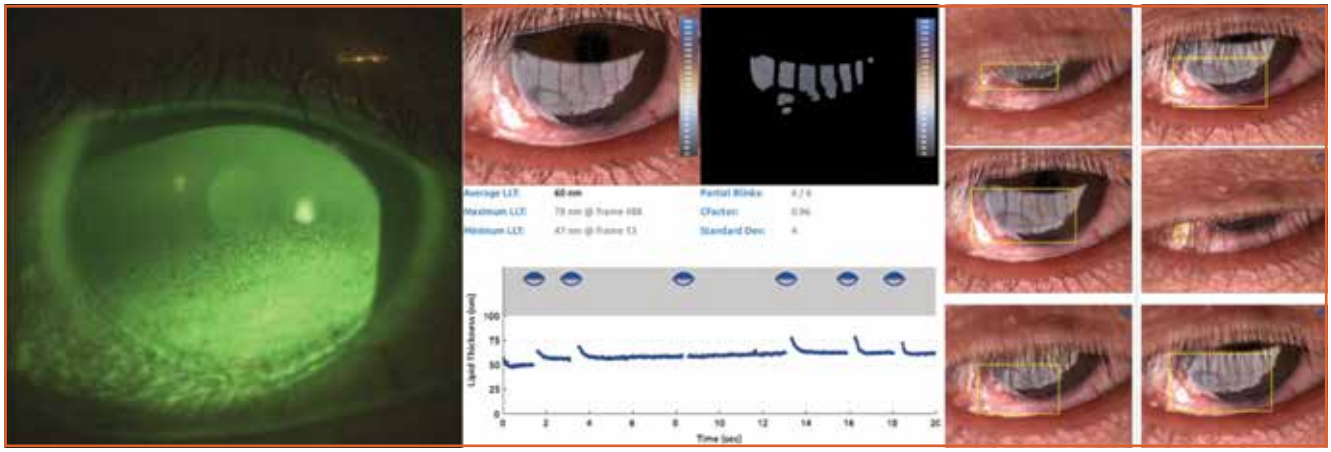


Fig. 2 : Patiente atteinte d'une pathologie de surface complexe associant kératopathie neurotrophique par section chirurgicale du V et clignement abortif en partie secondaire à l'anesthésie cornéenne. **À gauche**, la kératite ponctuée superficielle prédomine en inférieur. **Au milieu**, rapport de l'analyse vidéo du clignement qui retrouve 6 clignements incomplets sur les 6 survenus pendant la vidéo. Par ailleurs, la mesure de l'épaisseur du film lipidique par interférométrie (LLT pour *lipid layer thickness*) est diminuée. **À droite**, clichés des 6 clignements sur lesquels la malocclusion est évidente.

Tout d'abord, la chirurgie de la cataracte constitue une épreuve pour la surface oculaire : les collyres préopératoires, l'antisepsie nécessaire mais agressive à la povidone iodée, l'exposition à la lumière et au dessèchement pendant l'opération, le traumatisme chirurgical, l'inflammation postopératoire, les collyres postopératoires… Du coup, la moindre fragilité préexistante peut être décompensée. En outre, le calcul d'implant peut être faussé par un film lacrymal défaillant, avec un *shift* hyperopique fréquent et parfois un décalage de l'axe de l'astigmatisme pouvant grever le résultat des implants toriques. Une bonne évaluation préopératoire de la surface oculaire est donc indispensable, elle permettra de traiter une éventuelle pathologie et de diminuer le risque d'inconfort postopératoire.

D'autres solutions peuvent être mises en œuvre pour diminuer le traumatisme chirurgical : les mydriatiques intracamérulaires permettent de réduire la charge de toxicité des collyres préopératoires et diminuent ainsi l'inconfort postopératoire [11]. L'utilisation de collyres postopératoires non conservés et l'adjonction de substituts lacrymaux peuvent aussi être utiles. Enfin, dans les cas de sécheresse sévères, les collyres aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doivent, dans la mesure du possible, être évités, sous peine de s'exposer à une aggravation de la kératite, voire à la constitution d'un ulcère cornéen…

Les nouveaux dispositifs de traitement des dysfonctions des glandes de Meibomius

En termes d'innovation thérapeutique, la palme 2019 en surface oculaire revient sans hésiter aux dispositifs dédiés au traitement des dysfonctions meibomiennes.

1. Les dispositifs qui combinent chaleur et expression mécanique

Le chef de file est le LipiFlow. Ce dernier se compose d'un "activateur" qui prend littéralement les paupières en étau et permet une application contrôlée de chaleur sur les glandes de Meibomius, avec compression des paupières par un coussinet gonflable. Plusieurs études ont montré qu'un seul traitement (d'une durée de 12 minutes) permet une augmentation du temps de rupture du film lacrymal et une amélioration des symptômes efficace pendant plusieurs mois (à condition de continuer les soins de paupières) [12].

2. La thérapie par lumière pulsée

Avec la thérapie par lumière pulsée (ou *Intense Pulsed Light* : IPL), l'énergie lumineuse (source de lumière polychromatique de large spectre : 500 à 1 200 nm) est convertie en chaleur par les chromophores présents dans le derme [13]. L'IPL réduit les télangiectasies et diminuerait ainsi l'extravasation de médiateurs inflammatoires vers les glandes de Meibomius. Dans le DGM, les autres effets thérapeutiques potentiels de l'IPL sont un remodelage du tissu conjonctif désorganisé par la blépharite, une diminution de la flore locale et un effet thermique bénéfique pour les sécrétions meibomiennes [13]. En pratique, le phototype cutané doit être pris en compte pour le réglage des paramètres de la machine. Une coque de protection est placée sur les yeux, et la peau située latéralement et en inférieur des bords palpébraux est traitée. Le traitement est suivi d'un massage des paupières et, pour certains auteurs, d'une prescription de collyres anti-inflammatoires.

Une étude ayant inclus 58 patients atteints de DGM, randomisés dans un groupe contrôle et un groupe traité par IPL, a très récemment confirmé l'intérêt de cette modalité de traitement pour

LA COMBINAISON JOUR/NUIT POUR LES YEUX SECS

Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire modérée à sévère, chronique et postopératoire

La protection nocturne

HYLO CONFORT® ***Plus***

- ✓ Hydratation intense et prolongée
- ✓ Acide hyaluronique de haute qualité
- ✓ Viscoélasticité
- ✓ Posologie réduite
- ✓ Sans conservateur et sans phosphate
- ✓ 300 gouttes de volume constant garanties
- ✓ Se conserve 6 mois après ouverture

VitA Nuit®

- ✓ Pommade ophtalmique contenant de la vitamine A (250 UI de palmitate de rétinol par gramme)
- ✓ Se conserve jusqu'à 6 mois après ouverture
- ✓ Sans conservateur et sans phosphate
- ✓ Jusqu'à 300 doses

HYLO CONFORT® ***Plus***, solution stérile pour usage ophtalmique topique, flacon multidose stérile de 10 ml. **Prix limite de vente : 11,01 € – Prise en charge LPPR : 8,73 €, Code LPPR 1128239. Conditions de prise en charge :** Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kérato-conjonctivite 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. Dans ces conditions, la solution **HYLO** CONFORT® ***Plus*** n'est pas indiquée chez les porteurs de lentilles de contact. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique. Dispositif médical, CE 0197.

VitA Nuit® Pommade ophtalmique stérile, contenant de la Vitamine A, 250 U.I/g de rétinol palmitate. Tube de 5 g muni d'une canule (ACL 340104066931). Pour l'amélioration du film lacrymal et la protection de la surface de l'œil. Dispositif médical, CE 0344.

HYLO EYE CARE®

Laboratoires URSAPHARM

www.fbo.de F_KW08_2020

L'Année ophtalmologique

POINTS **FORTS**

- Les mucines jouent un rôle essentiel dans l'homéostasie de la surface oculaire et pourraient constituer un nouvel enjeu thérapeutique dans le futur.
- Les nouvelles plateformes d'imagerie multimodale ont désormais leur place dans le diagnostic et la prise en charge des pathologies de la surface oculaire.
- Les nouveaux dispositifs de traitement des dysfonctions meibomiennes (mécaniques et physiques) facilitent le traitement de cette pathologie extrêmement fréquente.
- Une émulsion de ciclosporine a prouvé son efficacité dans le traitement des kératoconjonctivites vernales.

améliorer les signes et les symptômes de DGM [14].

3. La désobstruction mécanique des orifices des glandes de Meibomius

Elle s'effectue à l'aide de sondes à usage unique [15] ou bien d'une brosse rotative.

Nouveaux collyres, nouvelles indications…

1. Substituts lacrymaux

Parmi les nouveautés en matière de substituts lacrymaux, les collyres combinant plusieurs principes actifs visant à substituer plusieurs couches déficientes du film lacrymal sont désormais en pointe. Ces combinaisons associent le plus souvent un acide hyaluronique, un ou plusieurs osmorégulateurs et parfois un substitut lipidique. L'ajout d'antioxydant (en l'occurrence, l'acide alpha-lipoïque) dans ce type de collyre est une nouveauté de 2019 et repose sur les données évoquées plus haut dans cet article [4].

2. Immunomodulateurs

Le lifitegrast est un immunomodulateur bloquant l'interaction entre LFA1 (situé à la surface des lymphocytes T) et ICAM 1, présente sur les cellules présentatrices de l'antigène, les cellules vasculaires endothéliales et les cellules épithéliales. Plusieurs études de grande ampleur menées ces dernières années (OPUS 1 à 3) ont montré l'efficacité d'un collyre au lifitegrast sur les signes et les symptômes de patients atteints de sécheresse oculaire avec une efficacité obtenue dès 14 jours, soit plus rapidement que le délai habituellement nécessaire avec les collyres à la ciclosporine [16]. Approuvé depuis 2017 aux États-Unis, ce collyre n'est malheureusement pas encore disponible en France.

L'émulsion cationique de ciclosporine à 0,1 %, disponible en pharmacie hospitalière depuis 2 ans pour traiter les kératoconjonctivites sèches sévères, pourrait bien voir évoluer le spectre de ses indications. En effet, une grande étude multicentrique internationale sur les kératoconjonctivites vernales (***fig. 3***) a montré son efficacité dans cette forme sévère d'allergie, à la posologie d'une goutte 4 fois par jour [17].

3. Facteurs de croissance

En 2019, on a bien cru que le collyre au facteur de croissance des nerfs (ou NGF pour *Nerve Growth Factor*), commercialisé sous le nom d'Oxervate, serait mis à disposition (au moins dans les centres spécialisés) pour traiter les ulcères neurotrophiques récalcitrants [18]. Malheureusement, le traitement, bien qu'autorisé, n'est pas encore remboursé (même dans le cadre d'autorisation temporaire d'utilisation). Il faudra donc encore un peu de patience – et sans doute même beaucoup de patience – pour utiliser ce collyre dans des situations plus courantes telles que les sécheresses oculaires, dans lesquelles le collyre semble également très efficace pour restaurer, entre autres, la sécrétion lacrymale [19]…

On espère également la mise à disposition des technologies facilitant la préparation de collyres dérivés du sang, très utiles pour les sécheresses rebelles et les ulcères trophiques. À cet égard, la technologie Endoret, qui comporte, d'une part, un équipement (qui peut être installé dans des structures de soins plus simples) pour élaborer un collyre au

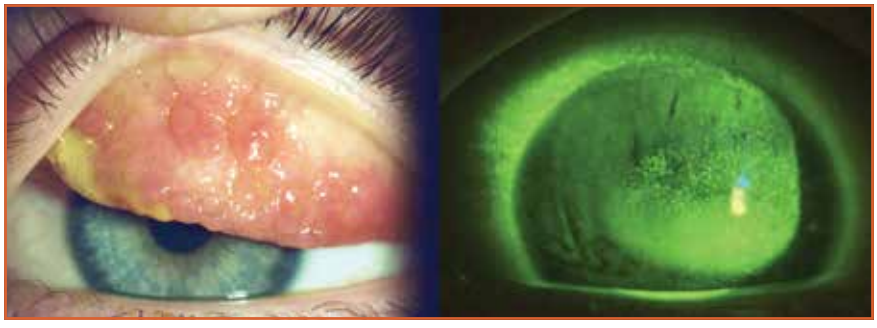


Fig. 3 : Papilles géantes et kératite ponctuée superficielle dans le cadre d'une kératoconjonctivite vernale.

plasma riche en facteur de croissance à partir du sang du patient et, d'autre part, un système de conditionnement qui permet au patient de repartir avec 3 mois de collyres, pourrait être une solution.

Enfin, la mise à disposition de membranes amniotiques déshydratées par lyophilisation (Visio Amtrix) facilite la logistique des greffes de membrane amniotique, souvent réalisées en urgence, puisqu'elles permettent de disposer d'un stock au bloc opératoire. Ces membranes s'hydratent au contact des larmes, se suturent facilement et seraient aussi efficaces que les membranes amniotiques classiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Baudouin C, Rolando M, Benitez Del Castillo JM *et al.* Reconsidering the central role of mucins in dry eye and ocular surface diseases. *Prog Retin Eye Res*, 2019;71:68-87.
2. Lambiase A, Sullivan BD, Schmidt TA *et al.* A Two-week, randomized, double-masked study to evaluate safety and efficacy of lubricin (150 mug/mL) eye drops versus sodium hyaluronate (HA) 0.18% eye drops (Vismed®) in patients with moderate dry eye disease. *Ocul Surf*, 2017;15:77-87.
3. Holland EJ, Darvish M, Nichols KK *et al.* Efficacy of topical ophthalmic drugs in the treatment of dry eye disease: A systematic literature review. *Ocul Surf*, 2019;17:412-423.
4. Seen S, Tong L. Dry eye disease and oxidative stress. *Acta Ophthalmol*, 2018;96:e412-e420.
5. Marek V, Melik-Parsadaniantz S, Villette T *et al.* Blue light phototoxicity toward human corneal and conjunctival epithelial cells in basal and hyperosmolar conditions. *Free Radic Biol Med*, 2018;126:27-40.
6. Marek V, Potey A, Reaux-Le-Goazigo A *et al.* Blue light exposure in vitro causes toxicity to trigeminal neurons and glia through increased superoxide and hydrogen peroxide generation. *Free Radic Biol Med*, 2019;131:27-39.
7. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R *et al.* TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf*, 2017;15:539-574.
8. Jie Y, Sella R, Feng J *et al.* Evaluation of incomplete blinking as a measurement of dry eye disease. *Ocul Surf,* 2019;17:440-446.
9. Su Y, Liang Q, Su G *et al.* Spontaneous eye blink patterns in dry eye: clinical correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:5149-5156.
10. Labetoulle M, Rousseau A, Baudouin C. Management of dry eye disease to optimize cataract surgery outcomes: Two tables for a daily clinical practice. *J Fr Ophtalmol*, 2019;42:907-912.
11. Labetoulle M, Findl O, Malecaze F *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of a standardised intracameral combination of mydriatics and anaesthetics for cataract surgery. *Br J Ophthalmol*, 2016;100:976-985.
12. Finis D, Hayajneh J, Konig C *et al.* Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow®) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. *Ocul Surf*, 2014;12: 146-154.
13. Vora GK, Gupta PK. Intense pulsed light therapy for the treatment of evaporative dry eye disease. *Curr Opin Ophthalmol*, 2015;26:314-318.
14. Xue AL, Wang MTM, Ormonde SE *et al.* Randomised double-masked placebo-controlled trial of the cumulative treatment efficacy profile of intense pulsed light therapy for meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf*, 2020 [Epub ahead of print].
15. Maskin SL. Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea*, 2010;29:1145-1152.
16. Haber SL, Benson V, Buckway CJ *et al.* Lifitegrast: a novel drug for patients with dry eye disease. *Ther Adv Ophthalmol*, 2019;11:2515841419870366.
17. Bremond-Gignac D, Doan S, Amrane M *et al.* 12-month results of cyclosporine a cationic emulsion in a randomized, study in patients with pediatric vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 2019 [Epub ahead of print].
18. Bremond-Gignac D, Daruich A, Robert MP *et al.* Recent innovations with drugs in clinical trials for neurotrophic keratitis and refractory corneal ulcers. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019;28:1013-1020.
19. Sacchetti M, Lambiase A, Schmidl D *et al.* Effect of recombinant human nerve growth factor eye drops in patients with dry eye: a phase IIa, open label, multiple-dose study. *Br J Ophthalmol*, 2020;104:127-135.

A. Rousseau est consultant pour Théa, Horus Pharma, Alcon, Allergan. M. Labetoulle est consultant pour Théa, Alcon, Allergan, Dompé, Santen.

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans le glaucome ?

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

Comme chaque année, c'est avec grand plaisir que je vous présente une sélection d'articles illustrant les grandes nouveautés ou principales évolutions dans le domaine du glaucome. Comme dans de nombreux domaines de la médecine, les progrès des technologies numériques et informatiques bénéficient au domaine du glaucome. Des travaux montrent l'intérêt potentiel majeur des algorithmes d'intelligence artificielle pour le diagnostic et le suivi des glaucomes, et même dans un futur un peu plus lointain pour permettre un choix personnalisé des traitements adapté à chaque patient. C'est une illustration de ce qu'on appelle la médecine personnalisée et prédictive. De même, les nouvelles technologies numériques – éventuellement couplées à l'intelligence artificielle – favoriseront l'utilisation de la télémédecine pour le diagnostic et le suivi des glaucomes à distance.

Ces travaux sont importants car ils démontrent sans aucun doute qu'une partie de l'expertise humaine (examen clinique, interprétation d'examens complémentaires, choix thérapeutiques) pourra à court et moyen termes être remplacée par l'intelligence artificielle.

Intelligence artificielle et glaucome

L'intelligence artificielle peut être définie comme l'ensemble des techniques utilisables pour simuler l'intelligence, l'intelligence étant la faculté de comprendre, d'apprendre et de s'adapter à des situations nouvelles [1]. Le développement des capacités de traitement des données des ordinateurs (nombre d'opérations logiques réalisables par unité de temps) ainsi que des capacités de stockage de l'information ont permis le développement d'un ensemble de stratégies d'intelligence artificielle.

L'**apprentissage automatique** (*machine learning*) est l'utilisation de méthodes mathématiques et statistiques (régressions linéaires, régressions logistiques, arbres de décision, analyses bayésiennes…) pour donner aux ordinateurs la capacité d'apprendre à partir de données, c'est-à-dire d'améliorer leurs performances à résoudre des tâches sans être explicitement programmés pour chacune. L'apprentissage automatique comporte généralement deux phases. La première consiste à estimer un modèle à partir d'un nombre fini de données lors de la phase de conception du système. Cette phase dite "d'apprentissage" ou "d'entraînement" est généralement réalisée préalablement à l'utilisation pratique du modèle. La seconde phase correspond à la mise en application du modèle. Certains systèmes peuvent poursuivre leur apprentissage une fois utilisés, pour peu qu'ils aient un moyen d'obtenir un retour sur la qualité des résultats produits.

L'**apprentissage profond** (*deep learning*) est une famille de méthodes d'apprentissage automatique. Elle est basée sur des réseaux de neurones artificiels (système possédant plusieurs entrées et appliquant un traitement pour donner une valeur de sortie généralement binaire 0 ou 1). Ces réseaux sont organisés en couches. Chaque couche va réaliser une extraction et une transformation des données qui lui sont soumises. Elle prend en entrée la sortie de la précédente et va alimenter la suivante.

Les réseaux de neurones ont l'avantage d'être capables d'apprendre grâce à l'expérience. Par confrontation avec des situations ponctuelles, ils infèrent un système de décision intégré en fonction du nombre de cas d'apprentissages rencontrés, sans qu'il soit nécessaire à un humain de réaliser la programmation (apprentissage autonome). Les réseaux de neurones sont notamment performants pour donner du sens à des données complexes (images, vidéos, sons, textes, etc., ***fig. 1***).

À ce jour, les technologies d'intelligence artificielle sont encore loin d'égaler certaines facultés cognitives humaines (conscience, pensée autonome, sentiments, etc.). Leur intérêt réside surtout dans le très grand nombre de données qu'elles peuvent traiter et stocker, permettant notamment l'analyse de grandes

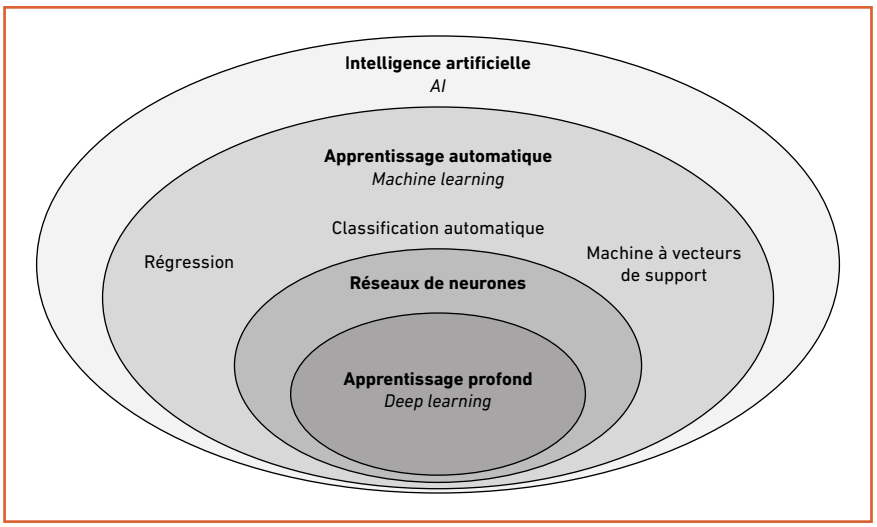


Fig. 1 : Classification des technologies d'intelligence artificielle.

bases de données qui serait impossible à réaliser par le cerveau humain. Les résultats des analyses sont reproductibles et, de plus, les algorithmes sont capables d'optimiser leurs calculs au fur et à mesure des traitements de données effectués. La validité des analyses réalisées augmente donc régulièrement avec la quantité de données traitées. Les applications sont très nombreuses : aide à la reconnaissance d'images, reconnaissance vocale, traduction automatique, aide aux décisions médicales, aide à la gestion financière, analyses de risque dans le domaine de l'assurance ou de la sécurité, aide au pilotage ou à la conduite automobile, etc.

Le diagnostic et le suivi d'un glaucome génèrent beaucoup de données qui peuvent être interprétées par des logiciels d'intelligence artificielle (photographies du fond d'œil et de la papille, OCT, champs visuels) [1]. Des articles récents ont montré une performance élevée des algorithmes d'intelligence artificielle pour détecter et reconnaître ou classifier des anomalies du champ visuel, de la papille optique et des analyses OCT de la tête du nerf optique et de la région maculaire. Ces algorithmes permettent à la fois de diagnostiquer un glaucome et de déterminer son stade.

Une équipe coréenne a ainsi évalué la performance d'un algorithme d'apprentissage profond pour l'analyse globale d'images issues de rétinographies non mydriatiques [2]. L'algorithme a été développé de façon à rechercher des signes de rétinopathie diabétique, de dégénérescence maculaire liée à l'âge ([DMLA] drusen et hémorragies maculaires), de membranes et trous maculaires, d'atrophie choriorétinienne myopique, de modifications de la papille évocatrices de glaucome et de déficits de la couche des fibres optiques. 4 bases de données comprenant 96 500 images de fond d'œil ont été utilisées pour alimenter l'algorithme. Une équipe de 57 ophtalmologistes spécialisés dans différents domaines (spécialistes du glaucome et de rétine médicale notamment) a réalisé une lecture d'une partie des images de façon à pouvoir concevoir puis améliorer l'algorithme. Une autre partie des images a été également lue par des ophtalmologistes et ensuite utilisée pour tester les performances de l'algorithme. L'aire sous la courbe ROC (qui traduit l'aptitude de l'algorithme à mettre en évidence les anomalies) était excellente pour l'ensemble des paramètres détectés, variant de 0,95 à 0,99 (un chiffre de 1 correspond à une aptitude diagnostique parfaite, sans erreurs). Globalement, cette étude montre qu'un algorithme d'apprentissage profond possède une aptitude au moins égale à celle d'un œil humain expert pour l'analyse complète de toutes les anomalies pouvant être rencontrées lors de l'analyse d'un cliché du fond d'œil (***fig. 2 à 4***).

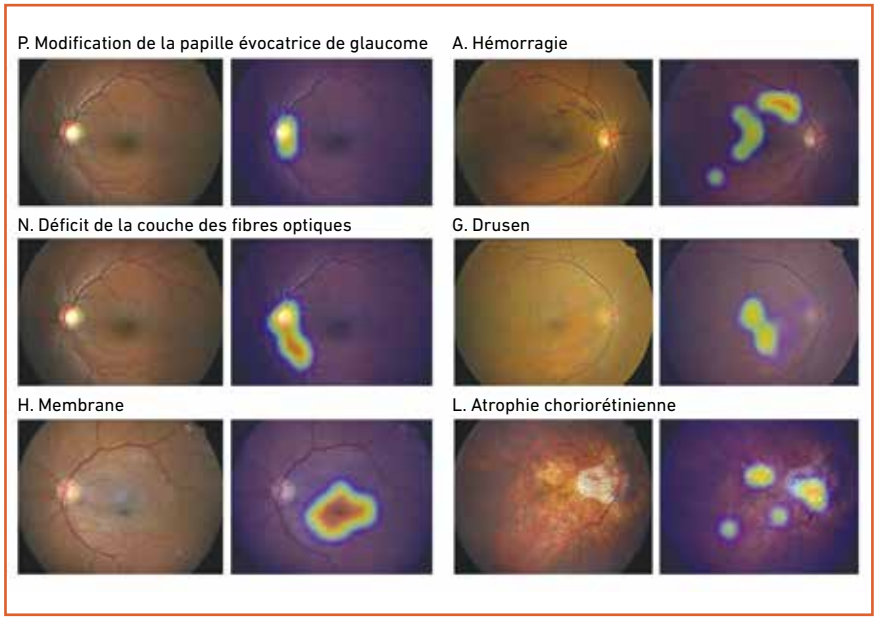


Fig. 2 : Exemple d'anomalies du fond d'œil détectées par un algorithme d'intelligence artificielle [2].

L'Année ophtalmologique

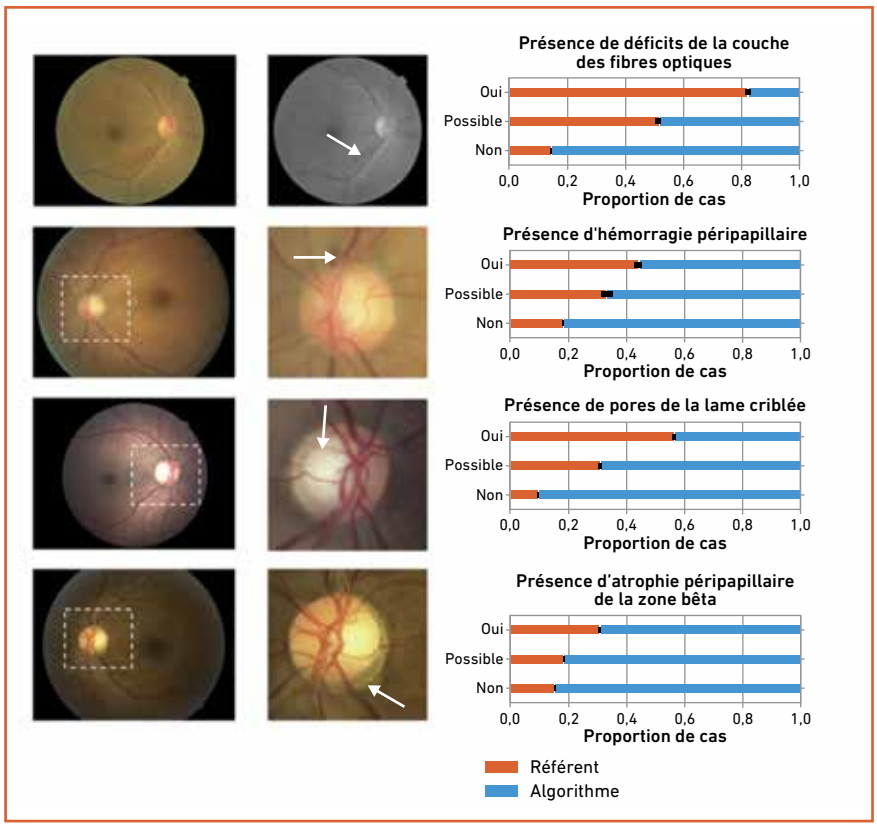


Fig. 3 : Comparaison de la performance d'un algorithme d'apprentissage profond et de spécialistes pour la détection d'anomalies papillaires et péripapillaires évocatrices de neuropathie glaucomateuse. Noter que l'algorithme mettait en évidence des anomalies existantes mais non détectées lors de l'analyse humaine pour une proportion significative des images [3].

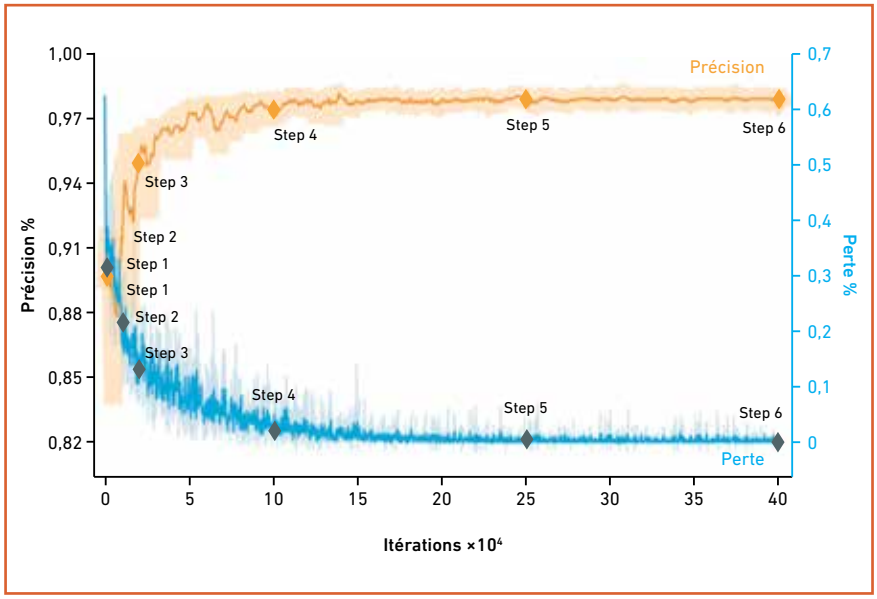


Fig. 4 : Illustration du phénomène d'apprentissage en fonction du nombre de données fournies à l'algorithme d'apprentissage profond (recherche de déficits de la couche des fibres optiques péripapillaires) [4].

L'intelligence artificielle pourrait également avoir un intérêt pour le suivi des glaucomes et l'aide aux décisions thérapeutiques. Une équipe américaine a ainsi développé un algorithme permettant, à partir des données périmétriques et tonométriques, de prédire de façon individuelle le risque d'évolution en fonction des valeurs futures de la pression intraoculaire [5]. 571 patients suivis dans les grandes études interventionnelles AGIS et CIGTS ont été utilisés pour alimenter l'algorithme. Le programme permettrait de prédire à un horizon de 5 ans le risque d'évolution pour un sujet donné et l'impact des valeurs de la pression intraoculaire (PIO) lors du suivi sur le risque d'évolution (***fig. 5***). Ce travail montre la possibilité de réaliser des prévisions individualisées de la vitesse d'évolution, et l'intérêt de l'intelligence artificielle pour déterminer les valeurs de PIO devant être atteintes chez un patient donné et donc pour guider le choix du traitement. Couplée à des algorithmes de traitements et à des données sur l'efficacité des différentes options thérapeutiques disponibles, une telle analyse permettrait de générer automatiquement une proposition de traitement à chaque stade de la maladie et lors du suivi d'un patient.

Dans le domaine des glaucomes par fermeture de l'angle, l'intelligence artificielle semble également avoir des applications permettant de remplacer potentiellement une partie de l'examen clinique et de l'expertise humaine. Des équipes asiatiques ont développé un algorithme d'apprentissage profond qui a été alimenté par des coupes du segment antérieur de l'œil réalisées par un OCT Visante (7 375 images de sujets présentant un angle iridocornéen ouvert et 895 sujets présentant une fermeture de l'angle, classés après un examen gonioscopique) [6]. Un algorithme d'apprentissage profond complexe comprenant 16 couches neuronales a été utilisé pour distinguer les sujets présentant une fermeture de l'angle des sujets présentant un angle ouvert (***fig. 6***). En parallèle, une

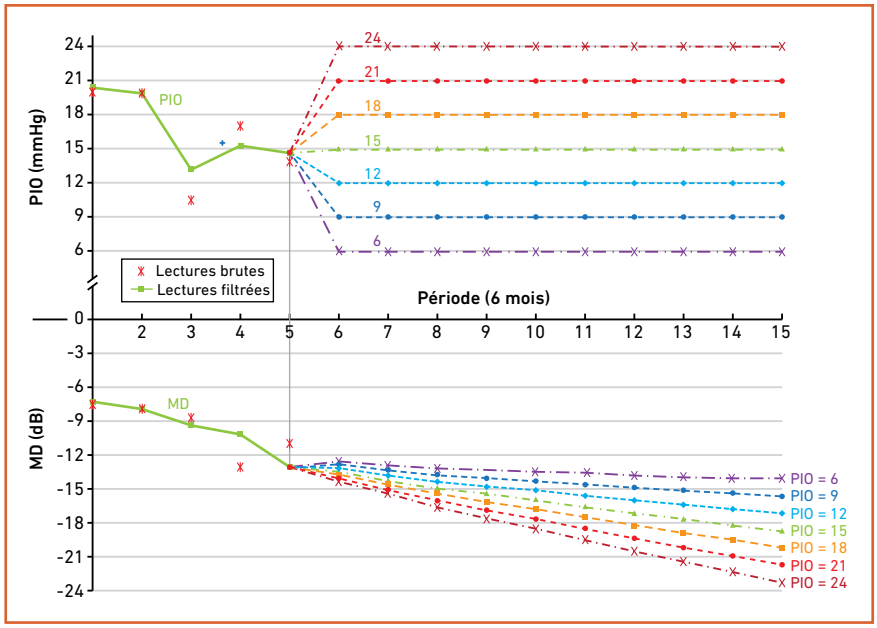


Fig. 5 : Exemples de prévisions de la vitesse de progression d'un glaucome en fonction des valeurs futures de la pression intraoculaire (PIO) [5].

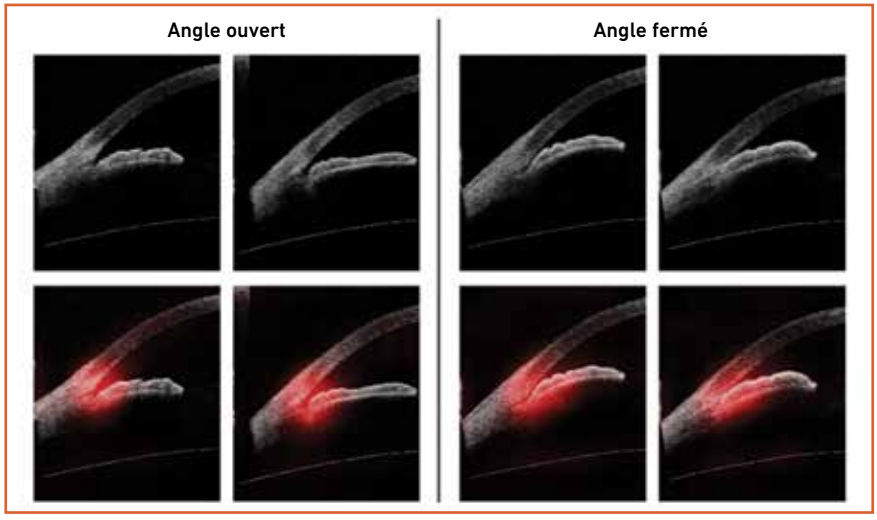


Fig. 6 : Comparaison d'images de sujets présentant un angle ouvert et une fermeture de l'angle : l'intelligence artificielle identifie d'elle-même des aspects discriminants (**en rouge**).

analyse classique des images OCT a été réalisée, en calculant les différents paramètres proposés par le logiciel de l'OCT (analyses quantitatives : profondeur de chambre antérieure, flèche cristallinienne, ouverture de l'angle en degrés, surface entre l'iris et le trabéculum, etc.), puis en évaluant les performances diagnostiques de ces paramètres.

Les performances diagnostiques des 2 techniques d'analyse (analyse quantitative classique à partir des images OCT *versus* algorithme d'apprentissage profond) ont été comparées. L'intelligence artificielle était remarquablement performante et sensiblement plus discriminante que l'analyse quantitative des images (aire sous la courbe ROC de 0,96 *versus* 0,90 pour les analyses quantitatives). Ces résultats montrent que l'intelligence artificielle fournit, à partir de simples coupes OCT réalisées sans analyse dynamique de l'angle, un résultat identique à celui de l'examen gonioscopique manuel. Ces résultats illustrent le fait que l'apprentissage profond permet de reconnaître ou d'identifier dans les coupes OCT des aspects ou éléments qui ne sont pas visibles par l'œil humain et qui ne sont pas non plus appréciés par les analyses quantitatives des logiciels commerciaux.

Télémédecine et glaucome

Le glaucome constitue un domaine de choix pour l'application de la télémédecine [7]. C'est une pathologie chronique fréquente et dont la prévalence est appelée à augmenter fortement dans les prochaines décennies. Les critères diagnostiques et les algorithmes de prise en charge et de suivi du glaucome sont énoncés de façon claire et bien codifiés par plusieurs sociétés savantes (Société européenne du glaucome, *American Academy of Ophthalmology*). Enfin, la plupart des données de l'examen d'un patient glaucomateux peuvent être exportées (mesure de la PIO, photos du segment antérieur et du fond d'œil, OCT, données du champ visuel) et interprétées à distance.

Plusieurs études récentes ont confirmé l'intérêt de cette méthode pour le dépistage, le diagnostic et même le suivi des glaucomes. Une grande étude américaine a évalué la faisabilité et l'acceptabilité d'un programme de dépistage dans des populations défavorisées économiquement et socialement, et ayant habituellement peu accès aux soins médicaux [8, 9]. Les participants bénéficiaient de photographies du segment antérieur et du segment postérieur, et d'une mesure de la PIO par un tonomètre non-contact, réalisées par des techniciens formés dans des centres de soins primaires de la banlieue de Philadelphie. Les images et données

L'Année ophtalmologique

étaient télétransmises à un centre universitaire spécialisé et interprétées par des ophtalmologistes spécialistes du glaucome ou de la rétine dans un délai de quelques jours. Lorsqu'une anomalie était mise en évidence, les sujets étaient invités à bénéficier d'un examen ophtalmologique complet classique. Le taux d'acceptabilité était élevé (62 % des sujets présentant un ou des anomalies ont accepté l'examen conventionnel dans un centre spécialisé). Une hypertonie oculaire a été diagnostiquée chez 6,8 % des sujets et une rétinopathie diabétique chez 11,3 % des sujets. La plupart des sujets étaient d'origine afro-américaine et n'avaient auparavant jamais bénéficié d'examens ophtalmologiques. Les auteurs concluaient à l'intérêt de cette méthode pour réaliser un dépistage ophtalmologique de qualité mais peu coûteux et pouvant être facilement proposé à des populations ayant peu accès aux soins. Cette organisation médicale permet ainsi d'améliorer la prise en charge médicale de populations défavorisées.

Une deuxième étude – américaine également – s'est intéressée à l'intérêt de la télémédecine pour le suivi de sujets hypertones [10]. Les critères d'inclusion étaient une hypertonie sans anomalies du champ visuel et de la couche des fibres optiques en OCT. 225 sujets ont été inclus et ont bénéficié d'un examen annuel avec une mesure de l'acuité visuelle, de la PIO et une OCT de la tête du nerf optique réalisés par un technicien et télétransmis à un ophtalmologiste. Plus de 90 % des sujets enrôlés se sont présentés aux visites prévues 1 et 2 ans après l'inclusion. Pendant la période de suivi, seuls 6 patients ont présenté une modification significative des paramètres anatomiques et ont été adressés pour un examen spécialisé. Cette méthode de suivi permettait donc d'éviter un examen classique à la grande majorité des sujets hypertones suivis, avec à la clef une économie de temps médical et un protocole de suivi plus simple pour les patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ting DSW, Pasquale LR, Peng L *et al.* Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*, 2019;103:167-175.
2. Son J, Shin JY, Kim HD *et al.* development and validation of deep learning models for screening multiple abnormal findings in retinal fundus images. *Ophthalmology*, 2020;127:85-94.
3. Phene S, Dunn RC, Hammel N *et al.* Deep learning and glaucoma specialists: the relative importance of optic disc features to predict glaucoma referral in fundus photographs. *Ophthalmology*, 2019;126:1627-1639.
4. Liu H, Li L, Wormstone IM *et al.* Development and validation of a deep learning system to detect glaucomatous optic neuropathy using fundus photographs. *JAMA Ophthalmol*, 2019 [Epub ahead of print].
5. Kazemian P, Lavieri MS, Van Oyen MP *et al.* Personalized prediction of glaucoma progression under different target intraocular pressure levels using filtered forecasting methods. *Ophthalmology*, 2018;125:569-577.
6. Fu H, Baskaran M, Xu Y *et al.* A deep learning system for automated angle-closure detection in anterior segment optical coherence tomography images. *Am J Ophthalmol*, 2019;203:37-45.
7. Labiris G, Panagiotopoulou EK, Kozobolis VP. A systematic review of teleophthalmological studies in Europe. *Int J Ophthalmol*, 2018;11:314-325.
8. Hark LA, Myers JS, Ines A *et al.* Philadelphia Telemedicine Glaucoma Detection and Follow-up Study: confirmation between eye screening and comprehensive eye examination diagnoses. *Br J Ophthalmol*, 2019;103:1820-1826.
9. Hark LA, Myers JS, Pasquale LR *et al.* Philadelphia Telemedicine Glaucoma Detection and Follow-up Study: intraocular pressure measurements found in a population at high risk for glaucoma. *J Glaucoma*, 2019;28:294-301.
10. 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.

L'auteur a déclaré des activités de consultant pour les laboratoires Aerie, Allergan, Eye Tech Care, Glaukos, Novartis, Santen et Théa.

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en DMLA ?

T. DESMETTRE
Centre de Rétine Médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE, Queen Anne St. Medical Centre, LONDRES.

L'actualité concernant la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) revêt habituellement deux aspects. Le premier aspect, lié à la conception de la maladie, surtout important pour les praticiens, est régulièrement alimenté par l'évolution de l'imagerie et parfois l'analyse *post-hoc* de certaines études. La définition d'une nomenclature standard par un groupe d'experts mené par Rick Spaide est un élément d'actualité qui nous semble marquant. Le second aspect, lié aux progrès thérapeutiques, déterminant pour les praticiens mais encore plus pour nos patients, dépend davantage de l'industrie pharmaceutique. L'échec des anti-PDGF ou du lampalizumab avait marqué les dernières années, mais les progrès se précisent enfin avec l'arrivée de molécules permettant de diminuer les contraintes associées aux traitements anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Nous discutons ici les éléments qui nous ont semblé les plus marquants au cours de l'année 2019.

Nomenclature

Un groupe d'étude international, comportant 35 spécialistes de la rétine pratiquant sur plusieurs continents, a proposé une modification de la nomenclature concernant les différentes lésions élémentaires de la DMLA [1]. L'utilisation d'une nomenclature standard et consensuelle vise à faciliter les échanges entre les équipes et surtout aider la comparaison des groupes de patients composant les études. L'actualisation de la nomenclature est d'ailleurs le reflet des progrès récents dans la compréhension des lésions avec l'imagerie actuelle.

L'article, dont Richard Spaide est le premier auteur, comporte plusieurs tableaux reprenant la définition des lésions élémentaires de la maladie. Ainsi, la DMLA elle-même est définie comme une maladie touchant des patients généralement au-delà de 50 ans, dans laquelle la structure et la fonction de la macula se détériorent. Une caractéristique déterminante est l'accumulation de dépôts extracellulaires, avec des dépôts sous-rétiniens drusenoïdes, des dépôts linéaires basaux et laminaires basaux. Ces yeux peuvent présenter une néovascularisation ou une atrophie. Pour les formes exsudatives, le terme *choroidal neovascularization* (CNV) consacré depuis de nombreuses années est maintenant remplacé par le terme *macular neovascularization* (MNV). On peut reprendre ici la définition des différents types de néovaisseaux (***tableau I***).

Par ailleurs, les progrès de l'imagerie ont récemment permis de mieux comprendre la pathogénie des néovaisseaux de type 3 et des vasculopathies polypoïdales pour établir des notions cohérentes avec cette nouvelle nomenclature. Nous reprendrons ces éléments au paragraphe "Pathogénie des néovaisseaux de type 3".

Maculopathie liée à l'âge

1. Drusen, hydroxyapatite et métabolisme phosphocalcique

La composition des drusen reflète certains éléments clefs de la pathogénie de la DMLA. Les drusen constituent le premier signe clinique de la maladie et certains composants des drusen sont associés aux principaux facteurs de risque de la maladie tels que le stress oxydatif ou l'inflammation [2-4]. La pathogénie des drusen reste pourtant mal connue, peut-être parce que ces drusen incluent une quantité de composants tellement considérable qu'il est difficile d'établir la séquence des éléments de leur formation. On invoque classiquement la présence de dépôts lipidiques et de calcifications de la couche élastique de la membrane de Bruch, qui diminuent la perméabilité de cette membrane et favorisent l'accumulation de dépôts à la face externe de l'épithélium pigmentaire (EP) [5-7].

L'étude de Thompson publiée en 2015 utilisait une histologie avec un colorant fluorescent spécifique de l'hydroxyapatite (HAP) [8]. Les auteurs avaient montré que tous les types de drusen maculaires ainsi que les drusen périphériques

L'Année ophtalmologique

Néovaisseaux maculaires de type 1 (occultes ou sous-épithéliaux)	Ces néovaisseaux correspondent à des zones de complexes néovasculaires provenant de la choriocapillaire et développés vers et dans l'espace sous-épithélial. Les néovaisseaux aboutissent à différents types de DEP. En OCT, les NVM de type 1 apparaissent sous la forme d'une élévation de l'EP avec une réflectivité hétérogène. En OCT-angiographie, l'arborescence néovasculaire peut être visualisée sous l'EP. En angiographie à la fluorescéine, l'aspect est celui d'une hyperfluorescence en pointillés en regard de la zone de soulèvement de l'EP. Ces pointillés fusionnent progressivement pour aboutir à un aspect d'hyperfluorescence à bords flous.
Vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) (néovaisseaux de type 4)	Ces néovaisseaux représentent une variante des NVM de type 1 qui est couramment observée chez les Asiatiques. La nature des structures anévrysmales, souvent appelées polypes, est encore controversée. L'aspect en OCT est similaire à celui des NVM de type 1 mais, chez certains patients, des dilatations vasculaires sont observées aux bords de la lésion. En outre, l'aspect du soulèvement de l'EP suggère la présence de nodules. En angiographie à la fluorescéine, l'aspect est similaire à celui des NVM de type 1. L'angiographie ICG montre un réseau vasculaire ramifié et des dilatations anévrysmales en nombre variable.
Néovaisseaux maculaires de type 2 (visibles ou pré-épithéliaux)	Ces néovaisseaux proviennent de la choroïde, traversent la membrane de Bruch et la monocouche de l'EP pour proliférer ensuite dans l'espace sous-rétinien. En OCT, les complexes néovasculaires sont situés dans l'espace sous-rétinien, en avant de l'EP. Ils peuvent être associés à la présence de matériel sous-rétinien hyperréflectif (SRHM). L'OCT-angiographie peut montrer les éléments vasculaires en avant de l'EP. L'angiographie à la fluorescéine montre une hyperfluorescence précoce suivie d'une diffusion de colorant qui s'accumule dans l'espace sous-rétinien. Les éléments néovasculaires peuvent être détectés au tout début de la séquence.
Néovaisseaux maculaires de type 3 (*retinal angiomatous proliferation* [RAP], anastomose choriorétinienne occulte)	Ces néovaisseaux proviennent de la circulation rétinienne, généralement le plexus capillaire profond, et se développent vers la rétine externe. En OCT, on observe l'extension d'une zone d'hyperréflectivité à partir de la rétine moyenne vers l'EP. Cette hyperréflectivité est associée à un œdème intrarétinien, une hémorragie et des télangiectasies. L'OCT-angiographie peut montrer les néovaisseaux qui croissent vers l'EP ou même pénètrent dans l'EP. En angiographie à la fluorescéine, on observe une hyperfluorescence focale associée à une coloration intrarétinienne. Souvent, on peut aussi observer une hyperfluorescence des couches plus profondes de la rétine qui peut faire évoquer des néovaisseaux de type 1. Cependant, ce type de néovaisseaux n'est pas nécessairement d'origine choroïdienne.

Tableau I : Définitions actuelles des différents types de néovaisseaux maculaires ([NVM], d'après [1]). DEP : décollement de l'épithélium pigmentaire ; EP : épithélium pigmentaire.

contiennent des sphérules d'HAP. L'histologie en immunohistochimie montre également la présence des protéines classiquement décrites dans les drusen : facteur H du complément, vitronectine, amyloïde β… Ces protéines recouvrent des sphérules d'HAP. Les auteurs ont également identifié des sphérules d'HAP à la face externe de l'épithélium pigmentaire sans association aux protéines. La ***figure 1*** reprend les éléments décrits par Thompson *et al.* aux stades tout débutants de la formation des drusen.

L'équipe de Curcio à Birmingham en Alabama a confirmé ces résultats avec une étude sur cultures d'épithélium pigmentaire [9]. Pour ces auteurs, il est probable que les dépôts sous l'épithélium pigmentaire contenant de l'HAP sont initiés et régulés par les cellules

COMMENT JE VOIS MON QUOTIDIEN ?

PLUS AUTONOME, BIEN SÛR.

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

les Points Expert Basse Vision.

POINT EXPERT
BASSE VISION

Pour plus d'informations, contactez-nous au

01 41 23 2000

Optic 2000

Une nouvelle vision de la vie

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

L'Année ophtalmologique

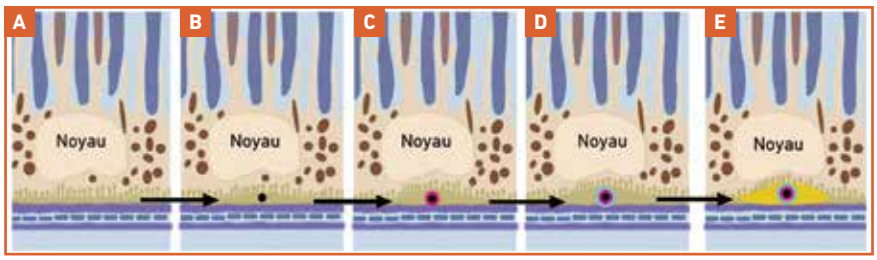


Fig. 1 : Diagramme synthétisant les premiers stades de la formation des drusen. **A :** épithélium pigmentaire normal. **B :** présence naturelle de gouttelettes lipidiques extracellulaires contenant du cholestérol à la face externe de l'épithélium pigmentaire. **C :** précipitation d'hydroxyapatite en cristaux sur ces gouttelettes avec formation de sphérules. **D :** liaison de diverses protéines (facteur H du complément, vitronectine, amyloïde β) à la surface des sphérules. **E :** processus d'oligomérisation conduisant à la formation de dépôts macroscopiques sous l'épithélium pigmentaire (d'après [8]).

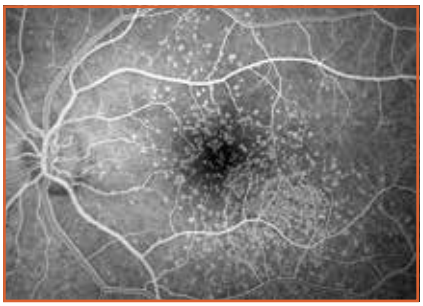


Fig. 2 : Drusen cuticulaires chez une patiente de 42 ans. Aspect en "ciel étoilé" sur le temps laminaire veineux de l'angiographie à la fluorescéine (cliché T. Desmettre).

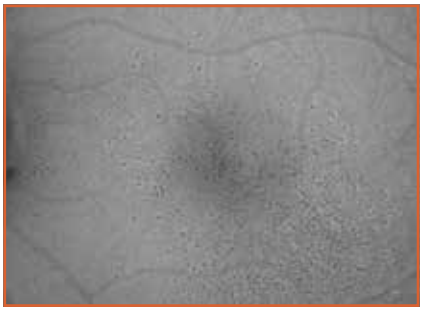


Fig. 3 : Cliché en autofluorescence chez la même patiente que dans la ***figure 2***. Les drusen cuticulaires apparaissent sous la forme de points noirs non confluents, parfois bordés d'un halo autofluorescent (cliché T. Desmettre).

de l'EP dans le contexte de la diminution de perméabilité de la membrane de Bruch. Les auteurs font remarquer que les sphérules d'HAP peuvent se former dans le cadre d'un métabolisme phosphocalcique normal et sans modification locale du pH [10]. Plusieurs études d'observation ont cependant évoqué récemment une association entre l'ostéoporose et la DMLA, suggérant qu'une altération du métabolisme phosphocalcique pourrait favoriser la formation des drusen [11].

Cette dernière étude est publiée alors que les rôles multiples de la vitamine D sont maintenant mieux compris [12] et que des travaux expérimentaux ainsi que des études d'observation suggèrent qu'un déficit ou une insuffisance en vitamine D pourrait être un facteur de risque de la DMLA [13-16]. Une perte minérale osseuse pourrait ainsi majorer les taux de calcium et de phosphates circulants. À l'heure actuelle, le lien entre les dépôts phosphocalciques observés chez les patients atteints de DMLA, une altération du métabolisme phosphocalcique et les dépôts d'HAP à l'origine des drusen n'est cependant pas encore établi.

2. Drusen cuticulaires : risques évolutifs ?

Les drusen cuticulaires (DC), autrefois appelés dépôts laminaires basaux, sont classiquement repérés chez des patients ayant la cinquantaine, souvent de sexe féminin. L'importance de leur diagnostic repose classiquement sur la possibilité de constitution d'un dépôt de matériel sous-rétinien qui simule un décollement séreux rétinien (DSR) [17]. L'aspect de pseudo-DSR observé en OCT peut faire craindre, à tort, la présence de néovaisseaux choroïdiens qui imposerait des traitements.

Le diagnostic de ces drusen est facile en angiographie à la fluorescéine avec l'aspect de "ciel étoilé" dès les temps précoces de la séquence (***fig. 2***) [18]. Cet aspect a pu être corrélé avec la composition des DC, pauvres en lipides neutres et riches en phospholipides [19]. L'autofluorescence (AF) est maintenant davantage utilisée en pratique courante et ces drusen peuvent être repérés sous la forme de points noirs non confluents, parfois entourés d'un halo autofluorescent (***fig. 3***). Une étude avait montré la localisation des DC entre la membrane basale de l'épithélium pigmentaire et la couche collagène interne de la membrane de Bruch, tout comme les drusen séreux [20].

L'étude rétrospective publiée par l'équipe de Yannuzzi permet peut-être de relativiser le discours parfois rassurant à propos de ces drusen [21]. Les auteurs ont évalué le risque à 5 ans de progression vers l'atrophie géographique (AG) et/ou vers des néovaisseaux choroïdiens. Un total de 63 yeux de 38 patients (35 femmes), initialement âgés de 58,9 ± 14,2 ans, ont été suivis pendant une moyenne de 40 ± 18 mois. Pour l'ensemble des patients, le risque cumulé à 5 ans de développer une atrophie géographique était de 28,4 % et celui d'une néovascularisation était de 8,7 %. Plus précisément, l'incidence estimée sur 5 ans de développer une atrophie géographique ou des néovaisseaux était de 12,6 % lorsque les DC sont limités au pôle postérieur, de 50,0 % lorsque les DC sont dispersés à l'ensemble du pôle postérieur et de 51,6 % lorsque ces drusen sont associés à des drusen séreux.

L'étude suggère que les DC pourraient faire partie des marqueurs de la DMLA, ce qui serait cohérent avec leur localisation identique à celle des drusen séreux même si leur composition diffère.

Progrès en imagerie

1. Pathogénie des néovaisseaux de type 3

La pathogénie des néovaisseaux de type 3 de la DMLA fait l'objet d'hypothèses diverses, parfois contradictoires. Ces théories sont peu à peu affinées avec les progrès de l'imagerie. Les dénominations successives de ces néovaisseaux reflètent d'ailleurs les évolutions dans la conception de la lésion. Le terme d'"anastomose choriorétinienne" est encore utilisé en France alors qu'aux États-Unis, le terme de RAP (*retinal angiomatous proliferation*) est prédominant.

Un point particulier des discussions concerne l'origine des néovaisseaux de type 3, à partir de la choroïde comme pour les autres types de néovaisseaux de la DMLA ou à partir de la rétine externe comme le suggère de plus en plus l'imagerie actuelle. Les premières études reposaient sur l'analyse du fond d'œil, l'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine (ICG) puis l'OCT-B, alors que les dernières études ajoutent les informations provenant de l'OCT-angiographie.

Une description de la lésion en 1992 puis en 1996 par Harnett *et al.* comportait déjà la notion de néovaisseaux développés vers la rétine externe associant une hémorragie, des télangiectasies et un soulèvement de l'épithélium pigmentaire [22]. Les auteurs avaient imaginé l'implication d'une hypoxie de la rétine externe et ils montraient l'évolution "descendante" des néovaisseaux, initialement intrarétiniens, vers l'EP. Le terme de RAP a été proposé par Yannuzzi *et al.* en 2001. L'auteur décrivait des néovaisseaux débutant au niveau du plexus capillaire rétinien profond pour s'étendre ensuite vers les couches plus externes de la rétine.

En 2003, Spaide avait montré la présence d'altérations pigmentaires maculaires chez des patients présentant des néovaisseaux de type 3. Ces altérations pigmentaires, symétriques au niveau des deux yeux, semblent traduire la migration de cellules de l'EP vers la rétine sous l'effet d'une relative hypoxie choroïdienne. Ces cellules migrées garderaient la possibilité d'exprimer du VEGF. On imagine alors la présence d'un gradient de concentration de VEGF depuis le pourtour de ces cellules migrées vers la rétine plus externe. Les études histologiques publiées au milieu des années 2000 montrent aussi des cellules de l'EP migrées vers la rétine externe qui apparaissent contiguës aux néovaisseaux sans que ceux-ci ne soient reliés à la choriocapillaire [23]. En 2018, Saconi *et al.* montraient des flux vasculaires associés à ces points hyperréflectifs, ce qui incitait à les interpréter comme des néovaisseaux débutant au niveau du plexus capillaire intrarétinien profond [24].

L'étude de Spaide, publiée dans *Retina*, reprend les images de 10 yeux chez 9 patients pour développer des hypothèses pathogéniques et discuter les notions de la littérature [25]. Plusieurs éléments cliniques simples sont observés :
– chez tous les patients, on observe un œdème rétinien qui n'est pas toujours contigu avec les néovaisseaux repérés en angiographie avec colorant ou en OCT-angiographie ;
– la petite taille des néovaisseaux ne permet pas d'expliquer à elle seule l'importance de l'œdème ;
– les hémorragies n'étaient pas toujours contiguës aux néovaisseaux.

Ces éléments montrent que les signes classiquement associés aux néovaisseaux de type 3 (œdème, hémorragie) peuvent aussi être expliqués par une hyperexpression localisée du VEGF.

Cette étude a l'inconvénient d'un faible effectif mais l'analyse permet tout au moins de prendre du recul vis-à-vis de l'attribution des signes cliniques à la conséquence (les néovaisseaux) ou à l'une des causes (l'hyperexpression de VEGF). Surtout, les notions de gradient de concentration du VEGF et de remodelage vasculaire sont inédites et bien cohérentes avec la séquence de développement des néovaisseaux de type 3.

2. Vasculopathie polypoïdale : polypes ou enchevêtrements vasculaires ?

L'OCT-angiographie démontre régulièrement son utilité en pratique clinique, mais l'intérêt de la technique a été récemment bien plus important pour la compréhension des affections choriorétiniennes. L'article publié par une équipe de Shanghai associée à l'équipe de Phil Rosenfeld à Miami dans *JAMA Ophthalmology* est certainement une preuve supplémentaire de cet intérêt [26].

La vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) est une cause importante de baisse de vision dans le monde et plus particulièrement en Asie [27, 28]. Encore actuellement, il reste difficile de déterminer s'il s'agit d'une pathologie à part entière, d'une forme de DMLA (les néovaisseaux de type 4) ou même d'une forme évolutive de néovascularisation choroïdienne. Une meilleure compréhension de la structure des lésions décrites depuis une trentaine d'années comme des polypes serait importante pour appréhender leur pathogénie, faciliter leur diagnostic et comprendre pourquoi leur évolution sous traitement est souvent mal prévisible.

Cette étude observationnelle transversale incluait 20 participants chez qui le diagnostic de VPC avait été posé sur la présence de zones d'hyperfluorescence focale sur l'angiographie au vert d'indocyanine. Les lésions polypoïdales ont été analysées en imagerie multimodale comportant des photographies du fond d'œil, une angiographie à la fluorescéine, une ICG et surtout une analyse en OCT *swept-source* (SS-OCT, PlexElite, Zeiss) impliquant l'OCT-angiographie.

Parmi les 20 patients asiatiques, 5 (25 %) étaient des femmes et 15 (75 %)

L'Année ophtalmologique

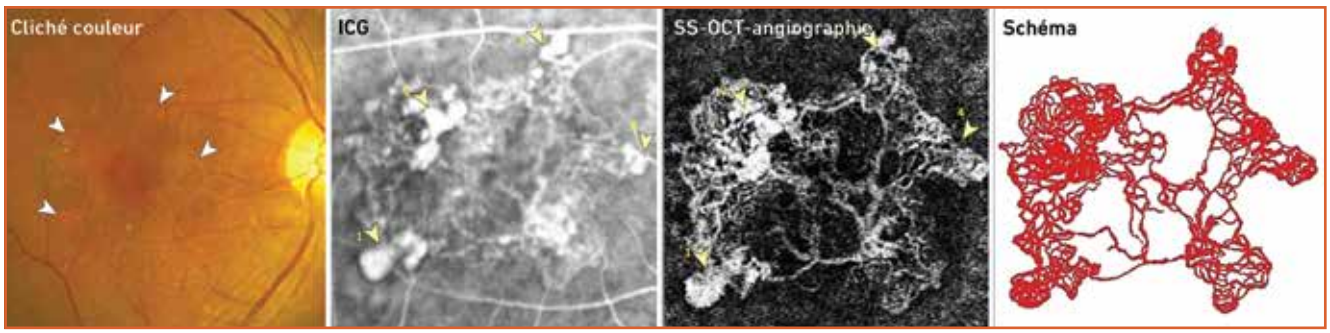


Fig. 4 : La photo de fond d'œil montre les lésions polypoïdes rouge-orangé (**pointes de flèche**). Le cliché précoce de l'ICG montre des lésions polypoïdes (**pointes de flèche**) autour d'un réseau vasculaire afférent. En SS-OCT-angiographie, on repère les signaux de flux vasculaire des lésions polypoïdes (**pointes de flèche**) et du réseau afférent. Sur le schéma, la structure vasculaire enchevêtrée correspond aux lésions polypoïdes repérées en ICG.

des hommes. L'âge moyen (DS) était de 61,1 ans. L'angiographie au vert d'indocyanine a permis d'identifier 43 lésions polypoïdales et toutes ces lésions apparaissaient sous la forme d'amas de vaisseaux enchevêtrés sur des images SS-OCT-angiographie. En outre, l'OCT-angiographie a permis de repérer 16 structures vasculaires enchevêtrées qui n'étaient pas visibles en ICG (***fig. 4***). Les réseaux vasculaires ramifiés ont été détectés sur tous les yeux en OCT-angiographie alors que l'ICG n'avait permis d'identifier ces réseaux que dans 17 des 23 yeux (74 %). Sur les 43 structures vasculaires enchevêtrées, 40 (93 %) étaient situées au bord d'un réseau ramifié afférent et 3 (7 %) étaient associées à une néovascularisation de type 2.

Chez les patients étiquetés "VPC", l'OCT-angiographie *swept-source* montre donc que les lésions précédemment décrites comme des polypes apparaissent sous la forme d'amas néovasculaires enchevêtrés. Ces enchevêtrements apparaissent associés à un réseau néovasculaire afférent (peu différent des néovaisseaux sous-épithéliaux [type 1] ou occultes) ou plus rarement à des néovaisseaux pré-épithéliaux (type 2 ou visibles).

L'identification des lésions sous la forme d'enchevêtrements néovasculaires plutôt que de véritables lésions polypoïdes ou de dilatations anévrysmales pourra certainement permettre de mieux comprendre l'hétérogénéité des réponses aux traitements tels que la thérapie photodynamique ou les anti-VEGF.

La distribution des SS-OCT de dernière génération tels que le PlexElite reste encore confidentielle, mais les données des auteurs montrent aussi la supériorité de l'OCT sur l'ICG pour le diagnostic de la vasculopathie polypoïdale. Ces données sont cohérentes avec d'autres publications et elles récusent la notion de l'ICG *gold standard* pour le diagnostic des VPC.

Atrophie géographique

1. Atrophie géographique et autofluorescence

Les clichés en autofluorescence ont une utilisation plus répandue depuis le milieu des années 2000, en partie pour des raisons d'amélioration technique. Ces clichés ont un intérêt dans de nombreuses pathologies maculaires pour montrer "l'état de santé" de l'épithélium pigmentaire.

Au cours de l'atrophie géographique, le cliché en AF permet de repérer et de suivre l'évolution des plages d'atrophie. De nombreux auteurs ont aussi observé des zones d'hyperautofluorescence en bordure de ces plages d'atrophie. Ces zones correspondent à des cellules de l'épithélium pigmentaire chargées en lipofuscine susceptibles d'évoluer plus ou moins rapidement vers la mort cellulaire. Des auteurs ont alors tenté de corréler la forme (le phénotype) de ces zones d'hyperautofluorescence avec le taux d'évolution de l'AG [29-31]. La classification et la dénomination de ces phénotypes varie suivant les études mais on distingue 6 phénotypes de fluorescence aux bords des plages d'atrophie : aucune, focale, en bande, en patchs, diffuse non réticulée et réticulée.

Les auteurs d'une méta-analyse publiée il y a quelques mois dans *Retina* ont tenté d'affiner la classification des phénotypes d'autofluorescence au pourtour des plages d'AG pour les regrouper en fonction des taux de progression de la maladie [32]. Ces auteurs ont utilisé les bases de données médicales habituelles pour rassembler les études rapportant les taux de progression de l'AG associés aux schémas d'autofluorescence maculaire. 7 études avec un total de 496 yeux ont été incluses. Sur la base des taux de croissance de l'AG, les 6 phénotypes habituels d'AF ont été regroupés en 4 groupes avec un coefficient de corrélation élevé dans chaque groupe :

– groupe 1/aucune : 0,061 mm/an (r2 = 0,996) ;
– groupe 2/focale : 0,105 mm/an (r2 = 0,987) ;
– groupe 3/en bande, en patchs et diffuse non réticulée : 0,149 mm/an (r2 = 0,993) ;
– groupe 4/réticulée : 0,245 mm/an (r2 = 0,997) (***fig. 5 et 6***).

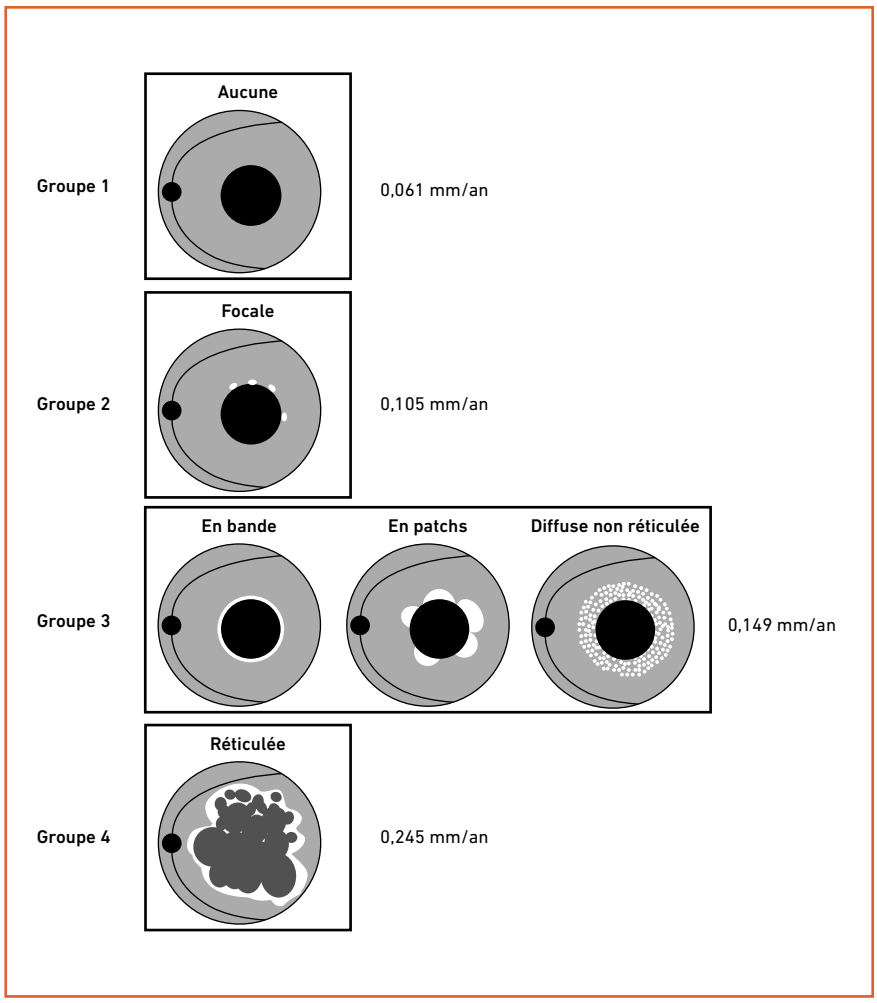


Fig. 5 : Phénotypes d'hyperautofluorescence aux bords des plages d'atrophie associés aux taux de progression de l'atrophie géographique.

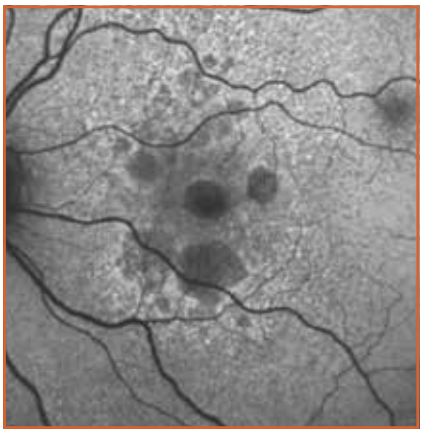


Fig. 6 : L'hyperautofluorescence diffuse réticulée (groupe 4) est un marqueur important de l'évolutivité de l'atrophie géographique (d'après [33]).

Cette méta-analyse permet d'abord de mieux estimer les taux de progression des plages d'atrophie de l'AG. Elle suggère aussi que les 6 phénotypes d'AF habituellement utilisés peuvent être regroupés en 4 groupes en fonction des taux de progression de la maladie. Cette simplification des phénotypes d'AF peut traduire l'histoire naturelle de l'AG et contribuer à la conception des essais cliniques.

2. Atrophie géographique, OCT et anti-VEGF

Au cours de la DMLA, les baisses d'acuité visuelle sont schématiquement associées d'une part au processus néovasculaire sous-rétinien et d'autre part au processus d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et de la neurorétine sus-jacente. Depuis l'utilisation des anti-VEGF et le suivi des patients "néovasculaires" sur le long terme, il est apparu qu'une prise en charge adéquate des néovaisseaux choroïdiens ne protégeait pas du développement du processus d'atrophie.

En 2012, l'analyse à 2 ans des patients de l'étude CATT montrait une incidence de l'atrophie géographique à 18 % chez les patients traités par anti-VEGF [34]. Plusieurs facteurs de risque de développement d'une atrophie géographique ont été décrits chez les patients traités par anti-VEGF tels que l'âge, une hypercholestérolémie, une acuité visuelle initialement basse, une taille de néovascularisation importante, la présence d'une RAP (néovaisseaux de type 3), la présence d'une atrophie géographique au niveau de l'œil adelphe, la présence de fluides intrarétiniens. Au contraire, une épaisseur sous-rétinienne importante et la persistance de liquides sous-rétiniens étaient inversement associées au développement d'une atrophie [35, 36].

L'étude HARBOR comportant 1 095 patients avec des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéaux de la DMLA traités par ranibizumab et suivis pendant 2 ans avait fait l'objet d'une analyse évaluant l'incidence de l'atrophie de l'épithélium pigmentaire maculaire [37]. Cette analyse reposait sur l'analyse de clichés d'angiographie à la fluorescéine et de clichés couleurs lors de l'inclusion puis à 3, 12 et 24 mois. Les auteurs avaient montré que des plages d'atrophie maculaire étaient présentes initialement chez 11 % des patients et à 24 mois chez 29,4 % des patients. Comme dans les autres études, la résolution des fluides sous-rétiniens, la présence de logettes d'œdème intrarétinien et la présence de plages d'atrophie géographique au niveau de l'œil adelphe étaient des facteurs favorisant l'apparition de plages d'atrophie sur les yeux traités. Les auteurs concluaient

L'Année ophtalmologique

cependant qu'en termes de gain d'acuité visuelle, les bénéfices du traitement compensaient le risque d'atrophie à 24 mois.

Ces études ont généré de nombreuses questions quant à la pathogénie du développement des plages d'atrophie chez ces patients traités comme vis-à-vis de la relation de ces plages d'atrophie maculaire avec l'atrophie géographique. Ces questions rejoignent nos préoccupations quotidiennes quant à l'adaptation du rythme des traitements anti-VEGF. En effet, si l'action des anti-VEGF majore l'incidence des plages d'atrophie, il apparaîtrait préférable de choisir un rythme de traitement PRN (*pro re nata*) plutôt qu'un régime proactif.

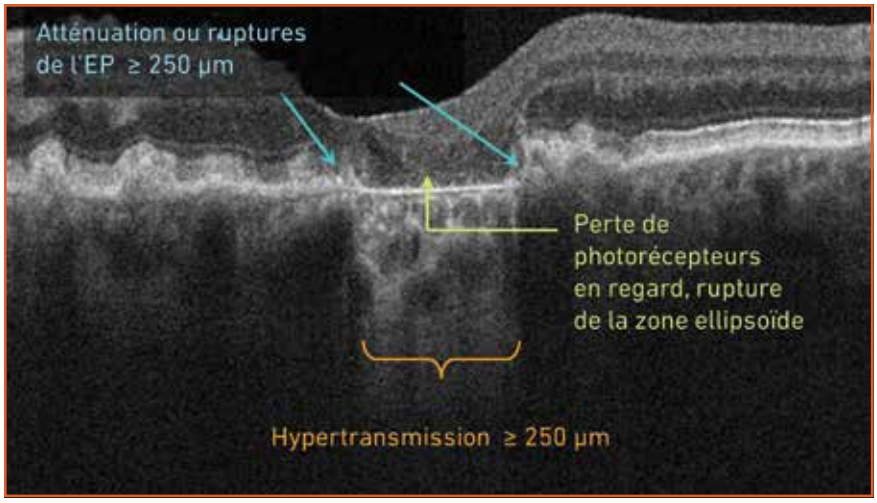


Fig. 7 : Critères OCT définissant une atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP) et de la rétine externe complète (cliché T. Desmettre, d'après [38]).

L'utilisation d'une méthode fiable de mesure des plages d'atrophie maculaire est apparue comme un élément clef pour évaluer l'incidence et la progression de ces plages d'atrophie. L'évaluation traditionnelle de l'atrophie avec un cliché en autofluorescence réalisé en même temps que les photographies couleurs du fond d'œil est actuellement mise en concurrence avec l'OCT ou avec l'OCT-angiographie. L'autofluorescence évalue l'altération de l'épithélium pigmentaire qui implique une altération de la neurorétine sus-jacente. Au contraire, l'OCT évalue l'altération de l'épithélium pigmentaire mais aussi de la neurorétine en regard. Les auteurs du groupe CAM se sont récemment accordés pour associer le terme "atrophie géographique" à la présence de lésions atrophiques de la rétine externe à bords nets de plus de 250 µm (aire de 0,05 mm^2), associées à une perte de photorécepteurs, d'épithélium pigmentaire rétinien et de la choriocapillaire sous-jacente [38, 39] (***fig. 7***).

La définition de l'atrophie géographique repose donc actuellement sur l'OCT, même si les autres moyens diagnostiques (clichés couleurs, autofluorescence, etc.) permettent de compléter le bilan. On pourrait ajouter que la mesure de la surface de non-perfusion choriocapillaire en OCT-angiographie peut correspondre à un paramètre plus en amont, montrant l'altération de la perfusion de l'épithélium pigmentaire [40].

Une nouvelle analyse à 24 mois chez 1 097 patients de l'étude HARBOR publiée fin 2019 apporte un éclairage intéressant. Cette étude utilisait justement les critères CAM pour mesurer les plages d'atrophie chez les patients traités par ranibizumab [41]. Au terme de cette analyse, les auteurs n'ont pas observé de différence dans l'incidence ni dans la progression des plages d'atrophie en fonction des rythmes de traitements mensuel ou PRN. On notera que le taux d'extension de l'atrophie maculaire (0,39 mm/an) de cette étude est finalement similaire à celui de l'étude CATT (0,41 à 0,30 mm/an) et à ceux correspondant *a priori* à l'histoire naturelle de l'atrophie géographique (bras *Sham* des études CHROMA/SPECTRI : 0,34 mm/an).

La forte prévalence de l'atrophie géographique observée chez des patients naïfs de traitement par anti-VEGF suggère que cette atrophie fait partie de l'évolution naturelle de la maladie. Les conclusions de cette analyse appuient donc l'affirmation selon laquelle le traitement par ranibizumab dans la DMLA ne contribue pas à l'incidence ou à la progression de l'atrophie géographique [41].

Perspectives thérapeutiques

En France, les perspectives thérapeutiques à court terme concernent le mode d'administration (aflibercept en seringue pré-remplie prévu au printemps 2020 en France) et l'avènement du brolucizumab. Pour cette molécule, un agrément FDA (*Food and Drug Administration*) a été accordé en octobre 2019 et une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne a été obtenue en février 2020. Comme habituellement, les perspectives à plus long terme concernent des molécules en phase III, II et I dont certaines seulement parviendront à un stade clinique.

1. Brolucizumab

Le caractère contraignant de la prise en charge des formes exsudatives de la DMLA peut expliquer le décalage entre les résultats des études pivots et ceux des études dites "de vraie vie". Ces contraintes incitent à développer des traitements qui permettraient d'espacer les injections intravitréennes en

gardant le même type d'efficacité sur la résorption des fluides associés aux néovaisseaux maculaires de la DMLA.

Le brolucizumab est un fragment d'anticorps de petite taille (25 kDa) à simple chaîne développé en greffant les régions complémentaires déterminantes d'un nouvel anticorps anti-VEGF-A sur un fragment d'origine humaine (***fig. 8***). Les études précliniques ont montré une pénétration vers la rétine et l'épithélium pigmentaire 1,7 à 2 fois plus importante que pour le ranibizumab. Les concepteurs de cette molécule recherchaient une haute affinité et un pouvoir inhibiteur important pour toutes les isoformes du VEGF-A.

Les résultats à 48 semaines des études HAWK (réalisée aux États-Unis) et HARRIER (réalisée en Europe et en Asie) ont été publiés il y a quelques mois dans *Ophthalmology* [42]. Ces 2 études ont comparé l'efficacité et l'innocuité du brolucizumab (6 mg dans HAWK et HARRIER, 3 mg dans HAWK uniquement) à l'aflibercept 2 mg utilisé comme traitement de référence.

Le premier objectif des études était d'évaluer la non-infériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept en termes de gain d'acuité visuelle entre l'inclusion et la 48e semaine. Le second objectif était de comparer l'évolution de l'acuité visuelle, les paramètres anatomiques des patients entre la 36e et la 48e semaine, et enfin la proportion de patients chez lesquels les injections de brolucizumab pouvaient être espacées de 12 semaines (Q12W). La ***figure 9*** reprend le schéma général de ces études. On note que le schéma des injections est identique pour les deux molécules jusqu'à la 16e semaine, ce qui a permis aux auteurs de comparer les résultats des deux anti-VEGF sur les signes d'activité néovasculaire.

Au terme des 48 semaines, l'étude montre la non-infériorité de chaque bras "brolucizumab" par rapport au bras "aflibercept" concernant l'évolution de l'acuité visuelle : dans l'étude HAWK, les gains moyens d'acuité visuelle étaient de +6,6 (brolucizumab 6 mg), de +6,1 (brolucizumab 3 mg) et de +6,8 (aflibercept 2 mg). Dans l'étude HARRIER, les gains moyens d'acuité visuelle étaient de +6,9 (brolucizumab 6 mg) et de +7,6 (aflibercept 2 mg, $p < 0,001$ pour chaque comparaison). En outre, à 48 semaines, plus de 50 % des yeux traités de façon trimestrielle (Q12W) par le brolucizumab 6 mg ont pu être maintenus à ce rythme de traitement. Les auteurs rapportent également une moindre activité néovasculaire chez les patients "brolucizumab" par rapport aux patients "aflibercept" à 16 semaines, alors que les rythmes de traitement ont été similaires : HAWK 24,0 contre 34,5 %, $p = 0,001$ et HARRIER 22,7 contre 32,2 %, $p = 0,002$.

L'étude est en faveur d'une meilleure réduction des phénomènes exsudatifs avec le brolucizumab avec, dans l'étude

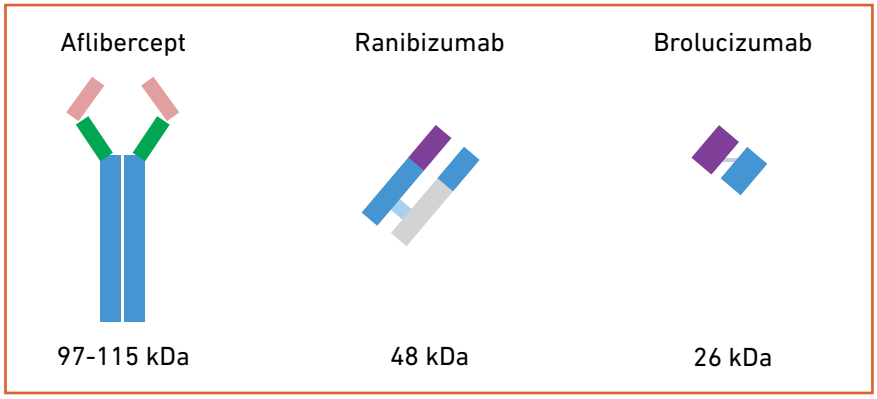


Fig. 8 : Une technologie innovante a permis d'élaborer une molécule de petite taille pouvant être hautement concentrée avec une grande pénétration tissulaire.

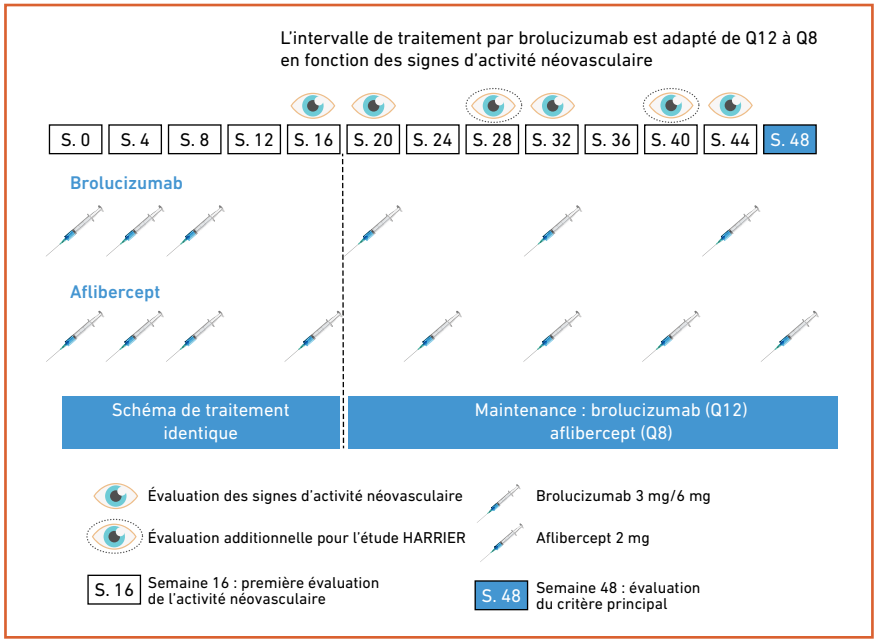


Fig. 9 : Schéma de traitement des études HAWK et HARRIER. On note la possibilité pour les investigateurs d'adapter l'intervalle des retraitements par le brolucizumab de Q12 à Q8 en fonction des signes d'activité néovasculaire.

L'Année ophtalmologique

HAWK, la réduction de l'épaisseur de la rétine centrale plus importante dans le groupe "brolucizumab 6 mg" (–172 µm) que dans le groupe "aflibercept" (–143,7 µm, p = 0,001). De même dans l'étude HARRIER avec –193,8 µm pour le brolucizumab 6 mg et –143,9 µm pour l'aflibercept (p < 0,001). Enfin, la tolérance générale du brolucizumab était comparable à celle de l'aflibercept et en cohérence avec les données publiées sur les autres anti-VEGF.

Bien sûr, c'est lorsque le médicament sera en utilisation courante que les utilisateurs pourront discuter le bénéfice clinique réel apporté par le brolucizumab (***fig. 10***).

2. Perspectives à plus long terme

Le ***tableau II***, adapté de la publication de Al Khersan [43], regroupe les principales molécules à l'étude.

Conclusion

Les éléments importants nous semblent d'abord la modification progressive de la nomenclature des éléments de la DMLA. L'utilisation d'une nomenclature standard et consensuelle pourra faciliter les échanges entre les équipes et surtout aider la comparaison des groupes de patients composant les études.

Les notions concernant l'atrophie permettent probablement d'aborder la thérapeutique de façon plus sereine. Les dernières analyses utilisant l'OCT incitent à penser que le développement de plages d'atrophie chez les patients traités par anti-VEGF reflète surtout le développement de la maladie et non un effet secondaire du traitement. Il faudra bien sûr rester prudents, en particulier chez les patients tels ceux ayant des néovaisseaux maculaires de type 3 plus enclins à majorer les phénomènes d'atrophie maculaire.

Les progrès de l'imagerie, en particulier de l'OCT, permettent progressivement

POINTS **FORTS**

- L'avènement d'une nomenclature standard et consensuelle vise à faciliter les échanges entre les équipes et surtout aider la comparaison des groupes de patients composant les études.
- Les dernières analyses utilisant l'OCT incitent à penser que le développement de plages d'atrophie chez les patients traités par anti-VEGF reflète surtout le développement de la maladie et non un effet secondaire du traitement.
- Les progrès de l'imagerie, en particulier de l'OCT, permettent de mieux comprendre la pathogénie des néovaisseaux de type 3 et des vasculopathies polypoïdales choroïdiennes.
- Les progrès thérapeutiques s'annoncent avec des molécules permettant de diminuer les contraintes associées aux traitements anti-VEGF.

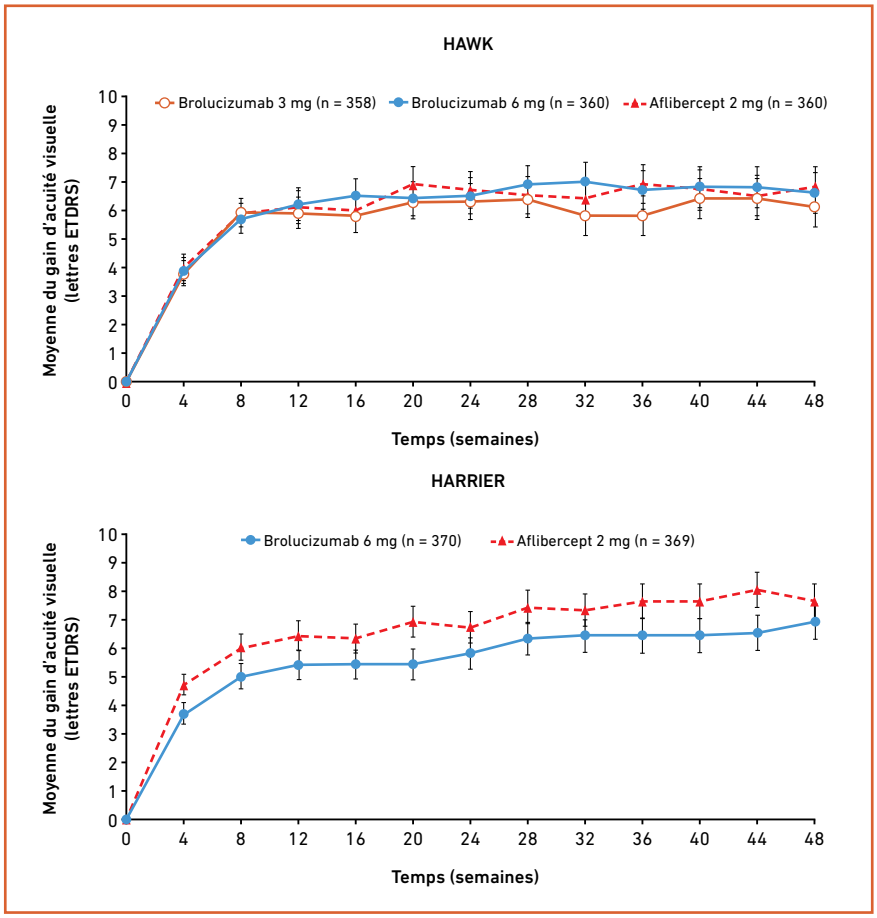


Fig. 10 : Résultat principal des études HAWK et HARRIER illustrant la non-infériorité du brolucizumab *vs* aflibercept pour le gain d'acuité visuelle à la semaine 48 (d'après [42]).

Molécule	Laboratoire	Stade de développement	Structure/mécanisme d'action
Brolucizumab	Novartis	Phase III achevée	Fragment d'anticorps anti-VEGF-A
Abicipar pegol	Allergan	Phase III achevée	DARPin antagoniste du VEGF-A
OPT-302	Ophthea	Phase IIb résultats attendus	Anti-VEGF-C et VEGF-D
Conbercept	Chengdu Kanghong Biotech	Phase III en cours	Anti-VEGFR1/2
KSI-301	Kodiak Sciences	Phase Ib en cours	Anti-VEGF biopolymère
X-82	Tyrogenex	Phase II achevée	Anti-VEGF-A/PDGFR par voie orale
Faricimab	Roche	Phase III en cours	Anticorps bispécifique Ang-2 et VEGF-A
Pazopanib	GlaxoSmithKline	Phase IIb achevée	Inhibiteur de protéine kinase des VEGF et PDGF
LHA510	Alcon	Phase II achevée	Anti-VEGF-A
PAN-90806	PanOptica	Phase I/II en cours	Inhibiteur de protéine kinase des VEGF-A et PDGF
Ranibizumab PDS	Genentech	Phase III en cours	Système à libération prolongée anti-VEGF-A
GB-102	GrayBug Vision	Phase IIb en démarrage	Nanoparticules encapsulant un inhibiteur de la protéine kinase des VEGF et PDGF
Hydrogel depot	Ocular Therapeutix	Phase I en cours	Libération prolongée d'un anti-VEGF-A
Durasert	pSivida	Préclinique	Inhibiteur de protéine kinase des VEGF-A et PDGF
ENV1305	Envisia Therapeutics	Préclinique	Libération prolongée d'un anti-VEGF-A
AVA-101	Adverum Biotechnologies	Phase IIa achevée	Thérapie génique
ADVM-022/ADVM-032	Adverum Biotechnologies	Phase I en cours	Thérapie génique
AAV2-sFLT01	Genzyme (Sanofi)	Phase I achevée	Thérapie génique
RGX-314	Regenxbio	Phase IIb à venir	Thérapie génique
Retinostat	Oxford Biomedica	Phase I achevée	Thérapie génique anti-endostatine et angiostatine

Tableau II : Principales molécules actuellement évaluées pour le traitement des formes exsudatives de la DMLA (d'après [43]).

de mieux comprendre la pathogénie des néovaisseaux de type 3 et des vasculopathies polypoïdales choroïdiennes. Enfin, les progrès thérapeutiques s'annoncent enfin avec des molécules permettant de diminuer les contraintes associées aux traitements anti-VEGF. C'est probablement surtout cet élément que retiendrons les patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D *et al.* Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data: consensus on neovascular age-related macular degeneration nomenclature study group. *Ophthalmology*, 2019 [Epub ahead of print].
2. D'Souza Y, Jones CJ, Bonshek R. Glycoproteins of drusen and drusen-like lesions. *J Mol Histol*, 2008;39:77-86.
3. Fernandez-Godino R, Pierce EA, Garland DL. Extracellular matrix alterations and deposit formation in AMD. *Adv Exp Med Biol*, 2016;854:53-58.
4. Ulshafer RJ, Allen CB, Nicolaissen B Jr *et al.* Scanning electron microscopy of human drusen. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1987;28:683-689.
5. Holz FG, Pauleikhoff D, Klein R *et al.* Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. *Am J Ophthalmol*, 2004;137:504-510.
6. Ishibashi T, Patterson R, Ohnishi Y *et al.* Formation of drusen in the human eye. *Am J Ophthalmol*, 1986;101:342-353.
7. Spraul CW, Lang GE, Grossniklaus HE *et al.* Histologic and morphometric analysis of the choroid, Bruch's membrane, and retinal pigment epithelium in postmortem eyes with age-related macular degeneration and histologic examination of surgically excised choroidal neovascular membranes. *Surv Ophthalmol*, 1999;44:S10-S32.
8. Thompson RB, Reffatto V, Bundy JG *et al.* Identification of hydroxyapatite spherules provides new insight into subretinal pigment epithelial deposit formation in the aging eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015;112:1565-1570.
9. Pilgrim MG, Lengyel I, Lanzirotti A *et al.* Subretinal pigment epithelial deposition of drusen components including hydroxyapatite in a primary cell culture model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:708-719.
10. Boskey AL, Posner AS. Extraction of a calcium-phospholipid-phosphate complex from bone. *Calcif Tissue Res*, 1976;19:273-283.
11. Yoo TK, Kim SH, Kwak J *et al.* Association between osteoporosis and age-related macular degeneration: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:AMD132-AMD142.
12. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M *et al.* Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 alpha, 25(OH)(2) vitamin D(3): genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011;25:543-559.

L'Année ophtalmologique

13. Annweiler C, Drouet M, Duval GT *et al.* Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 2016;88:101-112.
14. Merle B, Silver R, Rosner B *et al.* Associations between vitamin d intake and progression to incident advanced age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:4569-4578.
15. Parekh N, Chappell RJ, Millen AE *et al.* Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch Ophthalmol*, 2007;125:661-669.
16. Reynolds R, Rosner B, Seddon JM. Dietary omega-3 fatty acids, other fat intake, genetic susceptibility, and progression to incident geographic atrophy. *Ophthalmology*, 2013;120:1020-1028.
17. Gass JD, Jallow S, Davis B. Adult vitelliform macular detachment occurring in patients with basal laminar drusen. *Am J Ophthalmol*, 1985;99:445-459.
18. Friedman D, Parker JS, Kimble JA *et al.* Quantification of fluorescein-stained drusen associated with age-related macular degeneration. *Retina*, 2012;32:19-24.
19. Pauleikhoff D, Zuels S, Sheraidah GS *et al.* Correlation between biochemical composition and fluorescein binding of deposits in Bruch's membrane. *Ophthalmology*, 1992;99:1548-1553.
20. Russell SR, Mullins RF, Schneider BL *et al.* Location, substructure, and composition of basal laminar drusen compared with drusen associated with aging and age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2000;129:205-214.
21. Sakurada Y, Parikh R, Gal-Or O *et al.* Cuticular drusen: risk of geographic atrophy and macular neovascularization. *Retina*, 2020;40:257-265.
22. Hartnett ME, Weiter JJ, Staurenghi G *et al.* Deep retinal vascular anomalous complexes in advanced age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1996;103:2042-2053.
23. Monson DM, Smith JR, Klein ML *et al.* Clinicopathologic correlation of retinal angiomatous proliferation. *Arch Ophthalmol*, 2008;126:1664-1668.
24. Sacconi R, Sarraf D, Garrity S *et al.* Nascent type 3 neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*, 2018;2:1097-1106.
25. Spaide RF. New proposal for the pathophysiology of type 3 neovascularization as based on multimodal imaging findings. *Retina*, 2019;39:1451-1464.
26. Bo Q, Yan Q, Shen M *et al.* Appearance of polypoidal lesions in patients with polypoidal choroidal vasculopathy using *swept-source* optical coherence tomographic angiography. *JAMA Ophthalmol*, 2019;137:642-650.
27. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF *et al.* Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina*, 1990;10:1-8.
28. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF *et al.* Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). 1990. *Retina*, 2012;32:1-8.
29. Bindewald A, Schmitz-Valckenberg S, Jorzik JJ *et al.* Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2005;89:874-878.
30. Einbock W, Moessner A, Schnurrbusch UE *et al.* Changes in fundus autofluorescence in patients with age-related maculopathy. Correlation to visual function: a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005;243:300-305.
31. 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.
32. Shen LL, Liu F, Nardini HG *et al.* Reclassification of fundus autofluorescence patterns surrounding geographic atrophy based on progression rate: a systematic review and meta-analysis. *Retina*, 2019;39:1829-1839.
33. Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB *et al.* The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2018;125:369-390.
34. Martin DF, Maguire MG, Fine SL *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*, 2012;119:1388-1398.
35. Grunwald JE, Daniel E, Huang J *et al.* Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 2014;121:150-161.
36. 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.
37. Sadda SR, Tuomi LL, Ding B *et al.* Macular atrophy in the HARBOR Study for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2018;125:878-886.
38. Holz FG, Sadda SR, Staurenghi G *et al.* Imaging protocols in clinical studies in advanced age-related macular degeneration: recommendations from classification of atrophy consensus meetings. *Ophthalmology*, 2017;124:464-478.
39. 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.
40. Takasago Y, Shiragami C, Kobayashi M *et al.* Macular atrophy findings by optical coherence tomography angiography compared with fundus autofluorescence in treated exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2019;39:296-302.
41. Gune S, Abdelfattah NS, Karamat A *et al.* Spectral-domain OCT-based prevalence and progression of macular atrophy in the HARBOR Study for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2019 [Epub ahead of print].
42. Dugel PU, Koh A, Ogura Y *et al.* HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology,* 2020;127:72-84.
43. Al-Khersan H, Hussain RM, Ciulla TA *et al.* Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother*, 2019;20:1879-1891.

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

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans les pathologies cornéennes ?

P. FOURNIÉ
CHU TOULOUSE.

Greffes endothéliales

La greffe endothéliale est la technique de référence des traitements des dysfonctions et dystrophies endothéliales. Elle permet une récupération visuelle rapide, de meilleurs résultats réfractifs (moins d'astigmatisme induit, moins d'aberrations optiques) et diminue le risque de rejet de greffe.

1. DMEK *versus* DSAEK (*fig. 1*)

Une revue Cochrane de la littérature comparant DMEK (*Descemet membrane endothelial keratoplasty*) et DSAEK (*Descemet stripping automated endothelial keratoplasty*) a été publiée en 2018 [1]. Aucune étude randomisée n'était jusqu'alors publiée. Quatre études non randomisées (144 yeux de 72 patients) faisaient état du faible niveau de preuve de meilleure acuité visuelle après DMEK à 1 an, à mettre en parallèle avec un plus grand nombre de décollements descemétiques.

Une étude de 2019 compare 50 yeux de 38 patients randomisés entre DMEK et UT-DSAEK (*ultra-thin* DSAEK) [2]. L'indication principale était la dystrophie de Fuchs (dans 96 % des cas), l'âge moyen était de 68 ans. L'acuité visuelle était meilleure dans le groupe DMEK, de 1,8 ligne à 6 mois et de 1,4 ligne à 1 an. La densité endothéliale était identique dans les 2 groupes. Les décollements postopératoires du greffon ayant nécessité une reprise par injection d'une bulle d'air en chambre antérieure étaient supérieurs après DMEK (6 contre 1). L'étude concluait sur une meilleure acuité visuelle après DMEK sur ce délai de suivi.

Sur une cohorte de 393 patients opérés de DMEK suivis à 5 ans [3], le taux de survie du greffon était de 90 % avec une amélioration continue de l'acuité visuelle jusqu'au 36e mois, puis une stabilité jusqu'au 60e mois. La densité endothéliale a diminué de 37 % à 6 mois, 40 % à 1 an et 55 % à 5 ans. Un rejet de greffe est survenu dans 2,8 % des yeux, une décompensation primaire du greffon dans les suites immédiates de la greffe dans 0,2 % des cas et une décompensation à distance dans 2,8 % des cas. Une nouvelle greffe a été nécessaire dans 8,8 % des cas. Sur une période identique de suivi et 354 yeux opérés par UT-DSAEK (épaisseur < 100 µm), une étude faisait état d'une amélioration continue de l'acuité visuelle sur les 5 ans avec un taux de rejet de 6,9 % [4].

Une étude comparant DMEK et différentes épaisseurs de greffons DSAEK [5] rapporte une récupération plus rapide de l'acuité visuelle après DMEK et en

Fig. 1 : DMEK (*Descemet membrane endothelial keratoplasty*) avec apport de l'endothélium du greffon sur son support descemétique seul et DSAEK (*Descemet stripping automated endothelial keratoplasty*) sur support stromal, plus ou moins épais.

L'Année ophtalmologique

cas d'épaisseur fine de greffons DSAEK (< 49 µm), sans différence à terme (32 mois) de l'acuité visuelle ni différence d'aberrations optiques post-opératoires. Une récupération visuelle plus rapide était corrélée à une meilleure acuité visuelle préopératoire et à un greffon plus fin.

En résumé, la DMEK permet une récupération plus rapide de l'acuité visuelle, avec une amélioration pouvant s'étendre sur une période plus longue après DSAEK, un taux de rebullage supérieur après DMEK et un taux de rejet supérieur après DSAEK.

2. Descemetorhexis sans greffe

En raison de la pénurie relative en greffons cornéens et des toujours possibles complications (opératoires, décollement postopératoire du greffon et risque de rejet), des alternatives à la "greffe de cornée" sont à l'étude.

Le descemetorhexis seul s'adresse à la dystrophie endothéliale de Fuchs qui conserve un réservoir cellulaire endothélial périphérique. Les gouttes rencontrées dans cette dystrophie, correspondant à une excroissance de la membrane de Descemet (***fig. 2***), sont "toxiques" pour les cellules endothéliales qui, à leur contact, subissent un stress, une sénescence et une mort cellulaire accélérée (***fig. 3***) [6]. Cette technique a été décrite sous le terme de DWEK (*descemetorhexis without endothelial keratoplasty*) ou DSO (*Descemet stripping only*) [7]. Elle consiste à peler la Descemet pathologique centrale, sans effraction stromale, sur un diamètre de 4-4,5 mm, pour favoriser la migration cellulaire endothéliale sur une surface où les gouttes ont été retirées. La migration peut demander 1 à 6 mois. Cette technique ne s'adresse pas aux autres indications de kératopathies bulleuses que la dystrophie de Fuchs en raison de l'absence de contingent cellulaire endothélial périphérique "mobilisable".

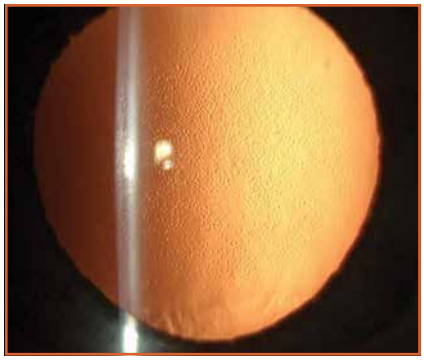


Fig. 2 : Dystrophie cornéenne endothéliale de Fuchs à un stade de *cornea guttata*, sans œdème, avec les gouttes visualisées en rétro-illumination rétinienne. Leur nombre, étendue en surface vers la périphérie et confluence sont variables et évolutifs.

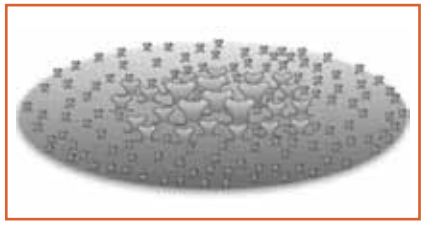


Fig. 3 : Représentation schématique des excroissances de la membrane de Descemet (gouttes) dans la dystrophie de Fuchs (d'après Kocaba *et al.* [6]).

Le risque d'astigmatisme cornéen et surtout de retard de résorption œdémateuse avec fibrose profonde peut cependant donner un résultat imprévisible et parfois décevant [8]. Il n'existe à ce jour pas d'étude comparative randomisée avec les techniques de greffes endothéliales. La sélection des "bons candidats" reste à affiner. L'ajout d'un inhibiteur de rho-kinase pourrait améliorer ces résultats [7]. Sur 18 patients traités par DSO avec ou sans instillation postopératoire d'un collyre inhibiteur de rho-kinase, les cornées des patients s'éclaircissaient plus rapidement (4,6 contre 6,5 semaines) dans le groupe traité, avec surtout une densité cellulaire endothéliale supérieure dans les suites opératoires [9].

3. Thérapie cellulaire endothéliale

Deux essais cliniques humains, au Japon et à Singapour, testent actuellement l'injection en chambre antérieure de cellules endothéliales cultivées en provenance d'un donneur. Les patients sont positionnés dans les suites opératoires en décubitus ventral pendant 3-4 h afin de faciliter l'adhésion des cellules à la face postérieure de la cornée. Les résultats préliminaires publiés par l'équipe japonaise sur 11 patients font état, à 24 semaines, d'une diminution de l'œdème cornéen dans 10 cas (pachymétrie de 489 à 640 µm) et d'une augmentation de la densité cellulaire endothéliale dans les 11 cas (de 947 à 2 833 cellules/mm^2). 9 patients sur les 11 ont gagné 2 lignes ou plus d'acuité visuelle [10]. Les résultats rapportés à 4 ans lors de l'*American Academy* sont encourageants avec, sur 11 patients opérés entre 2013 et 2014, une densité cellulaire endothéliale à 6 mois, 1 an, 2 ans et 4 ans de respectivement 1 924 ± 577, 1 848 ± 491, 1 534 ± 479 et 1 366 ± 617 cellules/mm^2.

Cicatrisation cornéenne

Cette rubrique marque cette année un recul avec une diminution des moyens thérapeutiques à notre disposition.

Le Cacicol (polycarboxyméthylglucose), préconisé pour favoriser la cicatrisation des lésions de cornée chroniques, est retiré du marché français pour "raisons industrielles et réglementaires". Le produit fait les frais de la zone frontière floue entre dispositif médical et médicament. Cela interpelle sur la difficulté de conduire un essai thérapeutique à haut niveau de preuve, qui plus est dans une maladie rare comme l'est la kératopathie neurotrophique. Ces essais longs et coûteux sont difficiles à mener et, même s'ils le sont, peuvent ne pas conduire à l'entrée d'un produit sur le marché.

L'Oxervate (cénégermine), collyre au facteur de croissance neuronale (NGF pour *nerve growth factor*), en est un autre exemple. Après une phase de recherche et développement, ainsi que des essais comparatifs multicentriques européens

longs, le NGF collyre ne sera pas distribué dans plusieurs pays européens, dont la France, pour des raisons de choix stratégiques de positionnement à l'international. En France, ce produit ne dispose toujours que d'une autorisation transitoire d'utilisation nominale en procédure exceptionnelle en cas d'échec des alternatives disponibles, en raison de l'absence d'accords sur le prix du traitement de 8 semaines et sur son remboursement. Ce collyre a par contre été récemment approuvé aux États-Unis par la *Food and Drug Administration* (FDA) à la suite des résultats d'une étude nord-américaine récemment publiée [11] et "calquée" sur l'étude européenne REPARO précédemment publiée [12, 13].

Les résultats rapportés sur 48 patients randomisés (collyre NGF *versus* groupe contrôle pour lequel était instillé l'excipient sans le principe actif) confirment ceux de l'étude européenne. Après 8 semaines de traitement, la taille de l'ulcère était inférieure à 0,5 mm chez 69,6 % des patients traités contre 29,2 % des témoins. L'ulcère était complètement cicatrisé dans 65,2 % des cas contre 16,7 % des témoins. De façon intéressante, même si le seuil de significativité n'était pas atteint sur cette cohorte et durée de suivi, la sensibilité cornéenne semblait améliorée sur la mesure à l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet, avec une amélioration également des valeurs du test de Schirmer. Le collyre NGF, en plus d'agir sur la cicatrisation épithéliale, pourrait avoir un rôle de restauration de la sensibilité cornéenne et du réflexe lacrymal avec des effets possibles sur les sécheresses oculaires sévères qui commencent à être explorés [14].

Kératocône

1. *Cross-linking* cornéen

>>> *Cross-linking epi-on*

Dans le kératocône, le *cross-linking* cornéen a pour objet d'arrêter la progression de la déformation. Une avancée dans les techniques *epi-on*, conservant l'épithélium, est attendue. Ces techniques présentent l'avantage d'être moins à risque cicatriciel et infectieux et moins douloureuses que les techniques traditionnelles *epi-off* avec débridement épithélial. Le principe repose sur le couple riboflavine (vitamine B2) et UVA. Un troisième acteur, l'oxygène, indispensable à la réaction de *cross-linking*, pourrait potentialiser son effet. Des lunettes diffusant l'oxygène (Boost Goggles, Avedro, États-Unis) sont utilisées et reliées à une source d'oxygène humidifié afin de créer une atmosphère riche en oxygène à la surface de la cornée (***fig. 4***). Le débit de la source d'oxygène est réglé pour obtenir une concentration ≥ 90 % dans les lunettes. Cette concentration est mesurée par une sonde de mesure d'oxygène.

La ligne de démarcation observée en OCT de segment antérieur et corrélée à la profondeur du traitement semble plus proche de celle obtenue après *cross-linking epi-off* traditionnel aux alentours de 350 µm, par rapport à une profondeur moins importante pour les autres techniques *epi-on* aux alentours de 100 µm (***fig. 5***, en cours de publication). Les résultats préliminaires à 6 mois semblent très prometteurs avec une diminution observée de la kératométrie maximale dans la plupart des cas, à confirmer sur le plus long terme (***fig. 6***, en cours de publication).

>>> *Cross-linking* combiné à une PKR guidée par la topographie

Kanellopoulos a publié les résultats à 10 ans sur 144 yeux de patients opérés pour kératocône évolutif par

Fig. 4 : Lunettes de diffusion d'oxygène Boost Goggles (Avedro, États-Unis).

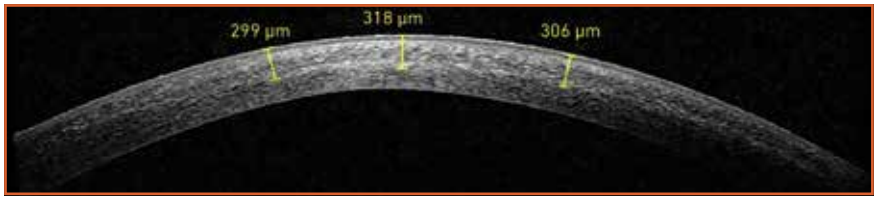


Fig. 5 : Ligne de démarcation profonde en OCT de segment antérieur observée après procédure *epi-on* avec supplémentation en oxygène.

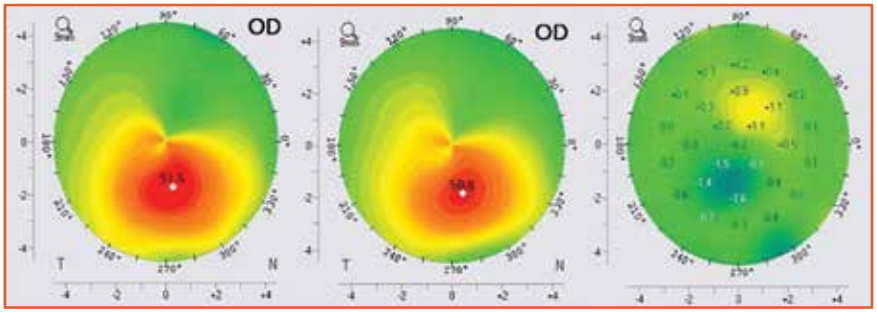


Fig. 6 : Évolution du Kmax en cartes tomographiques à 6 mois du traitement. **À gauche**, carte de courbure axiale préopératoire. **Au centre**, carte de courbure axiale à 6 mois. **À droite**, carte différentielle de courbure axiale : ΔKmax = –1,5 D.

L'Année ophtalmologique

cross-linking couplé à une photokératectomie réfractive (PKR) topoguidée, selon la procédure diffusée sous le nom *Athens Protocol* [15]. L'acuité visuelle corrigée décimale moyenne s'améliorait de 0,59 ± 0,21 à 0,80 ± 0,17 à 1 an et restait stable à 0,81 ± 0,19 à 10 ans. L'épaisseur cornéenne moyenne diminuait dans les suites opératoires de 468,74 ± 35,05 µm à 391,14 ± 40,07 µm en raison de la photoablation, puis restait stable à 10 ans à 395,42 ± 32,21 µm. La kératométrie maximale moyenne passait de 50,57 ± 2,80 D en préopératoire à 45,87 ± 2,70 D et 44,00 ± 3,22 D respectivement à 1 et 10 ans. Il rapporte 94,4 % de stabilité cornéenne et 3,5 % de surcorrection évolutive avec *shift* hypermétropique. Ces résultats sur le long terme étaient attendus pour attester de la stabilité de ces techniques photoablatives soustractives sur kératocône, même si une confirmation par d'autres équipes est nécessaire.

Il rapporte également des résultats à 4 ans de cette technique dans des indications de kératocône évolutif pédiatrique (39 yeux ; âge moyen 16 ± 1 ans ; de 10 à 18 ans) [16]. La kératométrie maximale moyenne diminuait, passant de 49,32 ± 5,05 D en préopératoire à 46,82 ± 4,15 D à 1 an et restait stable à 4 ans à 46,28 ± 4,87 D.

>>> *Cross-linking* et infections cornéennes

En marge du kératocône, dans les infections cornéennes résistantes, une méta-analyse publiée en 2019 [17] fait état d'une cicatrisation cornéenne accélérée en cas de *cross-linking* sur une analyse portant sur 435 patients de 46 études, mais sans amélioration de l'acuité visuelle finale. Le niveau de preuve est cependant faible par manque d'études comparatives randomisées.

2. Pachymétrie sélective

Les OCT de segment antérieur apportent des informations importantes sur l'aspect morphologique cornéen, parfois très variable selon les kératocônes (***fig. 7***). La technologie OCT permet également de réaliser des cartes pachymétriques totales et épithéliales qui permettent de mettre en évidence un amincissement épithélial en regard de l'apex du kératocône. Ce remodelage épithélial a pour but d'essayer de lisser la surface optique cornéenne pour la maintenir régulière le plus longtemps possible, masquant ainsi potentiellement un bombement stromal sous-jacent débutant. L'intérêt possible est diagnostique dans des formes débutantes de kératocône sur des cartes topographiques suspectes (***fig. 8***).

Une publication rapporte les résultats de *mapping* pachymétrique à l'aide d'un prototype PS-OCT (*polarization-sensitive* OCT) (***fig. 9***) [18]. Cet OCT

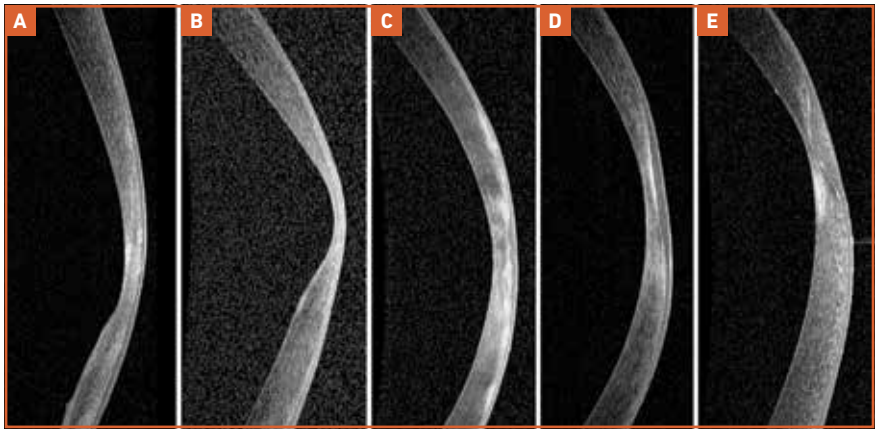


Fig. 7: Coupes cornéennes OCT de kératocône avec amincissement stromal (**A** et **B**), remaniements de la couche de Bowman avec irrégularités et ruptures sous forme d'hyperréflectivité (**C**), amincissement stromal majeur focalisé avec bouchon hyperplasique épithélial (**D** et **E**).

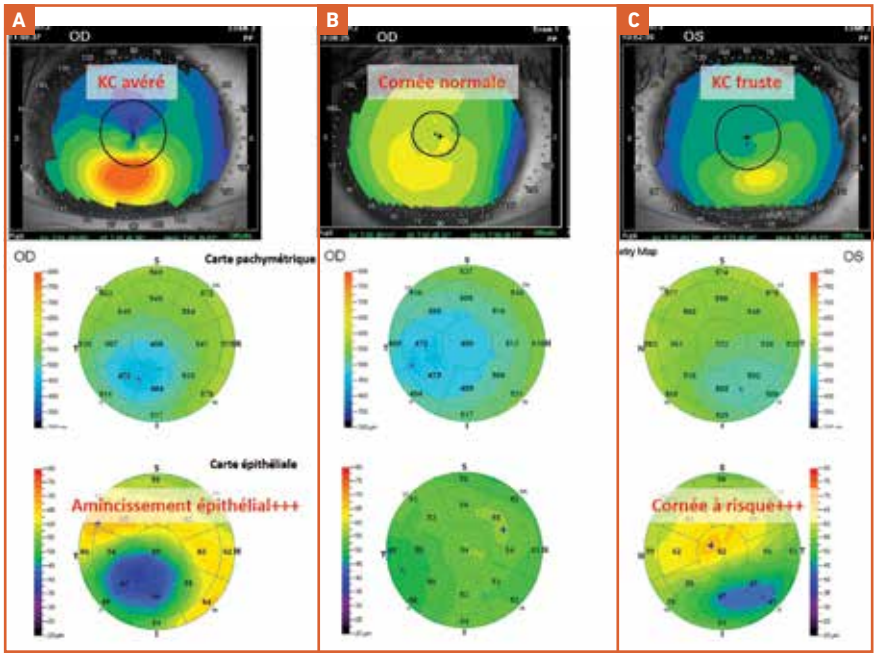


Fig. 8 : Concordance dans un kératocône (KC, **A**) entre l'ectasie topographique, l'amincissement cornéen total et épithélial. L'intérêt pour le dépistage est surtout dans les formes suspectes ou frustes avec une pachymétrie épithéliale homogène en cas de cornée normale (**B**) et amincie en cas de kératocône débutant (**C**).

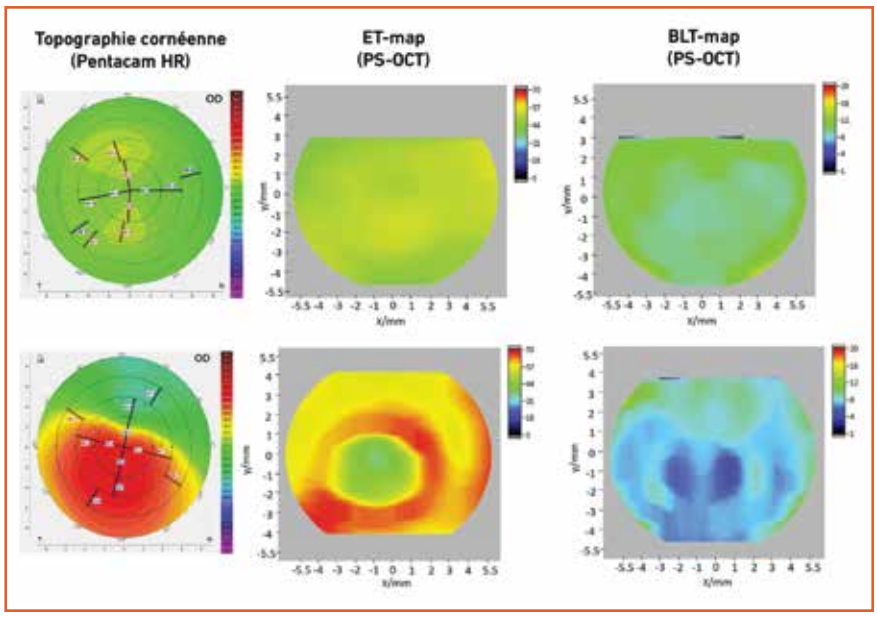


Fig. 9 : Amincissement épithélial avec image "en donut" sur la pachymétrie épithéliale (*ET-map*) en cas de kératocône (**en bas**). L'image en donut est bien vue en raison de la carte épithéliale sur 11 mm par rapport aux cartes "classiques" des OCT actuels sur 7 ou 9 mm. Cette image correspond à un amincissement épithélial au sommet du kératocône entouré par un épaississement adjacent. La carte pachymétrique de la couche de Bowman (*BLT-map*) est très irrégulière et "mitée" en cas de kératocône. Dans une cornée normale (**en haut**), les 2 cartes pachymétriques épithéliale et de la couche de Bowman sont régulières, homogènes (d'après Pircher *et al.* [18]).

en face permet d'individualiser sur un diamètre large de 11 mm une carte épithéliale et surtout de la couche de Bowman. L'intérêt réside dans le grand diamètre, permettant de mieux analyser les variations d'épaisseur de la couche épithéliale avec une image "en donut" plus apparente (***fig. 9*** *versus* ***fig. 8A***) et surtout d'analyser les irrégularités de la couche de Bowman (***fig. 7C et 9***). Il s'agit des premières images de couche de Bowman avec un potentiel diagnostique à confirmer dans le dépistage d'une déformation cornéenne débutante, voire en thérapeutique pour possiblement guider des photoablations sur une topographie de la couche de Bowman plutôt que sur la surface épithéliale.

3. Hydrops cornéen

L'équipe de Melles remet en cause la physiopathogénie de l'hydrops cornéen dans le kératocône [19]. L'hydrops étant classiquement considéré comme une rupture de la membrane de Descemet, la publication s'appuie sur 2 observations chirurgicales : l'absence d'hydrops en cas de DMEK chez des patients présentant une dystrophie de Fuchs et un kératocône, et la présence d'un hydrops en cas de perforation cornéenne postérieure lors de la réalisation d'une greffe de couche de Bowman chez des patients avec un kératocône. 16 yeux opérés de DMEK dans un contexte de kératocône associé à une dystrophie de Fuchs n'ont pas présenté d'hydrops après pelage descemétique, alors même que 25 % ont présenté un décollement descemétique postopératoire partiel ou complet. Inversement, 5 cornées avec une perforation peropératoire des couches profondes lors de la dissection manuelle d'une poche stromale profonde pour greffe de couche de Bowman ont présenté un hydrops. Cette publication suggère l'importance d'une rupture du stroma postérieur, possiblement de la couche de Dua, pour qu'un hydrops se constitue (***fig. 10***). Cela corrobore la résorption rapide de l'œdème cornéen après sutures compressives du stroma cornéen profond en cas d'hydrops [20].

Dans cette indication également, une mini-DMEK de 5 mm a été rapportée comme étant efficace pour résorber l'œdème cornéen dans 3 hydrops en phase aiguë à 1, 2 et 13 jours après la survenue de l'hydrops [21]. La technique chirurgicale nécessite par contre le positionnement du greffon sous OCT peropératoire en raison du manque de transparence cornéenne. L'hydrops n'a pas récidivé malgré un décollement partiel du greffon dans 2 cas. Est discuté en revanche le rôle de la DMEK ou du tamponnement par le gaz expansif laissé en place à la fin de l'intervention et qui a aussi montré un effet de tamponnement qui peut être efficace seul en cas d'hydrops.

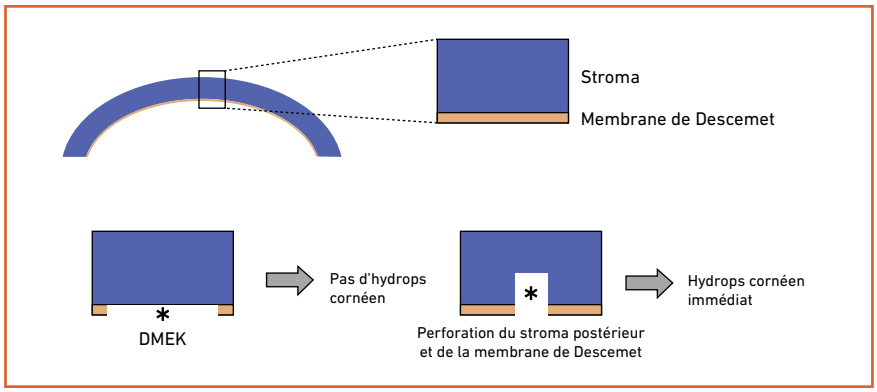


Fig. 10 : Théorie de la nécessité d'une rupture des couches stromales profondes pour la constitution d'un hydrops (d'après Parker *et al.* [19]).

L'Année ophtalmologique

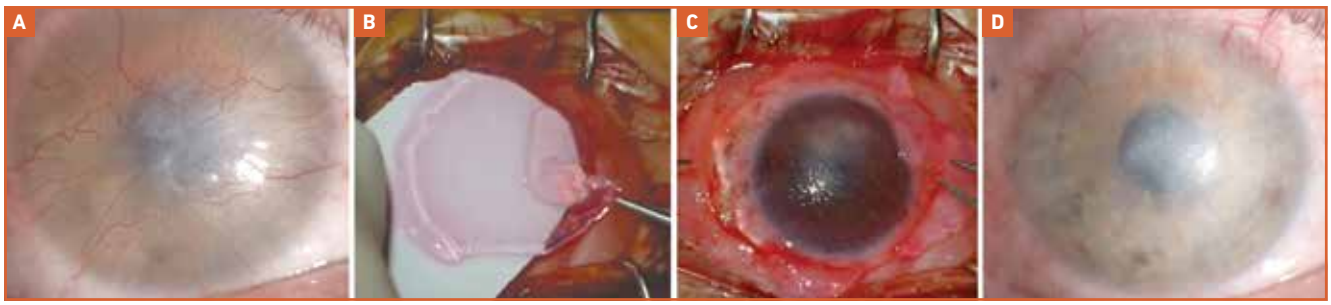


Fig. 11 : CLET (*cultivated limbal epithelial transplant*) dans un contexte de brûlure caustique unilatérale (**A**) avec greffe de cellules souches limbiques cultivées *ex vivo* et transplantées sur un support biologique résorbable (**B** et **C**). Après 6 mois (**D**) et résorption de la néovascularisation cornéenne superficielle, l'œil peut bénéficier d'une greffe de cornée.

Fig. 12 : SLET (*simple limbal epithelial transplantation*) après brûlure caustique unilatérale (**A**). Le prélèvement de limbe de petite taille prélevé sur l'œil sain est coupé en petits fragments collés sur une membrane amniotique (**B**). Résultat à 6 mois (**C**) avant greffe de cornée pour persistance d'une cicatrice stromale profonde.

Déficit en cellules souches limbiques

Lorsque l'atteinte est unilatérale, 3 techniques de greffe de cellules souches limbiques autologues peuvent être utilisées. L'autogreffe de limbe (CLAU pour *conjunctival-limbal autograft*) est consommatrice en tissu limbique. Deux procédures sont "plus économes" en limbe : la greffe de cellules souches limbiques autologues cultivées (CLET pour *cultivated limbal epithelial transplant*) (***fig. 11***) et la SLET (*simple limbal epithelial transplantation*) (***fig. 12***). Une méta-analyse de la littérature rapporte, à partir de 1 023 yeux issus de 22 articles, un taux de succès de 81 % après CLAU, 61,4 % après CLET et 78 % après SLET [22].

Une allogreffe de cellules souches limbiques alloSLET a été proposée à un stade précoce après brûlure caustique, pour limiter les complications d'un retard prolongé de cicatrisation épithéliale en cas d'atteinte unilatérale et pour préserver l'œil sain en prévision d'une possible réhabilitation future, voire en cas de brûlure bilatérale [23]. La durée moyenne de cicatrisation épithéliale était de 22,5 ± 9,14 jours avec cicatrisation complète dans 94,11 % des cas (17 yeux sur 18). 7 yeux ont présenté un échec progressif de l'allogreffe et 5 ont eu une autogreffe secondaire.

Une mini-SLET a également été décrite dans la chirurgie du ptérygion dans une étude comparative randomisée de 82 yeux, avec un taux de récidive (élevé) de 9,5 % après autogreffe conjonctivale maintenue par une colle de fibrine contre 2,5 % après mini-SLET [24].

BIBLIOGRAPHIE

1. Stuart AJ, Romano V, Virgili G *et al.* Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK) versus Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) for corneal endothelial failure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018;6:CD012097.
2. Chamberlain W, Lin CC, Austin A *et al.* Descemet endothelial thickness comparison trial: a randomized trial comparing ultrathin Descemet stripping automated endothelial keratoplasty with Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*, 2019;126:19-26.
3. Birbal RS, Ni Dhubhghaill S, Bourgonje VJA *et al.* Five-year graft survival and clinical outcomes of 500 consecutive cases after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*, 2020;39:290-297.
4. Madi S, Leon P, Nahum Y *et al.* Five-year outcomes of ultrathin Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea*, 2019;38:1192-1197.
5. Tourabaly M, Chetrit Y, Provost J *et al.* Influence of graft thickness and regularity on vision recovery after endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol*, 2019 [Epub ahead of print].
6. Kocaba V, Katikireddy KR, Gipson I *et al.* Association of the gutta-induced microenvironment with corneal endothelial cell behavior and demise in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:886-892.
7. Garcerant D, Hirnschall N, Toalster N *et al.* Descemet's stripping without endothelial keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol*, 2019;30:275-285.
8. Davies E, Pineda R 2nd. corneal tomography changes and refractive outcomes after Descemet stripping without endothelial keratoplasty. *Cornea*, 2019;38:817-819.
9. Macsai MS, Shiloach M. Use of topical Rho Kinase Inhibitors in the treatment of Fuchs dystrophy after Descemet stripping only. *Cornea*, 2019;38:529-534.
10. 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.

11. Pflugfelder SC, Massaro-Giordano M, Perez VL *et al.* Topical recombinant human nerve growth factor (cenegermin) for neurotrophic keratopathy: a multicenter randomized vehicle-controlled pivotal trial. *Ophthalmology*, 2020;127:14-26.
12. 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.
13. 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.
14. Sacchetti M, Lambiase A, Schmidl D *et al.* Effect of recombinant human nerve growth factor eye drops in patients with dry eye: a phase IIa, open label, multiple-dose study. *Br J Ophthalmol*, 2020;104:127-135.
15. Kanellopoulos AJ. Ten-year outcomes of progressive keratoconus management with the Athens protocol (topography-guided partial-refraction PRK combined with CXL). *J Refract Surg*, 2019;35:478-483.
16. Kanellopoulos AJ, Vingopoulos F, Sideri AM. Long-term stability with the Athens protocol (topography-guided partial PRK combined with *cross-linking*) in pediatric patients with keratoconus. *Cornea*, 2019;38:1049-1057.
17. Ting DSJ, Henein C, Said DG *et al.* Photoactivated chromophore for infectious keratitis - Corneal cross-linking (PACK-CXL): A systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf,* 2019;17:624-634.
18. Pircher N, Beer F, Holzer S *et al.* Large field of view corneal epithelium and Bowman's layer thickness maps in keratoconic and healthy eyes. *Am J Ophthalmol*, 2020;209:168-177.
19. Parker JS, Birbal RS, van Dijk K *et al.* Are Descemet membrane ruptures the root cause of corneal hydrops in keratoconic eyes? *Am J Ophthalmol*, 2019;205:147-152.
20. Yahia Chérif H, Gueudry J, Afriat M *et al.* Efficacy and safety of pre-Descemet's membrane sutures for the management of acute corneal hydrops in keratoconus. *Br J Ophthalmol*, 2015;99:773-777.
21. Bachmann B, Händel A, Siebelmann S *et al.* Mini-Descemet membrane endothelial keratoplasty for the early treatment of acute corneal hydrops in keratoconus. *Cornea*, 2019;38:1043-1048.
22. Shanbhag SS, Nikpoor N, Rao Donthineni P *et al.* Autologous limbal stem cell transplantation: a systematic review of clinical outcomes with different surgical techniques. *Br J Ophthalmol*, 2020;104:247-253.
23. Iyer G, Srinivasan B, Agarwal S *et al.* Outcome of allo simple limbal epithelial transplantation (alloSLET) in the early stage of ocular chemical injury. *Br J Ophthalmol*, 2017;101:828-833.
24. Sati A, Banerjee S, Kumar P *et al.* Mini-simple limbal epithelial transplantation versus conjunctival autograft fixation with fibrin glue after pterygium excision: a randomized controlled trial. *Cornea*, 2019;38:1345-1350.

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

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

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

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

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

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

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

Bulletin d'abonnement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Ville/Code postal : .....

E-mail : .....

Règlement

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

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

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

Signature :

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en rétine (hors DMLA) ?

S. TICK[1, 2], S. MREJEN[1, 3], P. QUÉROMÈS[1], F. BOUSSION[1], L. PUYO[1], M. ATLAN[1], S. BERTIN[1], J.-A. SAHEL[1], G. CHOTARD[1], J. VILLARET[1], M. PAQUES[1]

[1] CHNO des Quinze-Vingts, PARIS,
[2] Centre Ophtalmologique Vincennes Vision, VINCENNES,
[3] Centre Imagerie Laser-CIL, PARIS.

Quoi de neuf en rétine ? Cette question que je me pose avec joie et enthousiasme en compagnie de mes collègues de l'hôpital des Quinze-Vingts tous les ans à la même période a un goût particulier, elle est teintée, assombrie peut-être même ces derniers jours. Il est l'heure d'envoyer cet article pour impression. Cependant, il m'est difficile de l'envoyer tel quel, tel que nous l'avions imaginé il y a quelques semaines. Avant "ça". Avant que nous soyons atteints collectivement et massivement par une autre nouveauté. Pas une première dans l'histoire mondiale mais dans la nôtre et celle de nos proches.

La nouveauté a pris le nom de Covid-19. La nouveauté a ensuite pris le nom de confinement. Ce mot que je pense n'avoir jamais prononcé avant le 16 mars 2020 et qui maintenant fait partie de ceux que je dis le plus. Je prononce plus souvent ce mot qu'OCT, angiographie, que DMLA, CRSC, mélanome ou décollement de rétine. Une pandémie. Une pandémie qui maintient un grand nombre d'entre vous et nous à domicile, qui nous a fait assister à un staff par visioconférence, à deux thèses de médecine cette fois-ci en présentiel car nous étions moins de 10, enfilant nos quatre toges noires et rouges avec un masque en se demandant si peut-être quelqu'un l'avait touché, cette robe, dans les deux dernières semaines…

Se désinfecter les mains et assister à une prestation de serment d'Hippocrate d'un interne d'hier, chef de clinique de demain qui, pour se faire, a retiré son masque chirurgical. Quelques minutes qui nous plongent dans ce serment d'Hippocrate que nous avons tous et toutes prononcé. Ce serment qui résonne dans ma tête au moment où j'écris ces quelques lignes, celui qui nous a fait dire que nous ferions tout pour soulager les souffrances, que nous apporterions notre aide à nos confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité ou encore que nous informerions les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Alors nous tous et toutes, nous avons d'abord tenté de comprendre, puis appris à nous organiser. Nous avons informé et écouté, offert notre aide à nos collègues réanimateurs, urgentistes, réappris à prendre des gardes, à mesurer des constantes, rassuré nos familles, aidé nos voisins, couru de pharmacie en pharmacie pour nous équiper du mieux que nous pouvions, protégé, assuré la continuité des soins, soulagé des souffrances et répondu au mieux aux inquiétudes, les nôtres et celles de nos patients.

Et puis, il y aura l'après, le demain. Celui que nous allons réapprendre à construire et à inventer. Gérer les risques, adapter nos prises en charge, téléconsulter, mettre durablement au service de l'humain l'intelligence artificielle – celle-là même que nous évoquions dans ces pages l'année dernière –, repenser l'écologie de nos pratiques, tenter de ne jamais mettre trop loin de nous ces quelques mots prononcés devant famille et amis face au buste d'Hippocrate, la main droite levée, il n'y a pas si longtemps que cela.

Revenons avec plaisir à la rétine et à nos sujets de prédilection : la chirurgie, l'imagerie, les pathologies chroniques telles que la CRSC et la cancérologie. Cet article est comme chaque année le fruit d'une riche collaboration et j'en remercie chaleureusement chacun des auteurs et autrices.

S. TICK

Traitement de la CRSC chronique : l'étude VICI a-t-elle changé la donne ?

S. MREJEN

La choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC) chronique est une pathologie non rare qui affecte significativement la fonction visuelle et la qualité de vie des patients, avec un taux de cécité légale évalué à environ 10 % à 10 ans [1]. Cette pathologie rétinienne est caractérisée par une grande hétérogénéité clinique et un manque de consensus, aussi bien au niveau de la nomenclature diagnostique que de sa prise en charge thérapeutique.

Décrite pour la première fois en 2003, la photothérapie dynamique à la vertépor-

fine (PDT) à demi-fluence ou demi-dose, guidée par l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG), a longtemps été considérée comme le traitement de référence des formes chroniques de la CRSC, bien que ce traitement soit hors autorisation de mise sur le marché (AMM). Récemment, un traitement médical de la CRSC chronique par antiminéralocorticoïdes a été proposé par le Pr Béhar-Cohen et son équipe, avec des résultats encourageants dans de nombreuses études rétrospectives ou prospectives non contrôlées [2].

1. L'étude VICI

L'étude VICI, dont les résultats ont été publiés dans le *Lancet* en 2020, est un essai randomisé contrôlé en double aveugle multicentrique qui évalue l'éplérénone *versus* placebo dans le traitement de la CRSC chronique, dans 22 centres en Grande-Bretagne [3]. La CRSC chronique a été définie comme un décollement séreux rétinien (DSR) de durée supérieure à 4 mois et les patients inclus étaient naïfs de traitement. 57 patients ont été inclus dans le groupe traité par éplérénone et 57 dans le groupe traité par placebo. Le design de l'étude était tel qu'un "traitement habituel" pouvait aussi être proposé en complément du traitement médical par éplérénone ou placebo "selon le choix du médecin investigateur". L'objectif principal de l'étude était l'acuité visuelle à 12 mois et les objectifs secondaires étaient anatomiques : décollement séreux rétinien central, épaisseur rétinienne maculaire, épaisseur choroïdienne centrale.

Le taux de rétention des patients dans l'étude était excellent. Les résultats ont été négatifs pour l'objectif principal sur l'acuité visuelle ainsi que sur les objectifs secondaires anatomiques. Il n'y pas eu d'événement indésirable sévère dans le groupe éplérénone et 3 événements indésirables sévères non liés à l'étude ont été observés dans le groupe placebo, dont la survenue d'un infarctus du myocarde. L'éplérénone n'a pas démontré de supériorité *versus* placebo sur l'acuité visuelle à 1 an ou sur les paramètres anatomiques évalués. Cette étude conclut que les ophtalmologistes qui prescrivent l'éplérénone devraient arrêter de le prescrire dans la CRSC chronique [3].

Bien que le design de l'étude et le taux de rétention des patients inclus aient été excellents, cette étude présente quelques limites qui méritent d'être discutées. Le "traitement habituel" réalisé en complément du traitement médical évalué dans l'étude a été variable selon les centres inclus, avec un taux de PDT réalisé multiplié par 2 dans le groupe placebo *versus* groupe éplérénone (6 *vs* 3 PDT), ce qui a pu biaiser les résultats en faveur du groupe placebo. Par ailleurs, un patient dans le groupe placebo a bénéficié d'un traitement par laser micropulse infraliminaire.

Les patients avec néovascularisation choroïdienne secondaire devaient être exclus de l'étude. L'OCT-angiographie est l'examen de choix pour diagnostiquer les néovaisseaux choroïdiens secondaires dans la CRSC chronique et cet examen n'a pas été utilisé dans l'étude VICI. La méthode d'imagerie utilisée par angiographie avec colorant est moins sensible que l'OCT-angiographie pour détecter les néovaisseaux de la CRSC et il est possible que certains patients inclus aient présenté des néovaisseaux choroïdiens non détectés. Cela a pu biaiser les résultats de l'étude en défaveur de l'éplérénone car les signes exsudatifs d'origine néovasculaire ne sont pas censés répondre aux antiminéralocorticoïdes.

Enfin, le seul traitement évalué dans cette étude est l'éplérénone dont le pouvoir antiminéralocorticoïde est très inférieur à celui de la spironolactone.

Malgré les résultats négatifs de cette étude avec un niveau de preuve élevé et en raison des nombreuses limites discutées ci-dessus, il n'est pas complètement exclu que certains traitements antiminéralocorticoïdes gardent une place qui reste à définir chez certains patients dans le traitement de la CRSC chronique.

2. La photothérapie dynamique à la vertéporfine à demi-fluence ou demi-dose (*fig. 1 et 2*)

De nombreuses études ont évalué la PDT à demi-dose ou demi-fluence dans le traitement de la CRSC chronique avec de très bons résultats anatomiques et fonctionnels à moyen et long termes. Ces résultats varient beaucoup en fonction des études, de 60 à 96 % de réapplication complète du DSR à 1 an [2].

L'essai hollandais PLACE est une étude prospective randomisée multicentrique comparant la PDT demi-dose (89 patients) au laser micropulse infraliminaire (90 patients) dans la CRSC chronique [4]. À 8 mois, 67 % des patients traités par PDT demi-dose présentaient une résolution complète du DSR *versus* 29 % des patients traités par laser micropulse [4]. Dans cette étude, la CRSC chronique était définie sur des critères fonctionnels avec baisse d'acuité visuelle (BAV) ressentie depuis plus de 6 semaines. Les patients présentant des acuités visuelles très basses (< 1/10), ou une BAV ou un DSR évoluant depuis plus de 18 mois étaient exclus de cette étude.

La question de possibles effets secondaires au long court de la PDT a été posée, avec notamment le risque de favoriser la survenue de complications atrophiques ou néovasculaires, même plusieurs mois après la PDT [5]. L'évaluation de ce risque imputable à la PDT, même à fluence réduite, est difficile car ces complications atrophiques et néovasculaires émaillent aussi l'histoire naturelle spontanée au long cours de la CRSC chronique.

Les facteurs prédictifs de réponse positive à la PDT demi-fluence ou demi-dose sont : un âge plus jeune, une meilleur acuité visuelle initiale, donc un traitement plutôt plus précoce, ainsi qu'une épaisseur choroïdienne initiale plus élevée [6]. La PDT semble aussi réduire le risque de récidive d'épisodes de CRSC à

L'Année ophtalmologique

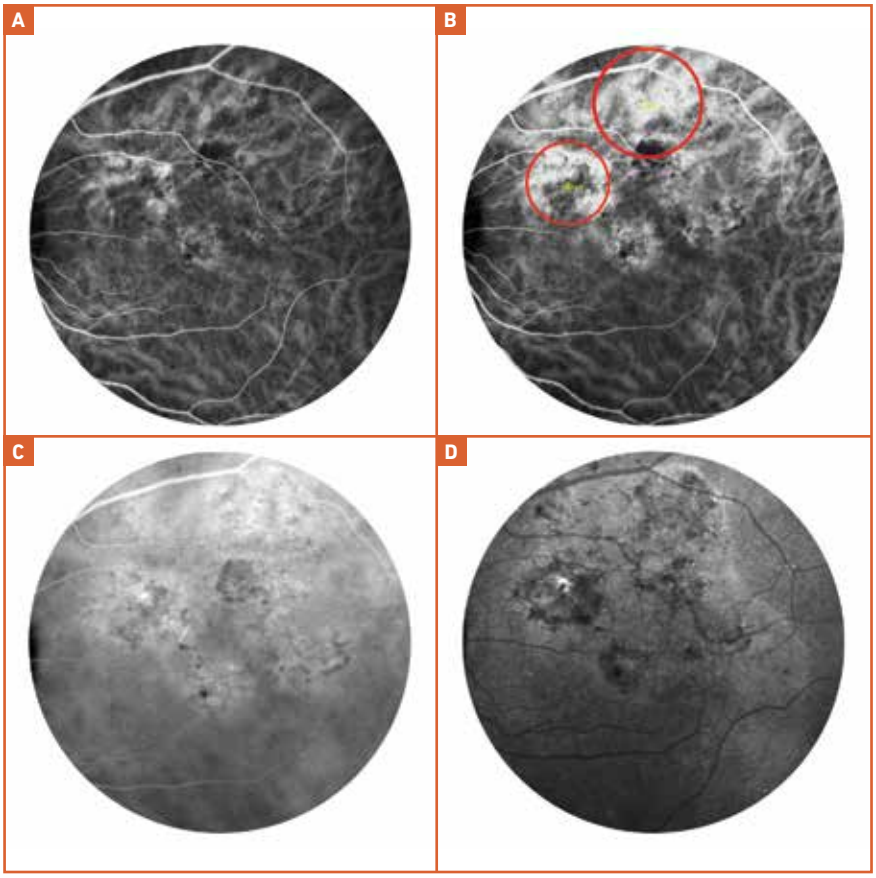


Fig. 1 : Bilan par angiographie ICG de l'œil gauche d'un patient de 56 ans présentant une CRSC chronique avec BAV unilatérale gauche à 7/10 depuis 4 mois. Les clichés d'angiographie ICG ont été réalisés à 17 secondes (**A**), 4 minutes (**B**), 7 minutes (**C**) puis 17 minutes (**D**). Les zones hyperfluorescentes d'hyperperméabilité choroïdienne vasculaires sont visualisées de façon optimale aux temps intermédiaires entre 4 (**B**) et 7 minutes (**C**) chez ce patient. Deux spots de PDT demi-fluence ont été réalisés sur deux zones hyperfluorescentes (**cercles rouges, B**).

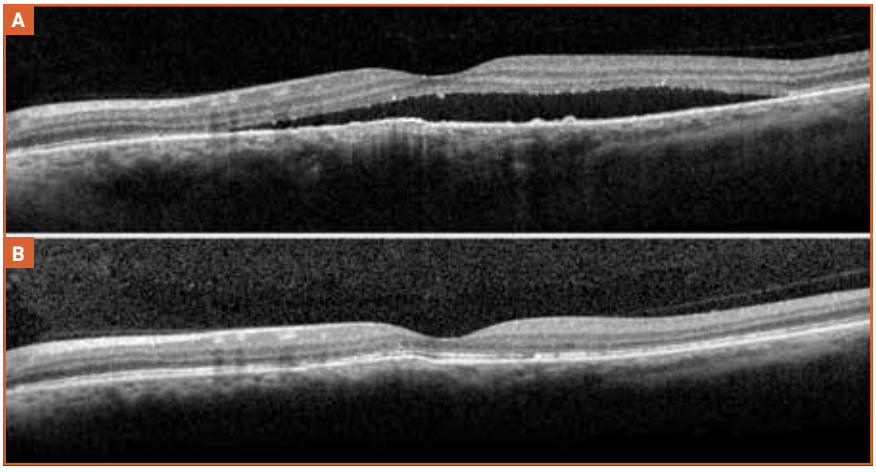


Fig. 2 : Le DSR central initial sur l'OCT-SD (**A**) est complètement résolu à 6 semaines après la PDT demi-fluence (**B**). Cette amélioration anatomique a permis une amélioration de l'acuité visuelle de 7 à 9/10 à 6 semaines, puis 10/10 à 3 mois post-PDT.

long terme, d'autant plus que l'épaisseur choroïdienne centrale aura été réduite après la PDT [7].

3. Conclusion

La publication récente dans le *Lancet* des résultats de l'étude VICI ne confirme pas l'efficacité des traitements médicaux par antiminéralocorticoïdes type éplérénone dans la CRSC chronique et suggère d'arrêter de prescrire ce médicament dans cette indication. Par ailleurs, de nombreuses études, y compris récentes, confirment l'efficacité anatomique et fonctionnelle de la PDT demi-fluence ou demi-dose dans la CRSC chronique avec un bon profil de tolérance à moyen terme. Enfin, la PDT demi-fluence semble diminuer la fréquence des récidives de la CRSC chronique. Pour toutes ces raisons, la PDT demi-fluence ou demi-dose guidée par l'angiographie ICG représente actuellement le traitement ayant le mieux démontré son efficacité et donc le traitement de choix dans la CRSC chronique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mrejen S, Balaratnasingam C, Kaden TR *et al.* Long-term visual outcomes and causes of vision loss in chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*, 2019;126:576-588.
2. Daruich A, Matet A, Dirani A *et al.* Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res*, 2015;48:82-118.
3. Lotery A, Sivaprasad S, O'Connell A *et al.* Eplerenone for chronic central serous chorioretinopathy in patients with active, previously untreated disease for more than 4 months (VICI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2020;395:294-303.
4. van Dijk EHC, Fauser S, Breukink MB *et al.* Half-dose photodynamic therapy versus high-density subthreshold micropulse laser treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy: the PLACE trial. *Ophthalmology*, 2018;125:1547-1555.

5. Tseng CC, Chen SN. Long-term efficacy of half-dose photodynamic therapy on chronic central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*, 2015;99:1070-1077.
6. Haga F, Maruko R, Sato C *et al*. Long-term prognostic factors of chronic central serous chorioretinopathy after half-dose photodynamic therapy: A 3-year follow-up study. *PLoS One*, 2017;12:e0181479.
7. Lai TY, Wong RL, Chan WM. Long-term outcome of half-dose verteporfin photodynamic therapy for the treatment of central serous chorioretinopathy (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2015;113:T8.

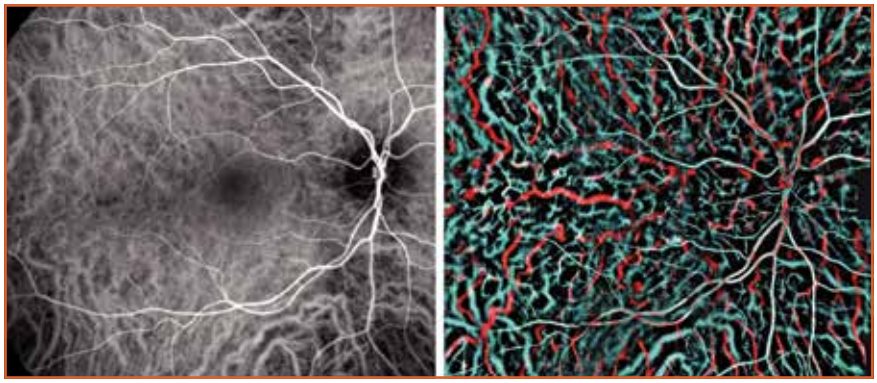


Fig. 3 : Angiographie au vert d'indocyanine (ICG, **à gauche**) et holographie Doppler laser proche infrarouge (**à droite**). Le Doppler révèle les réponses endoluminales du flux sanguin dans les vaisseaux rétiniens et choroïdiens de manière non invasive, avec un contraste élevé.

Imagerie non invasive du flux sanguin par holographie laser Doppler

L. PUYO, M. PAQUES, M. ATLAN

Un certain nombre de maladies oculaires et générales apparaissant avec l'âge peuvent affecter la circulation oculaire et provoquer des lésions microvasculaires potentiellement aveuglantes. La surveillance de la structure et du flux des vaisseaux oculaires est cruciale pour comprendre la physiopathologie de la perte de vision dans ces maladies et pour surveiller l'effet des thérapies. Les méthodes d'angiographie à base de colorants, qui ont longtemps été la référence pour l'exploration angiographique du fond de l'œil, ont été progressivement remplacées au cours de la dernière décennie par plusieurs méthodes d'imagerie non invasive du flux sanguin rétinien. Cependant, actuellement, aucune d'entre elles n'a atteint une robustesse acceptable pour la quantification systématique du débit sanguin, c'est encore plus vrai pour la choroïde.

L'holographie Doppler laser à haute vitesse par interférométrie en ligne à grande vitesse permet une imagerie non invasive du flux sanguin dans le proche infrarouge dans l'œil humain avec une résolution temporelle inégalée d'environ une milliseconde, ce qui est un avantage concurrentiel majeur par rapport

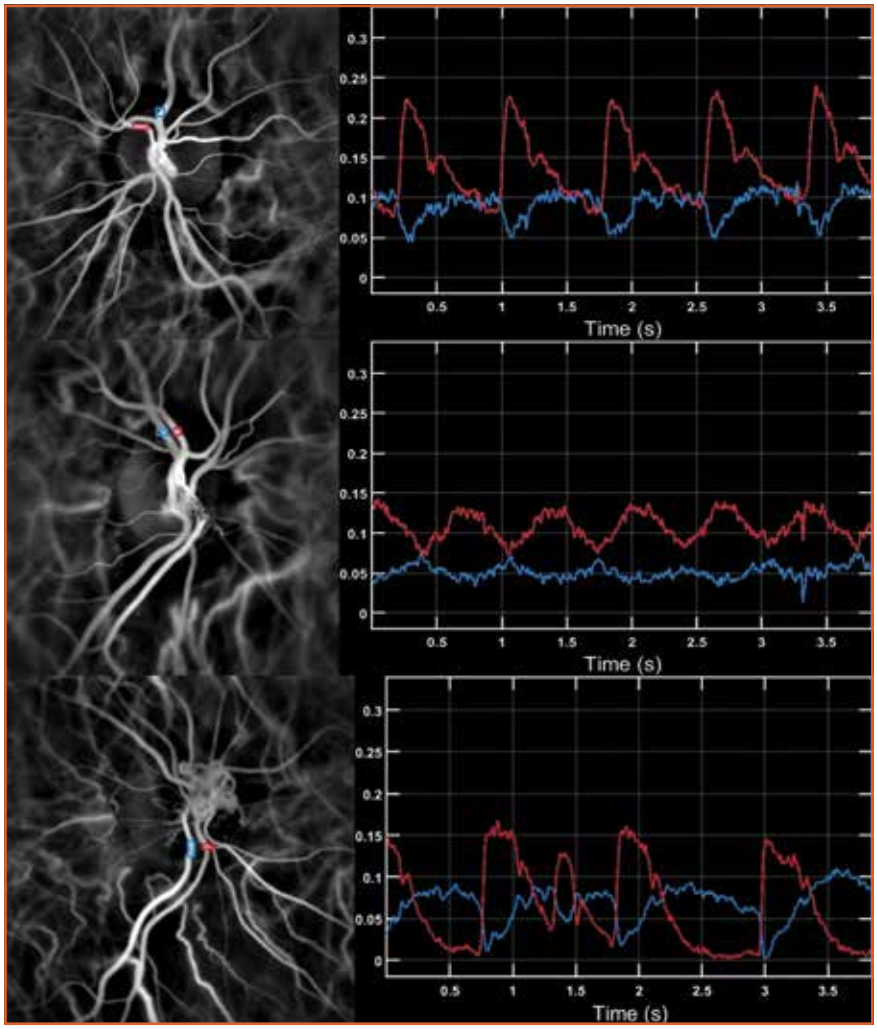


Fig. 4 : Images Doppler de puissance (**à gauche**) et variations temporelles du signal moyenné spatialement dans les artères et les veines rétiniennes (**à droite**), dans les régions d'intérêt délimitées **en rouge et bleu**, chez un volontaire sain (**en haut**), chez les patients atteints de la maladie de Takayasu (**au centre**) et en présence de battements cardiaques prématurés (**en bas**).

L'Année ophtalmologique

à l'angiographie au vert indocyanine. Dans la rétine, les artères et les veines peuvent être différenciées sur la base de leurs formes d'onde Doppler. Les artères et veines choroïdiennes peuvent être différenciées en calculant des images Doppler de basse et haute fréquence pour révéler des images de flux sanguin faible et élevé, respectivement [8-10] (***fig. 3***).

Les signaux Doppler locaux révèlent des ondes de pouls provenant des variations du flux systolique-diastolique, y compris l'onde dicrote dans les artères rétiniennes, les artères choroïdiennes et les artérioles péripapillaires. Les images Power Doppler du fond de l'œil révèlent des informations précieuses dans une variété de cas d'altération du débit sanguin. En particulier, les formes d'onde de pouls chez les patients atteints de la maladie de Takayasu et d'arythmie diffèrent considérablement de leurs homologues chez des volontaires sains (***fig. 4***).

BIBLIOGRAPHIE

8. Puyo L, Paques M, Fink M *et al.* In vivo laser Doppler holography of the human retina. *Biomed Opt Express*, 2018;9:4113-4129.
9. Puyo L, Paques M, Fink M *et al.* Choroidal vasculature imaging with laser Doppler holography. *Biomed Opt Express*, 2019;10:995-1012.
10. Puyo L, Paques M, Fink M *et al.* Waveform analysis of human retinal and choroidal blood flow with laser Doppler holography. *Biomed Opt Express*, 2019;10:4942-4963.

Nouvelle technique de chirurgie du trou maculaire réfractaire

P. QUÉROMÈS, S. BERTIN, F. BOUSSION, J.-A. SAHEL, M. PAQUES

Moins de 10 % des trous maculaires ne se referment pas après une vitrectomie [11-13]. Cette chirurgie standardisée se pratique, en général, par une vitrectomie 25 gauges (V3V 25G) complète avec pelage de la limitante interne et injection d'un tamponnement interne par gaz (SF6-C2F6-C3F8). Les trous maculaires de pleine épaisseur ont une récupération anatomique et fonctionnelle de moins bon pronostic quand il s'agit de trous maculaires anciens, avec des bords rétiniens atrophiques, de grande taille (> 400 µm) et/ou réfractaires (c'est-à-dire ayant déjà subi une ou plusieurs chirurgies par V3V 25G).

Plus récemment, Rizzo *et al.* [14] ont proposé l'utilisation de la membrane amniotique, déjà utilisée couramment en ophtalmologie pour ses capacités procicatrisantes et anti-inflammatoires dans les pathologies de surface conjonctivo-cornéenne, pour favoriser la fermeture de trous maculaires ou de déchirures rétiniennes. En plaçant la membrane amniotique fraîche dans l'espace sous-rétinien, ils obtenaient la fermeture du trou maculaire avec une bonne tolérance, mais au prix d'une altération de la rétine externe, la membrane amniotique restant piégée après la fermeture du trou.

Une nouvelle approche consiste à traiter le trou maculaire réfractaire en déposant la membrane amniotique lyophilisée (Visio Amtrix, Horus Pharma) à la surface de la rétine sur les couches internes de la rétine (***fig. 5 à 7***). La membrane amniotique est positionnée au niveau de la couche épithéliale vers le trou, comme un "pansement" recouvrant le trou maculaire. Cette technique a l'avantage de ne pas mettre la membrane amniotique sur l'épithélium pigmentaire dans

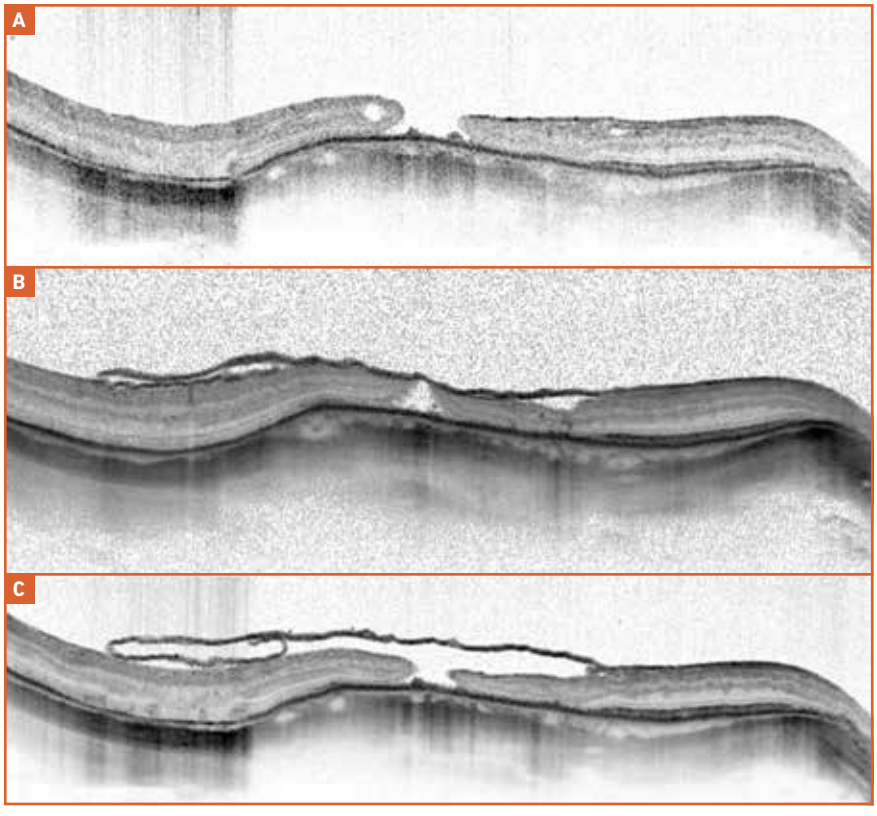


Fig. 5 : Coupes maculaires d'OCT, cas n° 1. **A :** en préopératoire, trou maculaire de pleine épaisseur de 407 µm avec présence de kystes intrarétiniens au niveau des bords. **B :** à 1 mois postopératoire, la membrane amniotique est à plat sur la macula. Les bords du trou commencent à se rapprocher progressivement. **C :** à 3 trois et 6 mois postopératoires, la taille du trou maculaire est réduite à 199 µm, avec disparition des kystes intrarétiniens. La membrane amniotique est toujours présente mais n'est plus en contact avec les bords du trou.

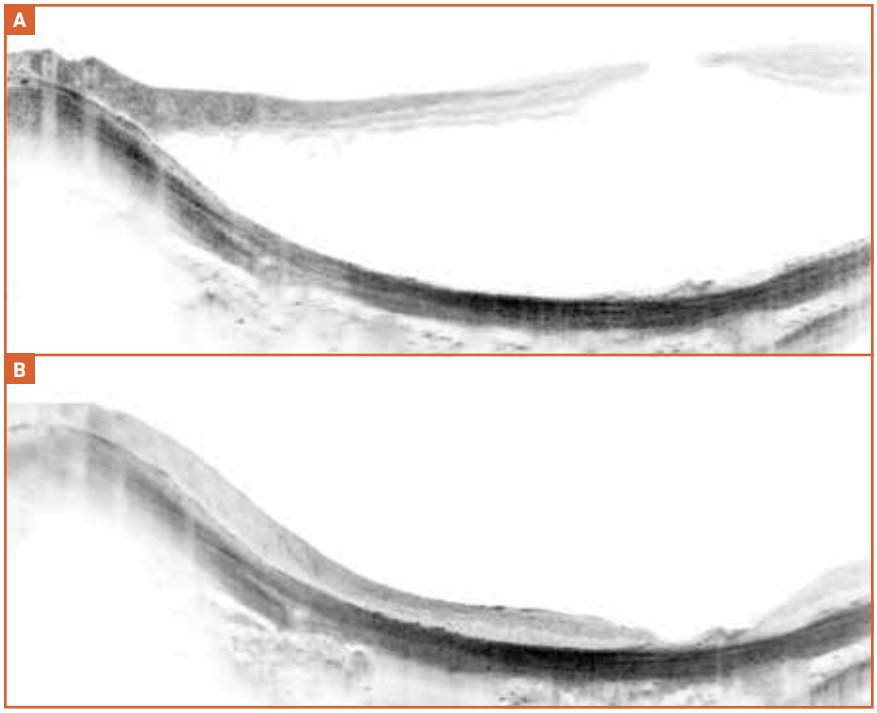


Fig. 6 : Coupes maculaires d'OCT, cas n° 2. **A :** en préopératoire, trou maculaire de 280 µm avec un large décollement du pôle postérieur. **B :** à 1 mois postopératoire, la membrane amniotique n'est plus visible sur la macula. La rétine est complètement réappliquée et le trou fermé.

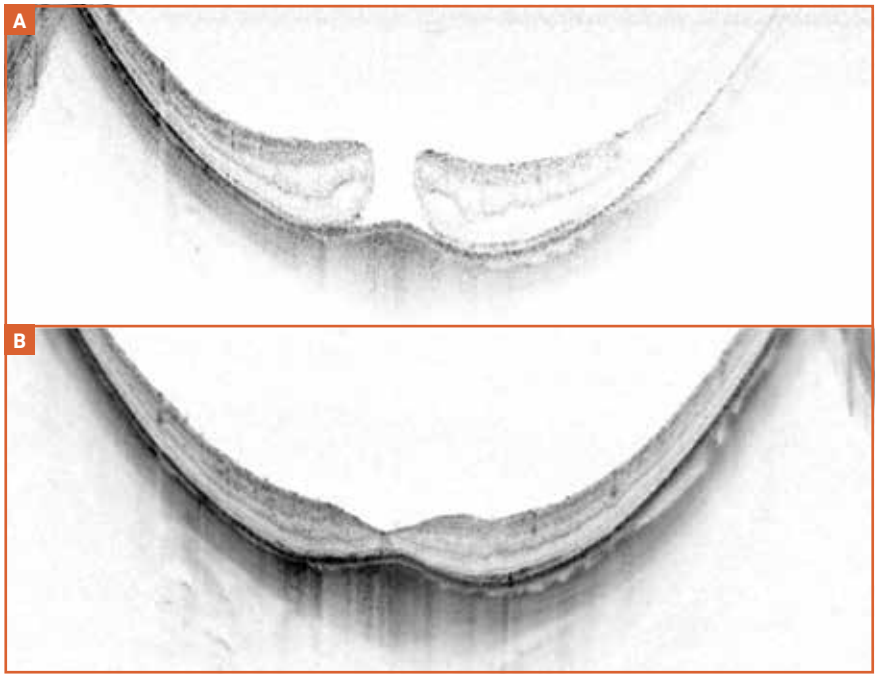


Fig. 7 : Coupes maculaires d'OCT, cas n° 3. **A :** en préopératoire, trou maculaire de pleine épaisseur de 335 µm avec présence de kystes intrarétiniens au niveau des bords. **B :** à 1 mois postopératoire, le trou maculaire est complètement fermé, avec des couches rétiniennes bien organisées. La membrane amniotique n'est plus présente à la surface de la macula.

le trou maculaire. En restant à la surface du trou maculaire, il y a en théorie moins d'altération de l'épithélium pigmentaire.

Avec cette technique, il est impossible d'annoncer aux patients la fermeture complète de tous les trous maculaires réfractaires. Les patients ont une amélioration subjective (diminution des métamorphopsies et/ou du scotome central), même si le trou n'est que partiellement refermé. L'amélioration de l'acuité visuelle se fait surtout et logiquement chez les patients avec des trous maculaires refermés par cette technique chirurgicale. La tolérance intraoculaire à court et moyen termes s'avère optimale, sans aucune réaction inflammatoire notamment.

La membrane amniotique ainsi positionnée semble agir comme un pansement sur la macula, guidant la cicatrisation des bords du trou maculaire. Outre son rôle mécanique, elle pourrait également favoriser cette cicatrisation par son action anti-inflammatoire et pro-proliférante déjà bien connue dans les pathologies cornéennes. D'autres études avec un échantillon plus large de patients sont maintenant nécessaires pour évaluer les résultats à long terme de cette technique et les comparer à la technique chirurgicale de référence.

BIBLIOGRAPHIE

11. Jaycock PD, Bunce C, Xing W *et al.* Outcomes of macular hole surgery: implications for surgical management and clinical governance. *Eye*, 2005;19:879-884.
12. Scott RA, Ezra E, West JF *et al.* Visual and anatomical results of surgery for long standing macular holes. *Br J Ophthalmol*, 2000;84:150-153.
13. Thompson JT, Sjaarda RN, Lansing MB. The results of vitreous surgery for chronic macular holes. *Retina*, 1997;17:493-501.
14. Rizzo S, Caporossi T, Tartaro R *et al.* A human amniotic membrane plug to promote retinal breaks repair and recurrent macular hole closure. *Retina*, 2019;39:S95-S103.

L'Année ophtalmologique

L'apport de l'optique adaptative dans la rétinopathie post-radique : une piste pour les études cliniques et la mise en route de traitements précoces voire préventifs

S. TICK, G. CHOTARD, J. VILLARET, M. PAQUES

La rétinopathie radique est une pathologie vasculaire secondaire à l'atteinte des vaisseaux rétiniens, choroïdiens et à la rupture des barrières hématorétiniennes par les radiations ionisantes. Elle est, avec la neuropathie radique, la principale responsable du mauvais pronostic visuel non réversible après radiothérapie oculaire. L'incidence de la rétinopathie radique après irradiation oculaire varie de 42 à 85 % à 3 ans en fonction de la technique d'irradiation et de la localisation de la tumeur, et survient en moyenne 19 mois après l'irradiation. Mais cette vasculopathie occlusive progressive n'est pas uniquement une complication des radiothérapies oculaires mais également du traitement des tumeurs de voisinage, comme les tumeurs ORL pour lesquelles l'enjeu du diagnostic et de la prise en charge de cette pathologie iatrogène est majeur, notamment chez les patients jeunes à l'espérance de vie bonne comme dans le cancer du cavum.

Les pistes thérapeutiques de la rétinopathie radique sont variées (photocoagulation, injections intravitréennes d'anti-VEGF ou de corticoïdes à libération prolongée) mais, comme dans beaucoup de pathologies vasculaires rétiniennes, ces traitements sont suspensifs et ne sont utilisés qu'une fois les premiers signes cliniques mis en évidence : œdème maculaire, ischémie maculaire et périphérique parfois compliquée de néovaisseaux prérétiniens, d'hémorragie intravitréenne, de décollement de rétine, de glaucome néovasculaire aboutissant dans certains cas à l'énucléation secondaire.

Mais comment prévenir cette pathologie iatrogène qui semble inévitable et encore mal comprise ? Les outils utilisés en routine (OCT-B, angiographie à la fluorescéine et ICG, rétinophotographie) permettent la mise en évidence des signes de la pathologie en cours d'installation ou déjà installée : œdème maculaire cystoïde, territoires de non-perfusion rétiniens ou choroïdiens, amincissement choroïdien, macroanévrysme, occlusions veineuses. L'avènement de l'OCT-angiographie a permis quant à lui de dépister les signes plus précoces comme l'unique élargissement, souvent asymptomatique, de la zone avasculaire centrale, l'établissement d'une nouvelle classification (par l'équipe de Matet) en fonction de la désorganisation de la maille capillaire maculaire et ouvert la perspective de traitements préventifs de l'aggravation comme les injections itératives d'anti-VEGF.

Les radiations ionisantes sont responsables de modifications de la structure et de la contractilité de la paroi vasculaire. En effet, les vaisseaux irradiés présentent un épaississement de leur paroi vasculaire responsable de sténoses et une diminution de leur contractilité.

Afin d'évaluer cet épaississement de la paroi vasculaire, nous avons utilisé l'optique adaptative, technique initialement développée dans les années 1950 en astronomie pour améliorer la netteté des images des télescopes et dont la transposition au domaine de l'ophtalmologie est particulièrement pertinente, car l'œil est le siège d'aberrations optiques dues aux changements de milieux entre les différentes structures traversées par la lumière avant d'atteindre la rétine. Sa résolution latérale permet ainsi de visualiser *in vivo* les photorécepteurs, les vaisseaux sanguins et les détails de la tête du nerf optique. Nous nous sommes intéressés à la fois aux patients

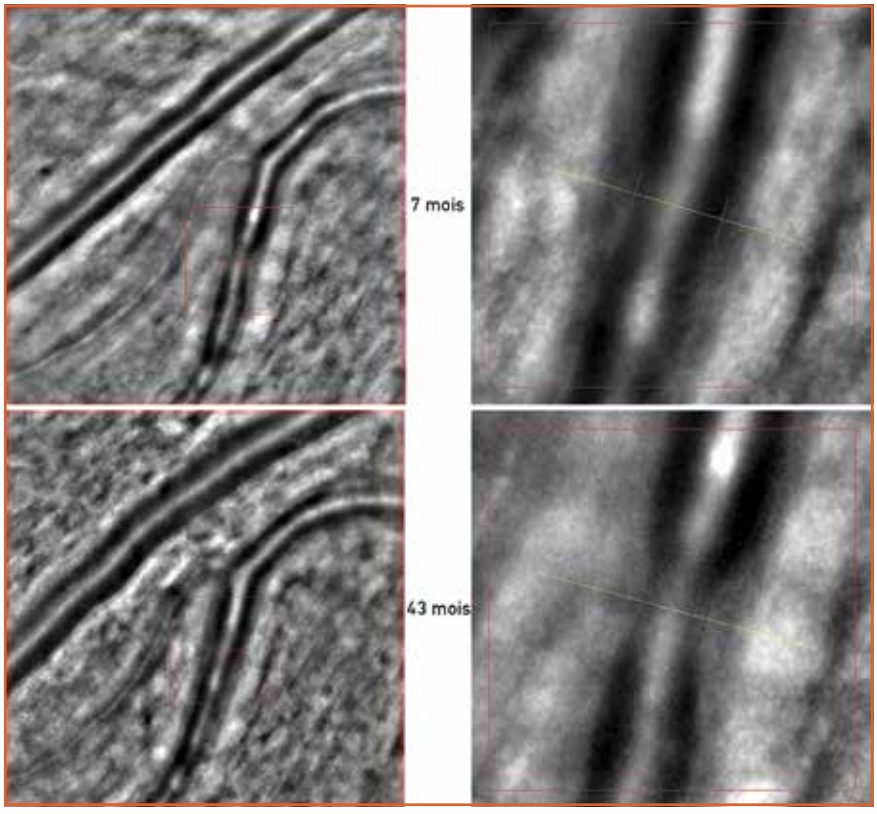


Fig. 8 : Sténose artériolaire focale en optique adaptative après irradiation pour mélanome choroïdien (Rtx1® et AOdetectArtery, Imagine Eyes, Orsay ; images J. Villaret).

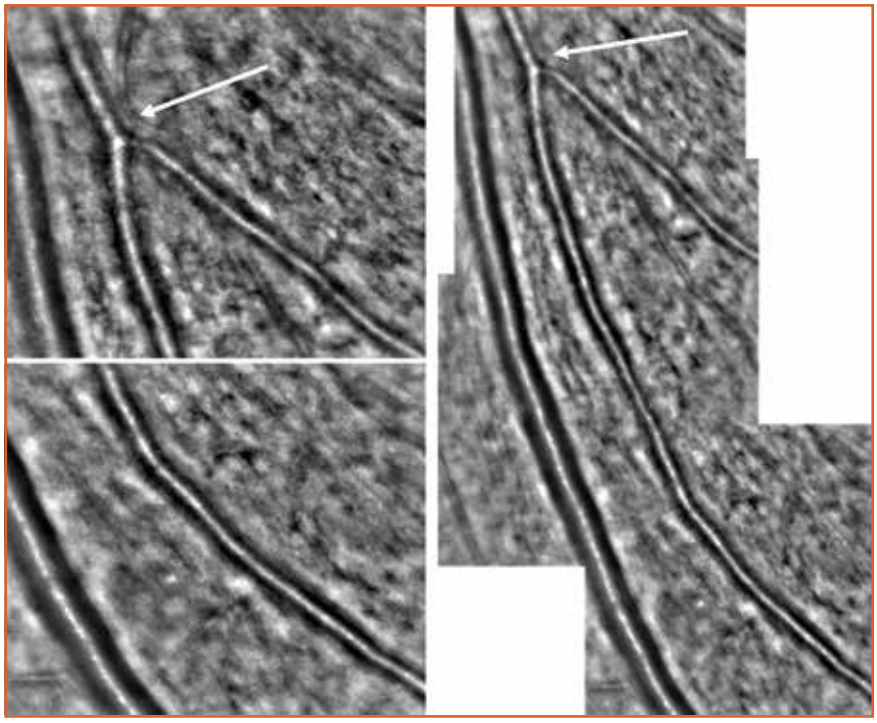


Fig. 9 : Reconstruction à l'aide du logiciel AOdetectArtery de la caméra Rtx1® d'un patient irradié pour cancer du cavum présentant des sténoses diffuses et localisées de son calibre artériel. **À droite :** visualisation d'une sténose diffuse de l'artère avec irrégularité du calibre ainsi qu'une sténose localisée (**flèche**) au niveau de la bifurcation vasculaire. **À gauche :** grossissement sur la zone de sténose (**flèche**) à la bifurcation (**haut**) et l'irrégularité plus diffuse de calibre (**bas**). Images G. Chotard.

traités pour mélanomes choroïdiens mais aussi pour tumeurs du cavum et avons recherché les conséquences vasculaires de l'irradiation.

Nous avons utilisé pour ces deux études en cours de publication la caméra d'optique adaptative Rtx1® développée par Imagine Eyes. La paroi vasculaire semble épaissie avec une diminution progressive de la taille de la lumière (***fig. 8***) et des sténoses diffuses et focales (***fig. 9***) sont mises en évidence chez des patients parfois parfaitement asymptomatiques. Les veines s'altèrent probablement dans un second temps car elles sont moins sensibles aux effets de l'irradiation.

Nous savons aujourd'hui que les anti-VEGF ont prouvé leur capacité à faire régresser l'hyperperméabilité capillaire et à favoriser un retour à la normale de la paroi vasculaire sur des modèles animaux, mais aucune vérification clinique n'a été à ce jour publiée. La perspective d'un diagnostic très précoce et d'un traitement dès les premiers signes vasculaires fait désormais partie du champ des possibles chez des patients parfois jeunes et chez qui la préservation de la fonction visuelle est un réel enjeu.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Kohno R, Hata Y, Mochizuki Y *et al.* Histopathology of neovascular tissue from eyes with proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab injection. *Am J Ophthalmol*, 2010;150:223-229.
- Midena E, Segato T, Piermarocchi S *et al.* Retinopathy following radiation therapy of paranasal sinus and nasopharyngeal carcinoma. *Retina*, 1987;7:142-147.
- Shields CL, Dalvin LA, Chang M *et al.* Visual outcome at 4 years following plaque radiotherapy and prophylactic intravitreal bevacizumab (every 4 months for 2 years) for uveal melanoma: comparison with nonrandomized historical control individuals. *JAMA Ophthalmol*, 2019 [Epub ahead of print].
- Daruich A, Matet A, Schalenbourg A *et al.* intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment at 2-month intervals reduces foveal avascular zone enlargement and vision loss in radiation maculopathy: a pilot study. *Retina*, 2019;39:1519-1526.

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

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en chirurgie de la cataracte ?

S. ZALUSKI
VISIS, PERPIGNAN.

Environnement de la chirurgie de la cataracte

L'inflation du nombre de cataractes opérées se poursuit : de 849 602 cataractes opérées en 2017, la croissance a été de 4,6 % en 2018, portant le nombre à 883 677 [1].

En mai 2019, dans le cadre de sa mission d'évaluation des technologies et des actes médicaux, la Haute Autorité de santé (HAS), à la demande de la Caisse nationale d'Assurance Maladie, s'est saisie du thème suivant : *Techniques d'anesthésie des actes chirurgicaux portant sur le cristallin*. L'objectif de ce travail est de définir les indications et non-indications de chacune des techniques d'anesthésie des actes chirurgicaux portant sur le cristallin. Ce travail a également pour objectif de déterminer les conditions de réalisation et l'environnement requis dans le cadre de la prise en charge anesthésique des actes chirurgicaux portant sur le cristallin.

La note de cadrage est consultable en ligne sur le site de la HAS [2], on peut notamment y lire : "*Si la chirurgie de la cataracte se fait sous anesthésie locale topique pure ou topique améliorée, cela devrait donc avoir pour conséquence l'absence de codage et de présentation au remboursement de l'acte anesthésique.*" Sans préjuger des conclusions à venir de la commission multidisciplinaire constituée, de nouvelles recommandations et/ou des modifications de la nomenclature pour l'acte d'anesthésie ne peuvent être écartées à court ou moyen terme.

Un avis relatif à la préparation cutanée de l'opéré et à la place de la détersion par un savon antiseptique avant une chirurgie ophtalmologique a été récemment publié par la SF2H (Société française d'hygiène hospitalière), qui conclut qu'il n'est pas nécessaire de réaliser systématiquement une détersion avec un savon antiseptique [3].

Dans un autre domaine, les stratégies de plusieurs groupes d'hospitalisation vont dans le sens d'une réduction des prix d'achat et du nombre des fournisseurs pour les implants intraoculaires. Cette situation, à terme, est ou sera un frein à l'introduction de l'innovation, à la liberté de prescription et au consentement libre et éclairé du patient aux actes et traitements qui lui sont proposés (loi Kouchner de 2002 ; article L. 1110-2 du Code de la santé publique). On ne peut que souhaiter la constitution d'un groupe de travail ou d'une commission sur ce thème (et plus généralement celui des relations avec les établissements de santé), initiative qui serait idéalement et naturellement portée par le SNOF.

Pratiques et évaluation

Une enquête européenne [4] fait le point sur la chirurgie bilatérale séquentielle immédiate de la chirurgie de cataracte (ISBCS). Le nombre de réponses (303 dont 247 exploitables) est relativement faible et disparate selon les pays mais traduit des tendances. 67 % des chirurgiens pratiquent l'ISBCS (biais des répondeurs ?), 4 % ont stoppé cette pratique. Le frein majeur déclaré est le risque infectieux et médicolégal chez ceux qui ne la pratiquent pas et les avantages principaux déclarés pour ceux qui la pratiquent sont liés au confort du patient, à la réhabilitation visuelle plus rapide et à la réduction du nombre de visites. 83 % (seulement ?) de ceux qui pratiquent l'ISBCS considèrent très important de réaliser un nouveau lavage des mains entre les deux yeux.

Une étude suédoise [5] des résultats sur 20 ans de la chirurgie de la cataracte analyse les questionnaires (VF14) remplis par les patients en préopératoire puis au fil des ans. 114 dossiers de patients ont ainsi pu être documentés. La moyenne d'âge lors de l'intervention était de 60,6 ans. Sur le plan fonctionnel, le gain se maintient au fil des ans, pour autant qu'une pathologie fonctionnellement invalidante (le plus souvent une dégénérescence maculaire liée à l'âge [DMLA]) ne soit pas survenue. Plus de la moitié des patients n'a pas nécessité de capsulotomie au laser Nd:YAG sur cette période de temps.

Une nouvelle génération d'implant monofocal

TECNIS Eyhance® IOL est conçu pour **améliorer la vision intermédiaire** par rapport à un implant monofocal asphérique standard[1].

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

© Johnson & Johnson Surgical Vision, Inc. 2020 | PP2020CT4337
1902AMOPM002 - Avril 2020

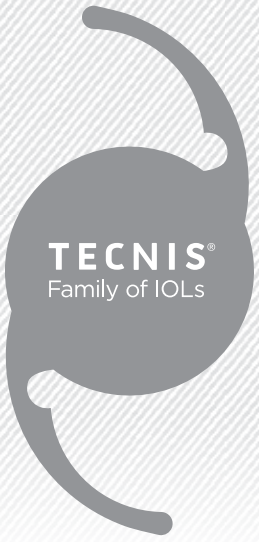
N° Vert 0 805 111 326

Bring Vision to Life.*

**Donnez une vision à la vie.*

TECNIS
Eyhance® IOL

Voir la Passion dans chaque Patient.



Johnson & Johnson VISION

L'Année ophtalmologique

Femtoseconde

Initiée dès 2012 par Joseph Colin, l'étude FEMCAT est arrivée à son terme avec une remarquable publication dans le *Lancet* [6]. Son ampleur et son caractère français justifient un développement des objectifs, de la méthode et des résultats. La question était à la fois d'évaluer l'efficacité de la technique comparée à la phacoémulsification traditionnelle et son rapport coût/efficacité différentiel. Il s'agit donc d'une étude médico-économique. 5 centres universitaires ont participé à cette étude (Bordeaux, Paris-Cochin, Brest, Lyon-Croix Rousse et Tours). 1 476 yeux de 907 patients ont été inclus : 736 dans le groupe FLACS (*femtosecond laser assisted cataract surgery*) et 740 dans le groupe PCS (phacoémulsification). 1 389 yeux ont été maintenus dans l'analyse.

Sur le plan clinique, il n'existe pas de différence préopératoire entre les deux groupes et les résultats ne montrent aucune supériorité d'une technique sur tous les items analysés : taux global de succès, complications, acuité visuelle, précision réfractive, maintien de l'axe (< 20°) et du degré (< 0,50 D) de l'astigmatisme préopératoire. Sur le plan économique, toutes les analyses montrent un surcoût et une moindre efficience du FLACS. La ***figure 1*** illustre ces résultats, la plus forte densité de points se situe dans le quadrant supérieur gauche, celui de la moindre efficience. Ces résultats ont également été confirmés après simulation pour des niveaux moindres de surcoût.

Par ailleurs, une importante étude prospective monocentrique [7] conduite sur 800 yeux opérés a permis de comparer la technique conventionnelle de phacoémulsification à celle assistée par laser femtoseconde. 400 yeux ont été inclus dans chaque groupe. Pour résumer, il n'est retrouvé aucune différence significative pour l'acuité visuelle postopératoire, la précision réfractive, la perte cellulaire endothéliale et l'œdème cornéen, la pression intraoculaire ou le taux de complications.

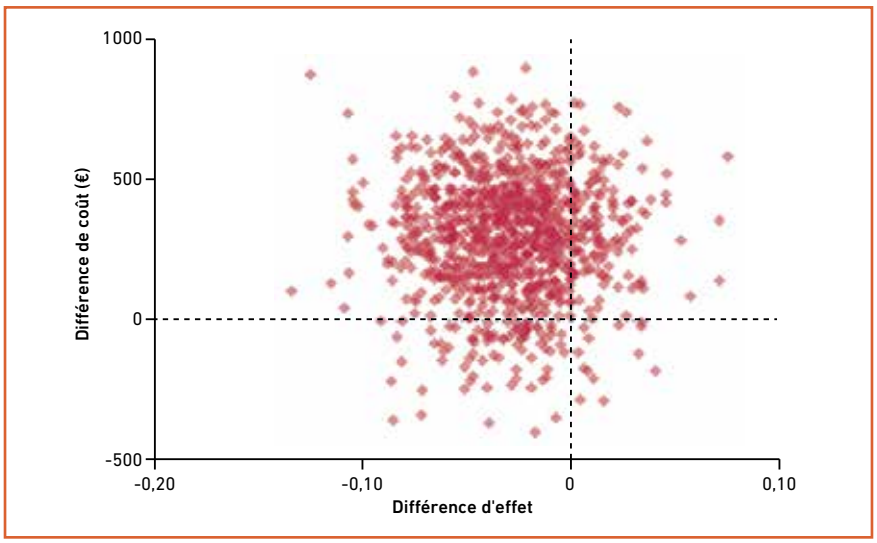


Fig. 1 : Projection en *bootstrap* du rapport coût/efficacité différentiel pour la technique de FLACS comparée à la phacoémulsification standard (d'après [6]).

Nick Mamalis, dans un éditorial du même journal [8], s'interroge sur l'évolution du concept de chirurgie de la cataracte assistée par laser femtoseconde. À une période de découverte et de grands espoirs portés par certains au début des années 2010, succède aujourd'hui une période de désenchantement. Y aura-t-il un autre cycle avec un regain d'intérêt ou cette technique disparaîtra-t-elle d'une mort lente ?

De nouvelles technologies pour la technique chirurgicale

Stodulka [9] décrit un nouvel appareil pour la réalisation de la capsulotomie (CAPSULaser, EXCEL-LENS). La technique combine l'injection d'un nouveau bleu de trypan puis l'activation durant 1 seconde d'un laser créant une capsulotomie circulaire. Comparé à un capsulorhexis manuel, le système procure une meilleure reproductibilité de forme, de centrage et de taille.

Plus disruptive est la photoémulsification robotisée développée par l'entreprise française Keranova, qui a récemment levé 24 millions d'euros pour le développement du FemtoMatrix (***fig. 2***). Le principe est celui d'une photoémulsification du noyau par une tête laser avec analyse OCT en temps réel. Un système de mesure des seuils d'ablation permet de calculer les niveaux minimaux d'énergie nécessaires pour

Fig. 2 : FemtoMatrix (brochure Keranova).

obtenir l'effet escompté, réduisant ainsi l'énergie totale délivrée. On peut ainsi créer 20 000 petits cubes de 200 µm de côté qui peuvent être facilement aspirés en irrigation/aspiration. La ***figure 3*** montre les modes de délivrance de l'énergie d'un laser femtoseconde et du FemtoMatrix. Les premières utilisations chez l'homme ont d'ores et déjà été réalisées. Cette nouvelle technologie laisse entrevoir de belles perspectives voire, en cas de succès confirmé, une révolution technologique.

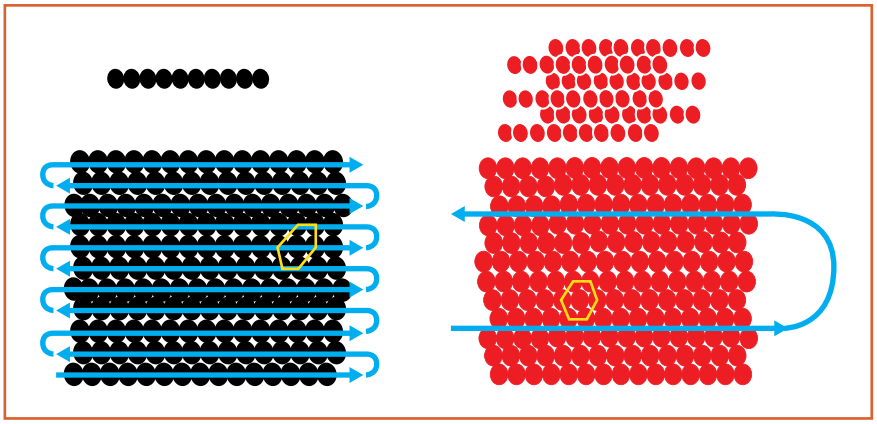


Fig. 3 : Schémas de délivrance de l'énergie par laser femtoseconde et FemtoMatrix (brochure Keranova).

Astigmatisme

Solomon [10] compare les résultats obtenus dans la correction de l'astigmatisme sur un œil avec un système image guidée (Verion) et une aberrométrie peropératoire (ORA), et sur l'autre œil par la technique standard du chirurgien pouvant être une incision relaxante ou un implant torique. Les résultats ne montrent pas d'avantage à l'utilisation combinée des systèmes guidés et aberrométriques tant en implantation torique que pour les incisions relaxantes. Les implants toriques entraînent un astigmatisme résiduel moindre que les incisions relaxantes. Les différences sont cependant peu significatives sur cette série de 36 et 40 cas.

Implants et injecteurs

Sans citer tous les nouveaux implants, il est remarquable d'observer le foisonnement des nouveaux produits à performance réfractive améliorée (tri- et quadrifocaux, panfocaux à courbe de défocalisation presque plate de la vision de loin à la vision de près, monofocaux à profondeur de champ améliorée…), alors même que la part relative des implants multifocaux reste marginale, aux alentours de 4,5 %. Une stagnation étonnante alors qu'avec les modèles d'implants ou les stratégies (*mix & match*…) à notre disposition, la multifocalité permet toujours et encore davantage d'obtenir des résultats favorables, adaptés aux besoins de nos patients [11-13].

Fu [14] observe, avec un implant diffractif à profondeur de champ étendue, l'effet sur la qualité de vision de l'angle κ. L'OSI (*objective scatter index*), le MTF (*modulation transfert function*), le Strehl ratio mesurant la performance visuelle sont influencés par l'angle κ. Une attention particulière doit être portée en préopératoire aux patients dont l'angle κ est connu et élevé et, en cas de gêne fonctionnelle postopératoire, sa mesure peut donner une explication à la plainte.

Parmi les nouveautés séduisantes, Perfect Lens est une technologie permettant de modifier les caractéristiques optiques (aberration sphérique, asphéricité, toricité, multifocalité) d'un implant acrylique hydrophobe ou hydrophile à l'aide d'un laser femtoseconde utilisé lors d'une procédure secondaire post-implantation [15].

Il est parfois avancé – ou redouté – que la qualité de vision est affectée en cas d'implantation avec des puissances extrêmes. Oliveira [16] analyse les performances de 88 yeux opérés divisés en trois groupes : implants de +20 à +23 D, implants de moins de +10 D, implants de plus de +29 D. Plusieurs types d'implants, tous monofocaux, ont été analysés, acryliques hydrophiles ou hydrophobes. Ont été comparées l'acuité visuelle, la réfraction, la sensibilité au contraste, l'aberrométrie cornéenne et totale. On ne note pas de différence significative sur les paramètres fonctionnels à l'exception d'un degré infime, négligeable cliniquement, d'aberrations sphériques supérieures avec les implants de puissance élevée. Les implants de faible puissance ne montrent aucune différence avec le groupe +20 à +23 D et la sensibilité aux contrastes est la même pour les 3 groupes. Si des modèles théoriques ont laissé supposer des aberrations en cas de puissances extrêmes, l'évolution des matériaux, des formes et des dessins d'implants permet, aujourd'hui, d'obtenir de hautes performances optiques.

Les effets de décentrement et de *tilt* restent par contre préjudiciables, ce d'autant plus que l'utilisation des implants asphériques est devenue la routine. Lawu [17], sur un modèle expérimental, analyse les effets du décentrement et du *tilt* avec 6 modèles d'implants. L'effet délétère du *tilt* n'est pas lié au modèle de l'implant. Le décentrement a, par contre, des effets variables selon le modèle, les performances optiques sont plus affectées par les implants à haute aberration sphérique. Attention donc au choix de l'implant chez les patients présentant un risque avéré de décentrement.

L'Année ophtalmologique

Oshika [18] compare *in vitro* sur yeux de porcs 4 types d'injecteurs avec implants acryliques hydrophobes préchargés. Les incisions cornéennes ou sclérocornéennes initiales variaient selon les implants de 1,80 à 2,40 mm. Les mesures moyennes des incisions cornéennes en fin d'intervention variaient, selon les modèles d'implants, de 2,35 à 2,75 mm. Ces observations corroborent notre expérience personnelle sur les limitations de la course à la plus petite incision. Si l'incision de 2,20 mm reste la plus fréquemment utilisée, il n'en reste pas moins que l'incision finale mesurée est le plus souvent supérieure d'au moins 0,20 mm.

Calcul des implants

En attendant les fruits du *machine learning* pour le calcul des implants, les nouvelles formules ont amélioré la précision des calculs dans les cas difficiles. Vrijman [19] compare les formules du calculateur de l'*American Society of Cataract and Refractive Surgery* (ASCRS) pour les patients préalablement opérés de chirurgie cornéenne hypermétropique [20]. Quelles que soient les formules (à l'exception de la formule de Masket modifiée, moins performante), environ 70 % des yeux sont dans la fourchette ± 0,50 D et 90 % dans la fourchette ± 1,00 D.

Le kératocône est une autre situation où la précision réfractive est difficile à obtenir. Savini [21] observe que la plupart des formules, avec une meilleure précision pour la SRK/T, conduisent à un résultat hypermétropique. La prédictibilité est mauvaise pour les formes évoluées de la maladie aux stades II et III.

Opacités de cornée

Les opacités cornéennes sont parfois, en dehors des indications combinées de greffe, une source de difficultés majeures. Sharma [22] fait le point sur les techniques qui allient un positionnement optimal et un réglage du microscope et de l'illumination, l'utilisation de colorants ou produits viscoélastiques adaptés – éventuellement en surface de la cornée. L'incision se fera préférentiellement à l'opposé de la zone de plus grande opacité. L'association à des troubles pupillaires peut justifier le recours à des instruments ou techniques de dilatation peropératoire, la technique de phacoémulsification justifie d'une certaine flexibilité afin de s'adapter aux circonstances. Des techniques d'endoillumination – chandelier 25 G – peuvent être justifiées.

Herpès

La chirurgie de la cataracte sur des yeux aux antécédents d'herpès présente un fort risque de complications et de récidive herpétique. Lu [23] rapporte une série de 57 yeux de 57 patients. Les complications observées peuvent être peropératoires pour 14 % des yeux, capsulaires ou iriennes. En postopératoire, on retrouve avec une fréquence accrue hypertonie oculaire, œdème de cornée et œdème maculaire cystoïde (OMC). 40 % des yeux ont présenté une récidive herpétique, le plus souvent dans les 2 ans avec, parfois, des conséquences graves sur le plan anatomique et fonctionnel. Les récidives sont d'autant plus fréquentes que les poussées préopératoires étaient rapprochées et nombreuses. les auteurs recommandent une période de calme avant chirurgie supérieure à 6 mois et une prophylaxie antivirale *per os*.

IFIS

Une étude grecque [24] portant sur 3 811 yeux rapporte une incidence de 5,17 % d'IFIS (*intraoperative floppy iris syndrome*) parmi les hommes et 1,29 % parmi les femmes. Eu égard au sex ratio de la chirurgie de la cataracte, l'incidence de l'IFIS chez la femme peut représenter entre un quart et un tiers des cas observés. Si, chez l'homme, la cause principale, retrouvée dans plus de 70 % des cas, est la prise d'inhibiteurs des récepteurs α1, cette cause est inexistante chez la femme. Plus étonnante est l'absence de bilatéralité observée chez les femmes et l'absence de cause médicamenteuse retrouvée. Aucun facteur de risque, ni général, ni oculaire, ne peut être mis en évidence qui permettrait d'anticiper la survenue d'un IFIS chez la femme. Or, la fréquence des ruptures capsulaires et des issues de vitré est statistiquement supérieure en cas d'IFIS comparée à une population générale et statistiquement plus importante chez la femme que chez l'homme.

Inflammation, OMC

Une étude multicentrique étasunienne sur 438 patients a évalué l'efficacité d'un insert intracanaliculaire de dexaméthasone placé en fin d'intervention pour la prévention de l'inflammation et de la douleur postopératoires [25]. Les patients ne recevaient pas de collyre anti-inflammatoire. Le *flare*, l'inflammation et la douleur sont réduits comparés au placebo sur une période de 45 jours. La fréquence de l'OMC n'a pas été évaluée.

L'incidence de l'OMC en cas de traitement par un analogue des prostaglandines (latanoprost) a été analysée en postopératoire par Fakhraie [26]. 156 yeux de patients sous latanoprost ont été observés. Le traitement par latanoprost a été poursuivi pour 76 et stoppé pour 80. S'il existe une légère différence non significative pour l'OMC clinique et l'épaisseur maculaire à 1 mois, elle n'est plus du tout présente à 3 mois. En l'absence d'autre facteur de risque d'OMC, le latanoprost peut être poursuivi au décours d'une chirurgie du cristallin.

Endophtalmie postopératoire

13 ans après la publication de l'étude multicentrique de l'*European Society*

of Cataract and Refractive Surgery (ESCRS), le *Journal of Cataract and Refractive Surgery* consacre encore un éditorial [27] pour faire le point sur l'endophtalmie postopératoire et nous informer que l'ASCRS envisage de réaliser une étude multicentrique étasunienne pour évaluer scientifiquement (sic) l'intérêt de l'administration d'antibiotiques intracamérulaires en fin d'intervention.

Dans le même numéro, une équipe indienne [28] a analysé l'incidence de l'endophtalmie sur 2 millions de chirurgies consécutives avant (jusqu'en août 2014) puis après introduction d'une antibiothérapie intracamérulaire systématique par moxifloxacine. L'incidence de l'endophtalmie est diminuée par l'injection pour les patients opérés en extraction manuelle par petite incision ou en phacoémulsification, en cas de chirurgie non compliquée et en cas de rupture capsulaire. Une équipe portugaise [29] a mis en évidence *in vitro* et *in vivo* chez le lapin la possibilité d'utilisation d'implants imprégnés de moxifloxacine.

Diabète

Une étude rétrospective californienne a étudié les résultats fonctionnels de plus de 20 000 patients opérés de cataracte présentant un diabète de type 2, 81 % sans rétinopathie, 15 % avec une rétinopathie non proliférante et 4 % avec prolifération néovasculaire [30]. Les résultats sont comparés à ceux d'environ 45 000 patients non diabétiques opérés durant la même période de temps (2010-2015). En l'absence de rétinopathie, les acuités visuelles postopératoires sont équivalentes à celles des patients non diabétiques. En présence d'une rétinopathie, les acuités sont plus faibles, d'autant plus que la rétinopathie est sévère. Cependant, le gain d'acuité visuelle après chirurgie est de 4 lignes en moyenne en cas de rétinopathie, équivalent à ce que l'on observe chez un patient non diabétique. Il n'y a pas de corrélation, pour les résultats visuels, avec la durée du diabète et le taux d'HbA1c. Les auteurs ne préconisent donc pas de surseoir à la chirurgie en cas de taux élevé d'HbA1c.

Éducation

Une équipe britannique universitaire a réalisé une analyse rétrospective des temps opératoires sur près de 10 000 interventions [31]. Si elle observe un raccourcissement d'environ 3 minutes de la durée d'une intervention entre 2012 et 2016, les temps opératoires restent de l'ordre de 20 minutes pour les chirurgiens confirmés, augmentant pour les ophtalmologistes en formation jusqu'à environ 30 minutes pour les plus jeunes. La durée est influencée par le type d'anesthésie (d'autant plus longue que l'anesthésie est importante) et la taille de la pupille. Une rupture capsulaire double le temps opératoire. L'utilisation d'implants préchargés représente un gain de 1 à 2 minutes.

Une étude étasunienne portant sur 722 chirurgies [32] montre que l'utilisation d'un simulateur chirurgical pour les résidents en formation réduit de façon significative les durées d'intervention (32,2 *vs* 41,2 min) et le taux de ruptures capsulaires passe de 3,6 à 1,4 %.

Stress

La gestion du stress du patient peut être un enjeu important de la qualité, parfois du geste chirurgical lui-même, mais toujours du ressenti par ce patient des conditions de la chirurgie. Une équipe britannique a évalué l'intérêt d'une information préalablement délivrée au patient sous forme de vidéo [33]. 100 patients ayant reçu l'information ont été comparés à 100 autres. Le score d'anxiété évalué par une échelle analogique visuelle montre un taux de 98 % dans le groupe information vidéo contre 46 % de patients évaluant à 1 ou 2 leur degré d'appréhension de l'intervention et un taux de 0 contre 27 % l'évaluant à 4 ou 5.

Si le stress du patient a été largement étudié, celui du chirurgien l'a moins été. Les membres de l'ESCRS pourront se reporter avec intérêt vers les communications [34] – et particulièrement celle de Stefan Palkovits portant sur la quantification du stress chirurgical – du symposium *Le chirurgien sous stress* qui s'est tenu à Paris lors du congrès de l'association en septembre 2019.

BIBLIOGRAPHIE

1. Source ATIH : www.scansante.fr/applications/statistiques-par-groupes-diagnostique-actes?secteur=MCO
2. Note de cadrage consultable sur www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/cadrage_anesthesie_cataracte_vd.pdf
3. sf2h.net/publications/avis-relatif-a-la-preparation-cutanee-de-lopere-et-a-la-place-de-la-detersion-par-un-savon-antiseptique-avant-une-chirurgie-ophtalmologique ou sf2h.net/
4. Mills EC, Zarei-Ghanavati M, Liu CSC. Immediate sequential bilateral cataract surgery: The rationale, implementation, and beliefs of ophthalmic surgeons across Europe. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:1725-1731.
5. Mönestam E. Long-term outcome of cataract surgery: 20-year results from a population-based prospective study. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:1732-1737.
6. Schweitzer C, Brezin A, Cochener B *et al.*; FEMCAT study group. Femtosecond laser-assisted *versus* phacoemulsification cataract surgery (FEMCAT): a multicentre participant-masked randomised superiority and cost-effectiveness trial. *Lancet*, 2020;395:212-224.
7. Roberts HW, Wagh VK, Sullivan DL *et al.* A randomized controlled trial comparing femtosecond laser-assisted cataract surgery versus conventional phacoemulsification surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:11-20.
8. Mamalis N. Femtosecond laser-assisted cataract surgery: Back to the future. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:1-2.

L'Année ophtalmologique

9. Stodulka P, Packard R, Mordaunt D. Efficacy and safety of a new selective laser device to create anterior capsulotomies in cataract patients. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:601-607.
10. Solomon KD, Sandoval HP, Potvin R. Correcting astigmatism at the time of cataract surgery: Toric IOLs and corneal relaxing incisions planned with an image-guidance system and intraoperative aberrometer versus manual planning and surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:569-575.
11. Martínez de Carneros-Llorente A, Martínez de Carneros A, Martínez de Carneros-Llorente P *et al.* Comparison of visual quality and subjective outcomes among 3 trifocal intraocular lenses and 1 bifocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:587-594.
12. Tarib I, Diakonis VF, Breyer D *et al.* Outcomes of combining a trifocal and a low-addition bifocal intraocular lens in patients seeking spectacle independence at all distances. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:620-629.
13. Gyory JF, Madár E, Srinivasan S. Implantation of a diffractive-refractive trifocal intraocular lens with centralized diffractive rings: Two-year results. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:639-646.
14. Fu Y, Kou J, Chen D *et al.* Influence of angle kappa and angle alpha on visual quality after implantation of multifocal intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:1258-1264.
15. Nguyen J, Werner L, Ludlow J *et al.* Intraocular lens power adjustment by a femtosecond laser: in vitro evaluation of power change, modulation transfer function, light transmission, and light scattering in a blue light-filtering lens. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:226-230.
16. Oliveira RF, Salerno LC, Mimouni M *et al.* Optical behavior of the eye implanted with extreme intraocular lens powers. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:1113-1118.
17. Lawu T, Mukai K, Matsushima H *et al.* Effects of decentration and tilt on the optical performance of 6 aspheric intraocular lens designs in a model eye. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:662-668.
18. Oshika T, Wolfe P. In vitro comparison of delivery performance of 4 preloaded intraocular lens injector systems for corneal and sclerocorneal incisions. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:840-846.
19. Vrijman V, Abulafia A, van der Linden JW *et al.* ASCRS calculator formula accuracy in multifocal intraocular lens implantation in hyperopic corneal refractive laser surgery eyes. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:582-586.
20. iolcalc.ascrs.org/wbfrmCalculator2.aspx
21. Savini G, Abbate R, Hoffer KJ *et al.* Intraocular lens power calculation in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:576-581.
22. Sharma N, Singha Dl, Maharana PK *et al.* Phacoemulsification with coexisting corneal opacities. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:94-100.
23. Lu LM, McGhee CNJ, Sims JL *et al.* High rate of recurrence of herpes zoster-related ocular disease after phacoemulsification cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:810-815.
24. Tzamalis A, Matsou A, Dermenoudi M *et al.* The role of sex in intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:41-47.
25. Tyson SL, Bafna S, Gira JP *et al.*; Dextenza Study Group. Multicenter randomized phase 3 study of a sustained-release intracanalicular dexamethasone insert for treatment of ocular inflammation and pain after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:204-212.
26. Fakhraie G, Mirghorbani M, Katz LJ *et al.* Cystoid macular edema with prostaglandin analogue use after uneventful cataract surgery in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:1436-1445.
27. Mamalis N. Reducing the risk of endophthalmitis. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:1217-1218.
28. Haripriya A, Chang DF, Ravindran RD. Endophthalmitis reduction with intracameral moxifloxacin in eyes with and without surgical complications: Results from 2 million consecutive cataract surgeries. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:1226-1233.
29. Filipe HP, Bozukova D, Pimenta A *et al.* Moxifloxacin-loaded acrylic intraocular lenses: In vitro and in vivo performance. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:1808-1817.
30. Liu L, Herrinton LJ, Alexeeff S *et al.* Visual outcomes after cataract surgery in patients with type 2 diabetes. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:404-413.
31. Nderitu P, Ursell P. Factors affecting cataract surgery operating time among trainees and consultants. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:816-822.
32. Lopez-Beauchamp C, Singh GA, Shin SY *et al.* Surgical simulator training reduces operative times in resident surgeons learning phacoemulsification cataract surgery. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2019;17:100576.
33. Ahmed KJ, Pilling JD, Ahmed K *et al.* Effect of a patient-information video on the preoperative anxiety levels of cataract surgery patients. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:475-479.
34. escrs.conference2web.com/#!content-sessions/41553

L'auteur a déclaré des activités de consultant pour Johnson & Jonhson et Théa.

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en allergie oculaire ?

N. MORVANT, B. MORTEMOUSQUE
Centre d'Ophtalmologie Foch, BORDEAUX.

L'allergie oculaire, avec une prévalence allant jusqu'à 40 % et une incidence en augmentation, est une des pathologies les plus rencontrées en pratique ophtalmologique. Au-delà de la conjonctivite simple (saisonnière et perannuelle), des formes graves existent avec des atteintes cornéennes et conjonctivales inflammatoires ou cicatricielles [1]. De nombreuses recherches pertinentes sont présentées chaque année sur le sujet, nous exposons ici les messages clés des principales études publiées sur l'année 2019.

Quoi de neuf en épidémiologie ?

1. Pollution

Bien identifié pour les autres manifestations allergiques (rhinite, asthme), le rôle des polluants aériens au niveau ophtalmologique a été pointé du doigt récemment. Ils sont de plus en plus incriminés comme facteur déclenchant des conjonctivites allergiques, sans être l'allergène ciblé par la réaction immunitaire mais par leurs actions inflammatoires directes sur la surface oculaire. Miyazaki *et al.* [2] ont mené une étude en *cross-section* au Japon mettant en évidence la corrélation entre les pics de pollution et la fréquence des conjonctivites allergiques saisonnières, KCV (kératoconjonctivite vernale) et KCA (kératoconjonctivite atopique).

2. Alimentation

L'occidentalisation de l'alimentation est corrélée à l'augmentation des manifestations allergiques. Hirakata *et al.* [3] ont analysé la place des médiateurs lipidiques dans la conjonctivite allergique. Avec les progrès en spectrométrie de masse qui permettent une analyse fiable des profils lipidiques des différents tissus, ils ont observé dans les conjonctives de souris allergiques une augmentation des médiateurs lipidiques inflammatoires (comme les prostaglandines et le thromboxane A2) en comparaison à des conjonctives saines. Par ailleurs, on note une diminution de ces taux conjonctivaux après supplémentation en oméga-3, possiblement liée à la compétitivité enzymatique de l'oméga-3 avec l'acide arachidonique, empêchant ainsi la formation de ses dérivés. Cette médiation lipidique des voies pro-inflammatoires pourrait mener à de nouvelles voies thérapeutiques.

3. Allergie et tics

Chez l'enfant, la présentation clinique est différente de chez l'adulte car il verbalise rarement ses symptômes, le clignement et les frottements oculaires sont souvent au premier plan. L'étude chinoise de Chen *et al.* [4] a comparé la fréquence de la conjonctivite allergique chez des enfants atteints de tics et chez des enfants sains. On note une nette prédominance chez les enfants malades (74,3 *versus* 17,1 %) et, bien que l'effet des traitements anti-allergiques sur la guérison des tics n'ait pas été étudié, on peut supposer que la conjonctivite allergique qui entraîne chez l'enfant des clignements importants puisse être un facteur de risque environnemental de tics puis de syndrome de Gilles de la Tourette.

4. Pas de score reproductible pour la kératoconjonctivite vernale

Au vu de la sous-estimation diagnostique de la KCV et des conséquences oculaires sévères que peut avoir un retard de prise en charge, Zicari *et al.* [5] ont cherché à savoir si un score objectif pouvait être utilisé en pratique quotidienne. Malgré le fait que les symptômes cliniques et les complications soient bien définis, aucun score ne fait consensus (que ce soit pour le diagnostic, la gravité ou l'attitude thérapeutique). Chaque ophtalmologiste doit se référer au score qui correspond le mieux à sa pratique.

5. Blépharoconjonctivite de contact et collyres

Gilissen *et al.* [6] ont mené une étude rétrospective sur 27 ans en analysant les résultats des *patch tests* des patients chez lesquels était suspectée une blépharoconjonctivite de contact après instillation de collyre. Sur les 16 065 patients analysés, 118 ont présenté un *patch test* positif au principe actif ou excipient

L'Année ophtalmologique

du collyre en question. On note une prédominance de l'allergie pour les antibiotiques avec en tête de file la tobramycine, puis pour les excipients, mais aussi une part importante d'allergie aux corticoïdes (27 *patch tests* positifs).

Une exploration allergologique avec réalisation de *patch tests* est donc souhaitable en cas d'allergie de contact suspectée, notamment pour tester les réactivités croisées avec d'autres collyres qui pourraient être instillés. Par ailleurs, ces résultats rappellent qu'il faut évoquer l'allergie aux corticoïdes en cas de blépharoconjonctivite s'aggravant malgré la poursuite du traitement cortisoné.

Quoi de neuf en physiopathologie ?

1. La part neurogénique

Kuruvilla *et al.* [7] se sont intéressés à la part nociceptive dans les symptômes de la conjonctivite allergique. Les médiateurs allergiques de la cascade inflammatoire, après exposition à l'allergène, vont entraîner la production de neuropeptides par l'activation des récepteurs nerveux superficiels. Cette activation neurogénique, si elle se chronicise, va provoquer des symptômes neuropathiques par l'activation neuronale (prurit, douleur) ainsi qu'une pérennisation de l'inflammation locale par le relargage de peptides (conduction antidromique). La part neurogénique ouvre la voie à de nouvelles molécules pour la prise en charge symptomatique, voire un possible rôle anti-inflammatoire.

2. IL10

Dans l'étude de Salazar *et al.* [8], le rôle ambivalent de l'IL10 est mis en évidence. Cette cytokine va, suivant son site d'action, pouvoir activer ou inhiber des voies inflammatoires. Les analyses du sang et des larmes ont permis d'observer une diminution de certains LB régulateurs exprimant IL10 (CD38+) circulants ainsi qu'une inversion du ratio IL10/TNFα au niveau des larmes. L'action cytokinique variable suivant le lieu d'action de l'IL10 pourrait permettre le développement de biothérapies.

3. IL27

L'équipe de Chen [9] s'est intéressée à la recherche de nouvelles cytokines qui pourraient avoir un rôle dans l'inflammation allergique à l'aide de conjonctives murines. Ces analyses ont permis de révéler le rôle anti-inflammatoire de l'IL27. En effet, chez les souris mutées ne présentant pas cette cytokine, la réponse allergique était cliniquement plus importante. Au niveau biologique, une augmentation des cytokines de la voie Th2, notamment des Th17, a été notée. L'IL27 a donc un rôle anti-inflammatoire dans l'allergie, probablement en diminuant la réponse Th2 *via* la réduction des cytokines Th17.

4. Ratio des IgE dans les larmes

Neil *et al.* [10] se sont penchés en détail sur l'analyse des IgE au niveau des larmes. En utilisant un ratio d'IgE présentes au niveau du film lacrymal afin d'évaluer la production locale, ils ont trouvé qu'un ratio IgE mesurées/IgE exsudées < 4 était associé à une réaction inflammatoire locale plus importante, notamment avec une réponse combinée Th1 et Th2 et un profil protéique particulier (diminution de ZAG 2 et lysozyme C). L'analyse des IgE au niveau des larmes est donc un outil utile pour le diagnostic des formes compliquées. Des analyses complémentaires concernant le profil protéique selon le ratio d'IgE sont nécessaires pour comprendre complètement ces implications cliniques.

Quoi de neuf en thérapeutique ?

1. Multidisciplinarité

Dans un autre article, Fauquert [11] insiste sur l'importance de la prise en charge multidisciplinaire des patients atteints d'allergie oculaire. Le recours à l'allergologue est primordial dans les formes compliquées et doit se faire dans le meilleur des cas au sein d'une équipe regroupant un ophtalmologiste et un spécialiste en allergologie. Ce dernier pourra rechercher l'allergène en cause avec plusieurs tests disponibles (*prick test* si IgE médiée, *patch test* si allergie de contact), doser les IgE circulantes et rechercher la présence de manifestations générales. L'analyse des larmes peut aussi être utile dans certaines circonstances (IgE, éosinophiles, cytokines inflammatoires). De plus, son apport sur le plan thérapeutique est indéniable, notamment pour le recours à l'immunothérapie.

2. Immunothérapie

Sayed *et al.* [12] ont évalué l'utilité de l'immunothérapie sublinguale et sous-cutanée chez 100 patients atteints de conjonctivite allergique avec des *prick tests* positifs ainsi que des IgE circulantes augmentées. L'analyse met en évidence une nette amélioration clinique et biologique après le traitement, sans différence statistiquement significative entre les 2 voies d'administration et aucun événement indésirable majeur. L'immunothérapie est une ressource particulièrement intéressante en allergie oculaire, tant pour l'amélioration des symptômes que pour la réduction de l'utilisation des corticoïdes, cette option devrait donc être envisagée dès qu'on retrouve une allergie IgE médiée.

3. Intubation lacrymale

Alsulaiman *et al.* [13] ont évalué sur 98 yeux l'intubation des canalicules lacrymaux par des tubes en silicone chez des patients présentant une épiphora liée à une conjonctivite allergique. On observe une amélioration fonctionnelle et anatomique chez environ 90 % des patients, mais le suivi n'est que de 6 mois. C'est une méthode simple et bien tolérée qui peut être

proposée en cas de larmoiement gênant, mais la durabilité de l'effet reste à évaluer.

4. Ciclosporine et kératoconjonctivite vernale

Leonardi *et al.* [14] ont mené une large étude randomisée en double aveugle pour évaluer la ciclosporine topique sur des sujets pédiatriques atteints de KCV sévère. 169 patients ont été inclus et randomisés dans 3 groupes (ciclosporine 4 fois par jour, 2 fois par jour et groupe contrôle) pour une durée de 4 mois. Une différence du critère de jugement principal composite (*Corneal Fluorescein Staining*, nécessité d'un traitement de secours et ulcération cornéenne) est significative dans les 2 groupes traités par ciclosporine comparés au groupe contrôle, principalement grâce au score cornéen, et ce dès le 1er mois. Par ailleurs, les critères de jugement secondaires concernant les symptômes (notamment le score *Quality Of Life*) sont aussi significatifs. Cela confirme la place indéniable de la ciclosporine topique dans cette pathologie, tant pour la prise en charge des signes cliniques que des symptômes.

5. Tacrolimus et kératoconjonctivite vernale

Liu *et al.* [15] ont réalisé une étude rétrospective concernant 10 enfants atteints de KCV réfractaire au traitement stéroïde qui présentaient par ailleurs une dermatite atopique. Chez ces patients, un traitement par tacrolimus pommade (0,1 %) au niveau palpébral a été introduit. Les signes cliniques ainsi que les symptômes se sont amendés après le début du traitement, avec notamment la possibilité d'arrêt des corticoïdes dans 6 cas sur 10. Malgré la taille réduite de l'échantillon, l'importance de l'effet dans cette étude doit mener à proposer le tacrolimus dans les cas de KCV avec une dermatite atopique. Des études de plus grande taille sont nécessaires, notamment pour l'effet à long terme et la sureté.

6. Tacrolimus collyre et kératoconjonctivite atopique

Yazu *et al.* [16] ont étudié le tacrolimus collyre (0,1 %) chez 30 patients atteins de KCA sévère mal équilibrée. L'administration 2 ou 4 fois par jour permet une amélioration des signes objectifs (papilles, atteintes cornéennes, chémosis…) dès 2 semaines de traitement, et ce sur la durée de l'étude (1 an) avec un arrêt des corticoïdes chez plus de la moitié des patients. Dans cette étude, les critères subjectifs de la maladie (symptômes) n'ont pas été analysés. La forme collyre est donc une option thérapeutique intéressante mais des études complémentaires sont nécessaires pour la comparer à la ciclosporine ainsi qu'au tacrolimus pommade (qui malgré sa cible palpébrale améliore nettement l'état oculaire).

7. Dupilumab

Fukada *et al.* [17] reportent l'amélioration clinique de la KCA chez 2 patients traités par dupilumab pour une dermatite atopique. Ces cas imagés montrent une réduction majeure des papilles géantes et de l'atteinte cornéenne et suggèrent donc une efficacité notable de cette molécule sur l'atteinte oculaire de la maladie.

Néanmoins, le dupilumab, malgré son efficacité marquée sur la dermatite atopique, ne permet pas toujours une efficacité absolue au niveau ophtalmologique. En effet, Nahum *et al.* [18] ont étudié de manière rétrospective l'état oculaire de 37 patients chez qui un traitement par dupilumab a été introduit. Chez 43 % des patients, on a noté l'apparition d'une atteinte de la surface oculaire. Si la plupart de ces signes sont légers à modérés (prurit, sensation de corps étranger…), 11 % des patients ont présenté une blépharoconjonctivite significative. La physiopathologie de cette réaction oculopalpébrale est mal comprise, mais la bonne réponse au tacrolimus local dans cette étude (à visée d'épargne cortisonique) suggère bien un rôle de désordre immunologique. Le facteur de risque le plus important pour la survenue de cette réaction est la sévérité de la KCA préalable au début du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Miraldi Utz V, Kaufman AR. Allergic Eye Disease. *Pediatr Clin North Am*, 2014;61:607-620.
2. Miyazaki D, Fukagawa K, Fukushima A *et al.* Air pollution significantly associated with severe ocular allergic inflammatory diseases. *Sci Rep*, 2019;9:18205.
3. Hirakata T, Yokomizo T, Matsuda A. The roles of omega-3 fatty acids and resolvins in allergic conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019;19:517-525.
4. Chen L, Chen X, Ke N *et al.* Association between allergic conjunctivitis and provisional tic disorder in children. *Int Ophthalmol*, 2020;40:247-253.
5. Zicari AM, Capata G, Nebbioso M *et al.* Vernal keratoconjunctivitis: an update focused on clinical grading system. *Ital J Pediatr*, 2019;45:64.
6. Gilissen L, De Decker L, Hulshagen T *et al.* Allergic contact dermatitis caused by topical ophthalmic medications: Keep an eye on it! *Contact Dermatitis*, 2019;80:291-297.
7. Kuruvilla M, Kalangara J, Eun-Hyung Lee F. Neuropathic pain and itch mechanisms underlying allergic conjunctivitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2019;29:349-356.
8. Salazar A, Casanova-Méndez I, Pacheco-Quito M *et al.* Low expression of IL-10 in circulating bregs and inverted IL-10/TNF-α ratio in tears of patients with perennial allergic conjunctivitis: a preliminary study. *Int J Mol Sci*, 2019;20:1035.
9. Chen X, Deng R, Chi W *et al.* IL-27 signaling deficiency develops Th17-enhanced Th2-dominant Inflammation in murine allergic conjunctivitis model. *Allergy*, 2019;74:910-921.
10. Neil J, Kessal K, Merabet L *et al.* IgE ratio in tears: a predictive tool of ocular allergic inflammation. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019;1-11.
11. Fauquert J. Diagnosing and managing allergic conjunctivitis in childhood: the allergist's perspective. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:405-414.

L'Année ophtalmologique

12. Sayed KM, Kamel AG, Ali AH. One-year evaluation of clinical and immunological efficacy and safety of sublingual *versus* subcutaneous allergen immunotherapy in allergic conjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019;257:1989-1996.
13. Alsulaiman N, Alsuhaibani AH. Bicanalicular silicone intubation for the management of punctal stenosis and obstruction in patients with allergic conjunctivitis. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2019;35:451-455.
14. Leonardi A, Doan S, Amrane M *et al.* A randomized, controlled trial of cyclosporine a cationic emulsion in pediatric vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*, 2019;126:671-681.
15. Liu FY, Liu HY, Chu HS *et al.* Dermatologic tacrolimus ointment on the eyelids for steroid-refractory vernal keratoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019;257:967-974.
16. Yazu H, Shimizu E, Aketa N *et al.* The efficacy of 0.1% tacrolimus ophthalmic suspension in the treatment of severe atopic keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019;122:387-392.e1.
17. Fukuda K, Ebihara N, Kishimoto T *et al.* Amelioration of conjunctival giant papillae by dupilumab in patients with atopic keratoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;S2213219819309006.
18. Nahum Y, Mimouni M, Livny E *et al.* Dupilumab-induced ocular surface disease (DIOSD) in patients with atopic dermatitis: clinical presentation, risk factors for development and outcomes of treatment with tacrolimus ointment. *Br J Ophthalmol*, 2019;bjophthalmol-2019-315010.

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

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en inflammation oculaire ?

Les neuropathies optiques inflammatoires

Z. BÖCSKEI[1, 2], **C. SPEEG**[1], **J. DE SEZE**[2]
[1] Service d'Ophtalmologie, CHU de STRASBOURG,
[2] Service de Neurologie inflammatoire,
CHU de STRASBOURG.

Les neuropathies optiques, au sens large, sont un pan de la neuro-ophtalmologie dont l'approche est parfois difficile pour les cliniciens. Les avancées de la médecine et les nouvelles définitions clinico-biologiques ou radiologiques en font un domaine en constante évolution. Le but de cet article est de présenter les nouveautés dans le domaine des neuropathies optiques dites inflammatoires (NOI).

Définitions

Le terme NOI est tout d'abord vaste puisqu'il regroupe des entités anatomiquement différentes, avec des présentations cliniques elles aussi protéiformes : les papillites (***fig. 1A***) sont une atteinte de la tête intraoculaire du nerf optique, alors que les neuropathies optiques rétrobulbaires (NORB, ***fig. 1B***) touchent sa portion située en arrière du bulbe oculaire. Les pannévrites optiques (***fig. 1C***) sont quant à elles les atteintes diffuses de l'ensemble du nerf. L'inflammation peut atteindre le chiasma optique, on parlera alors de chiasmatite optique (***fig. 1D***). Quand seule la gaine du nerf optique est inflammatoire, il s'agit d'une périnévrite optique (***fig. 1E***) ou d'une panpérinévrite si une papillite s'y associe (***fig. 1F***).

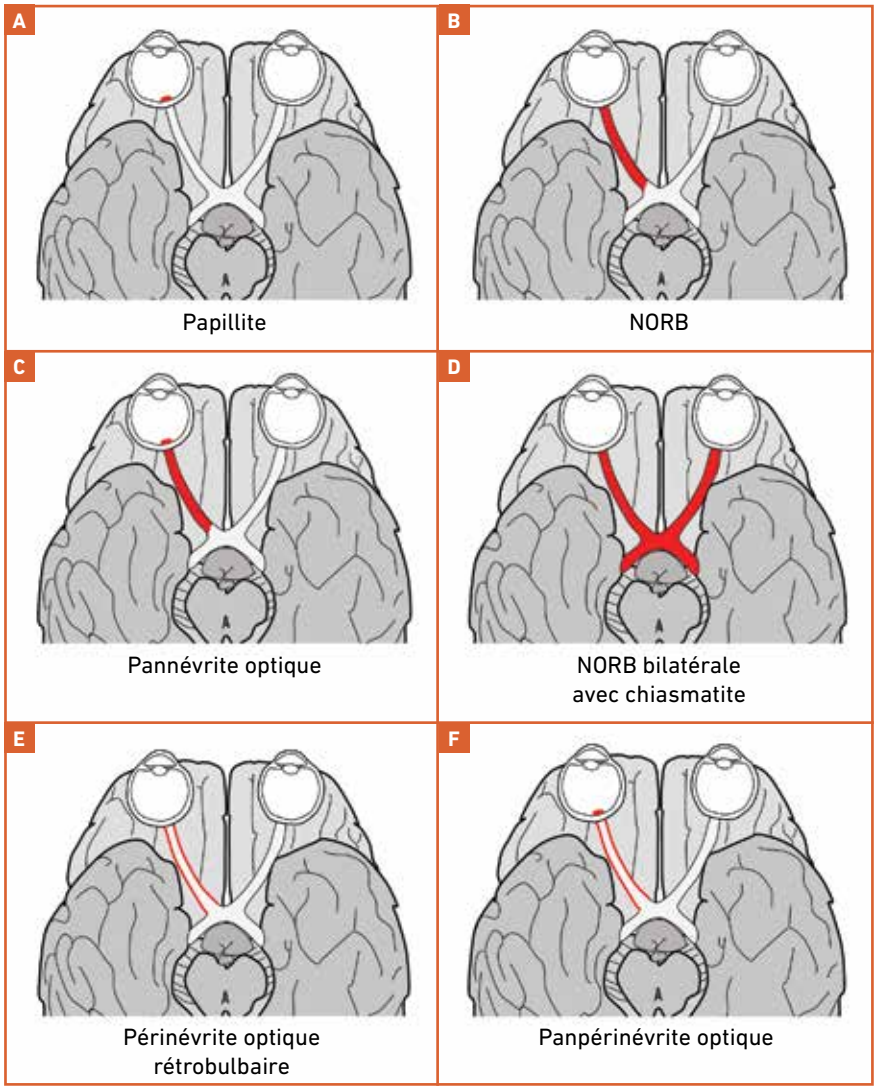


Fig. 1 : Différentes présentations anatomiques des NOI. NORB : neuropathie optique rétrobulbaire.

L'Année ophtalmologique

Ce terme de NOI n'est d'ailleurs pas consensuel, car il est évident que les processus inflammatoires ne sont pas exclusifs auxdites NOI et sont également présents (voire prédominent parfois) dans la physiopathologie des neuropathies optiques appelées communément infectieuses, para-infectieuses, ischémiques, tumorales, compressives, traumatiques, génétiques, toxiques, métaboliques, dégénératives, carentielles et même glaucomateuses. Par ce terme de NOI, nous entendons donc ici les papillites, les périnévrites, les névrites optiques rétrobulbaires, les pannévrites optiques et les chiasmatites qui peuvent être associées à des maladies inflammatoires systémiques (lupus érythémateux disséminé [LED], syndrome de Gougerot-Sjögren, sarcoïdose, vascularites…) ou du système nerveux central ([SNC] sclérose en plaques, neuromyélite optique de Devic, encéphalomyélite aiguë disséminée…). Nous allons également discuter dans cette section des causes paranéoplasiques des NOI, dont le mécanisme est là aussi auto-immun. Parfois, ces NOI sont isolées et peuvent alors être idiopathiques.

Associées à des maladies du système nerveux central	Sclérose en plaques (SEP)
	NMOSD (*neuromyelitis optica spectrum disorders*)
	MONEM (*MOG-associated optic neuritis, encephalitis and myelitis*)
	Astrocytopathies auto-immunes à anticorps anti-GFAP
Associées à des maladies systémiques	Syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS)
	Lupus érythémateux disséminé (LED)
	Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann (BBS, sarcoïdose)
	Maladie de Behçet
	Artérite gigantocellulaire (de Horton)
	Granulomatose avec polyangéite (de Wegener)
	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (de Churg et Strauss)
	Polyangéite microscopique
	Syndrome d'hyper-IgG4
Causes paranéoplasiques	NOI paranéoplasique à Ac anti-CV2 (anti-CRMP5)
	NOI paranéoplasique à Ac anti-astrocyte (anti-AQP4, anti-GFAP)
	NOI paranéoplasique à Ac anti-myéline (anti-MOG)
	NOI paranéoplasique à Ac anti-enzymes glycolytiques (anti-énolase et anti-GAPDH)
Isolées	(Pan)périnévrite idiopathique
	SION (*single episode of inflammatory optic neuropathy*)
	RION (*relapsing inflammatory optic neuropathy*)
	CRION (*chronic relapsing inflammatory optic neuropathy*)

Tableau I : Étiologies (connues à ce jour) des neuropathies optiques inflammatoires. Ac : anticorps.

Nous ne nous attarderons pas sur la présentation clinique, si ce n'est pour rappeler que la baisse visuelle (aiguë ou subaiguë, d'intensité variable) s'associe souvent à un scotome cæco-central, qu'un déficit pupillaire afférent relatif (DPAR) est généralement présent (sauf atteintes bilatérales et symétriques où la "relativité" du DPAR fait défaut) et qu'une dyschromatopsie est également caractéristique, classiquement d'axe rouge-vert. La douleur à la mobilisation oculaire n'est pas constante, notamment dans les papillites pures ou les atteintes très postérieures.

Sur le plan paraclinique, le champ visuel est obligatoire (à la recherche d'un scotome typiquement cæco-central). Nous verrons que la ponction lombaire et l'IRM sont également systématiques. Les potentiels évoqués visuels (cherchant des anomalies de l'onde P100) seront à réaliser en cas de doute diagnostique ou si l'origine de la baisse visuelle n'est pas certaine.

Nous allons exposer la démarche du clinicien à l'envers : après une revue des différentes causes de NOI (***tableau I***) et de leur traitement, il sera alors aisé de comprendre quel bilan proposer pour un patient se présentant avec une telle situation clinique.

NOI associées aux maladies inflammatoires du SNC

Parmi les maladies du SNC pouvant être associées à et/ou révélées par une NOI, la plus fréquente est la sclérose en plaques (**SEP**), suivie par les maladies du spectre de la neuromyélite optique (**NMOSD** : *neuromyelitis optica spectrum disorders*), les atteintes neurologiques liées aux anticorps anti-MOG (**MONEM** : *MOG-associated optic neuritis, encephalitis and myelitis*) et enfin les **astrocytopathies auto-immunes à anticorps anti-GFAP**.

La première nouveauté concerne les critères diagnostiques : les critères de McDonald [1] de la SEP et ceux de Wingerchuk [2] des NMOSD ont été révisés récemment (***tableau II***), permettant de poser ces diagnostics de façon bien plus précoce que précédemment.

Sur le plan épidémiologique, dans la SEP et les NMOSD, les sujets atteints sont la plupart du temps des femmes jeunes. Les MONEM se voient davantage chez l'enfant ou l'adulte jeune et touchent autant les deux sexes. L'exceptionnelle

SEP : critères McDonald, 2017	NMOSD : critères Wingerchuk, 2015
Dissémination temporo-spatiale : • 2 poussées à 2 endroits différents ; • 2 poussées au même endroit avec dissémination spatiale à l'IRM ; • 1 poussée à 2 endroits avec dissémination temporelle à l'IRM ; • 1 poussée à 1 endroit avec dissémination temporo-spatiale à l'IRM ; • forme primaire progressive avec distribution oligoclonale des protéines.	Caractéristiques cliniques principales : 1. névrite optique ; 2. myélite transverse longitudinale étendue ; 3. syndrome de l'*area postrema* ; 4. syndrome du tronc cérébral aigu ; 5. narcolepsie ou syndrome diencéphalique ; 6. syndrome encéphalitique symptomatique. NMOSD avec Ac anti-AQP4 : ≥ 1 caractéristique principale NMOSD séronégative : ≥ 2 caractéristiques, dont l'une est (1), (2) ou (3)

Tableau II : Critères diagnostiques SEP (sclérose en plaques) et NMOSD (*neuromyelitis optica spectrum disorders*). Ac : anticorps.

astrocytopathie à auto-anticorps anti-GFAP se voit essentiellement chez la femme d'âge moyen.

Ces pathologies sont de natures différentes. Alors que la SEP et les MONEM sont des atteintes inflammatoires primitivement de la myéline (il s'agit d'oligodendrocytopathies inflammatoires sans atteinte initiale des astrocytes, ***fig. 2 et 3***), les NMOSD sont des pathologies auto-immunes des pieds astrocytaires, où le système immunitaire stimulé par l'interleukine 6 (IL6) s'attaque aux canaux aquifères aquaporine 4 (AQP4) des astrocytes *via* le complément (***fig. 4***).

De la même façon, l'astrocytopathie auto-immune à anticorps anti-GFAP touche elle aussi une protéine astrocytaire (et non myélinique), à savoir la GFAP responsable de l'interaction neurones-astrocytes.

Ces différences physiopathologiques expliquent certaines différences cliniques. Alors que la SEP peut toucher n'importe quelle partie de la substance blanche du SNC, les NMOSD se voient avant tout dans les zones riches en AQP4 : ce transporteur d'eau est particulièrement fréquent au niveau de la moelle cervico-dorsale, la zone de la moelle allongée nommée *area postrema* (responsable de nausées et de hoquets), le diencéphale, le chiasma et les nerfs optiques. Dès lors, toute chiasmatite doit faire évoquer le diagnostic des NMOSD.

Un des tableaux de MONEM le plus typique est celui des ADEM (*acute disseminated encephalomyelitis*), véritable atteinte inflammatoire diffuse de l'ensemble de l'encéphale et de la moelle, survenant le plus souvent chez des enfants et adolescents après une infection banale. Mais les MONEM peuvent aussi se présenter de façon très similaire aux NMOSD et certains patients étiquetés "NMOSD séronégatifs" sont certainement d'authentiques MONEM. En effet, dans les MONEM comme dans les NMOSD, il peut exister une NOI associée à une myélite transverse longitudinalement étendue (c'est-à-dire d'une hauteur > 3 niveaux vertébraux, contrairement à la SEP où les myélites sont rarement étendues mais plutôt focales). Certains signaux (***tableau III***) doivent cependant alerter et aident à faire la part des choses entre MONEM et NMOSD.

Ces maladies diffèrent également par leur évolution naturelle. La SEP est connue pour évoluer de plusieurs façons différentes selon les patients (forme rémittente-récurrente, forme progressive

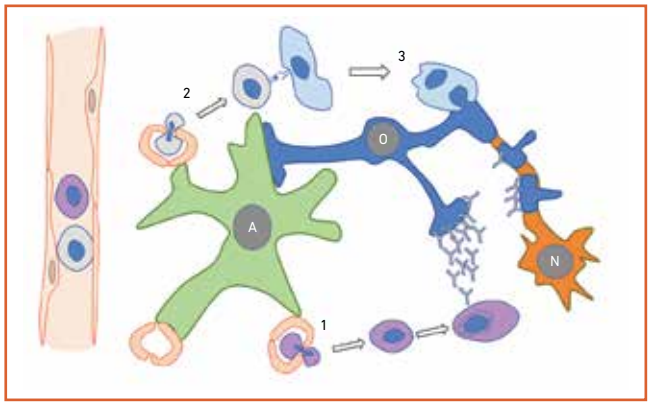


Fig. 2 : Physiopathologie de la sclérose en plaques (SEP) rémittente récurrente. À travers une barrière hémato-encéphalique devenue perméable aux cellules immunitaires habituellement non admises dans ce compartiment, les lymphocytes B (**1**) et T (**2**) pénètrent dans le système nerveux central, déclenchant une réponse auto-immunitaire médiée par voie cellulaire et humorale. Les macrophages (**3**) détruisent la myéline : il s'agit d'une pathologie primitivement démyélinisante. A : astrocyte ; O : oligodendrocyte ; N : neurone.

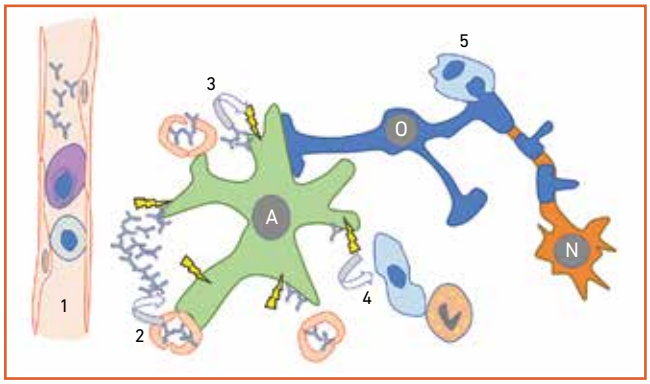


Fig. 3 : Physiopathologie des NMOSD (*neuromyelitis optica spectrum disorders*). Les anticorps (Ac) anti-AQP4 sont produits par le système immunitaire dans la circulation sanguine générale (**1**), grâce à l'IL6 en excès. Ces Ac pénètrent par les capillaires cérébraux dans le système nerveux central et se fixent sur les protéines AQP4 astrocytaires (**2**). Là, ils déclenchent la voie du complément (**3**). Après destruction des astrocytes par les complexes d'attaque membranaire, des cellules inflammatoires sont recrutées (**4**), aggravant l'inflammation locorégionale (**5**). A : astrocyte ; O : oligodendrocyte ; N : neurone.

L'Année ophtalmologique

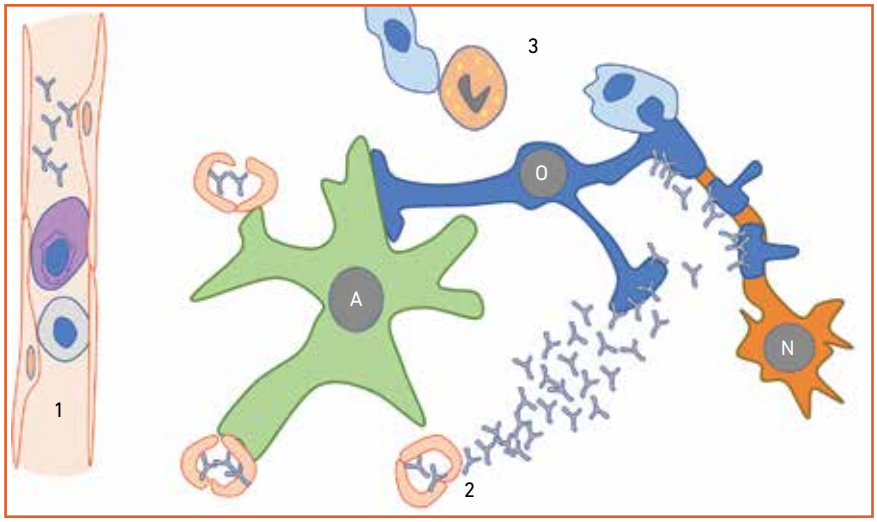


Fig. 4 : Physiopathologie des MONEM (*MOG-associated optic neuritis, encephalitis and myelitis*). Les anticorps (Ac) anti-MOG sont produits par le système immunitaire dans la circulation sanguine générale (**1**). Ces Ac pénètrent dans le système nerveux central où ils se fixent sur la protéine MOG des oligodendrocytes (**2**). Des cellules inflammatoires sont ensuite recrutées (**3**). A : astrocyte ; O : oligodendrocyte ; N : neurone.

En faveur des NMOSD	En faveur des MONEM
Sexe féminin	Pas de prédominance de sexe
Ethnie asiatique	Ethnie caucasoïde
Multiples poussées	Unique poussée ou peu de poussées
NOI bilatérale ou récurrente avec chiasmatite	NOI bilatérale ou récurrente sans chiasmatite
Myélite transverse longitudinalement étendue cervico-dorsale (riche en AQP4)	Myélite transverse longitudinalement étendue lombaire et du cône médullaire
Mauvaise récupération après les poussées	Bonne récupération après les poussées

Tableau III : Éléments permettant de différencier NMOSD (*neuromyelitis optica spectrum disorders*) et MONEM (*MOG-associated optic neuritis, encephalitis and myelitis*).

primaire, forme secondairement progressive, forme transitionnelle…), mais les NMOSD évoluent toujours sous une forme rémittente-récurrente pure. Alors que la gravité d'une SEP est avant tout liée à la forme progressive (les poussées sont souvent corticosensibles et laissent moins de séquelles), les NMOSD provoquent des séquelles par l'intensité des crises souvent peu sensibles aux glucocorticoïdes et nécessitant fréquemment le recours à des échanges plasmatiques, mais sont quiescents en dehors des poussées. Les MONEM récupèrent mieux et laissent moins de séquelles que les NMOSD.

Le traitement symptomatique de la NOI commence toujours par des bolus de corticoïdes. Dans les NMOSD, à cause des risques de séquelles, il faut savoir rapidement avoir recours aux échanges plasmatiques (souvent immédiatement après les bolus de corticoïdes).

Le traitement de fond de la SEP, permettant d'éviter les rechutes de NOI, dépend de la forme de la maladie neurologique. Une multitude de traitements sont disponibles de nos jours. Pour les formes rémittentes-récurrentes, le neurologue choisit souvent parmi les interférons, le diméthylfumarate, l'acétate de glatiramère, le tériflunomide, le natalizumab ou le fingolimod (voir ***encadré***). Pour les formes progressives, un anti-CD20 ou le cyclophosphamide seront utiles.

Les traitements de fond habituellement utilisés dans les NMOSD sont l'azathioprine et le mycophénolate mofétil (MMF), parfois le méthotrexate ou le rituximab. Le fingolimod ou le natalizumab, utilisés dans la SEP, sont ici inutiles voire toxiques. Les nouvelles cibles thérapeutiques à l'étude dans les NMOSD concernent avant tout l'IL6 (ayant un rôle majeur dans la différenciation lymphocytaire vers des plasmocytes fabriquant les anticorps anti-AQP4), qui peut être bloquée par le tocilizumab (utilisé depuis des années en rhumatologie) ou plus spécifiquement par le satralizumab (développé pour les NMOSD et dont la biodisponibilité est meilleure, grâce à un mécanisme d'action pH-dépendant) [4]. Une autre avancée thérapeutique dans les NMOSD est attendue de l'aquaporumab [5] : il s'agit d'une fraction monoclonale non pathogène de l'auto-anticorps anti-AQP4 fabriquée grâce à la recombinaison par génie génétique des lymphocytes B de patients atteints de NMOSD AQP4+. Ce produit entre en compétition avec les anticorps anti-AQP4 pathogènes sécrétés par le malade et empêche donc la mise en jeu du complément dans la

Un effet secondaire à connaître, le fameux "FAME" [3]

Parmi ces traitements de la SEP, l'ophtalmologiste doit tout particulièrement connaître le fingolimod. Ce traitement modulateur des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P) est responsable d'une maculopathie appelée FAME (*fingolimod associated macular edema*) chez environ 2 % des patients à 1 an, tout particulièrement chez les patients diabétiques ou aux antécédents d'uvéite, de par l'altération de la perméabilité vasculaire rétinienne après dégradation du récepteur S1P au niveau rétinien. Une surveillance OCT maculaire est nécessaire avant le traitement et à 3 mois, voire davantage s'il existe un facteur de risque.

cascade inflammatoire ; son développement est en cours. Enfin, il est également possible de bloquer la voie du complément *via* l'éculizumab : cet anticorps monoclonal empêche la mise en jeu du complexe d'attaque membranaire [6]. Les MONEM ne nécessitent pas toujours de traitement de fond en raison de l'évolution souvent monophasique, de la bonne corticosensibilité et de la bonne récupération en cas d'éventuelle nouvelle poussée. Enfin, un mot sur l'astrocytopathie auto-immune à anticorps anti-GFAP : découverte en 2016 [7], elle se manifeste sous la forme d'une méningo-encéphalomyélite (avec céphalées fébriles), parfois associées à des crises comitiales, des troubles dysautonomiques, des mouvements anormaux et bien sûr une NOI. La remnographie peut montrer des images caractéristiques de la substance blanche, avec un aspect de filaments fibrillaires perpendiculaires aux ventricules, après injection de gadolinium (***fig. 5***).

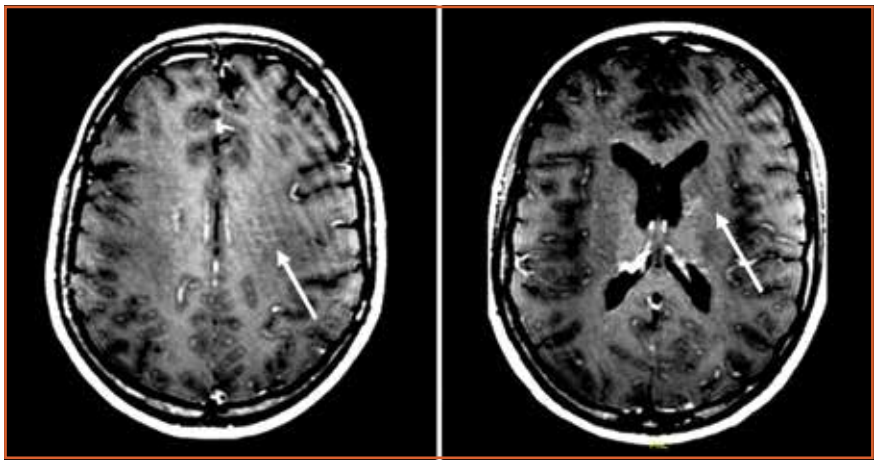


Fig. 5 : Astrocytopathie auto-immune à anticorps anti-GFAP. Aspect typique en T1 avec injection de gadolinium en coupes axiales. Noter les prises de contraste linéaires de la substance blanche, perpendiculairement aux ventricules (**flèches**).

NOI associées à des maladies systémiques

Une NOI peut se voir dans des maladies du système : LED, syndrome de Gougerot-Sjögren, vascularites… Voilà pourquoi le bilan initial d'une névrite optique se doit d'être large, orienté par la clinique et les antécédents. Il faut également savoir répéter ce bilan, surtout si la NOI, dont la cause n'aurait pas été retrouvée, récidive. Un exemple parlant est celui de la biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) qui doit être réalisée parfois à de multiples reprises, puisque cet examen (utilisé pour dépister les granulomatoses, le syndrome de Gougerot-Sjögren ou les amyloses) est de sensibilité médiocre [8]. La poussée est généralement corticosensible. Le traitement de fond, si nécessaire, sera orienté par la pathologie retrouvée à l'issue du bilan.

Parmi les causes de pathologies systémiques, le syndrome d'hyper-IgG4 a été récemment mis en cause dans certaines NOI [9]. Évoqué devant un œdème inflammatoire des glandes exocrines lacrymales, salivaires et pancréatique, mais aussi devant une fibrose rétropéritonéale, une cholangite sclérosante, une pachyméningite, une hypophysite, une pseudotumeur orbitaire, etc., le diagnostic est aidé par le dosage sanguin des IgG4 et la biopsie d'un organe atteint. Il existe un accord international sur sa prise en charge : traitement par corticoïdes à forte dose, éventuellement associés à des immunosuppresseurs.

NOI d'origine paranéoplasique

Puisqu'il existe de multiples variétés cellulaires au niveau du nerf optique et de la rétine, les auto-anticorps pouvant être responsables de NOI paranéoplasiques sont multiples. D'après les recherches menées jusqu'à présent [10], ces anticorps peuvent être regroupés en 4 catégories :
– les anticorps dirigés contre la protéine onconeuronale intracellulaire CRMP5 (également appelée CV2) sont les plus fréquents ;
– des anticorps dirigés contres des enzymes glycolytiques responsables de la production énergétique (énolases, GAPDH) avec une rétinite paranéoplasique souvent associée ;
– des auto-anticorps dirigés contre des protéines spécifiques de la myéline (comme les anticorps anti-MOG) ;
– des anticorps dirigés contre les astrocytes (anticorps contre le tunnel aquifère AQP4 ou encore la protéine GFAP).

De plus, les cancers potentiellement associés à ces NOI sont très divers : il faudra rechercher une atteinte pulmonaire, prostatique, ovarienne, gastrique, colique, cutanée, neuroendocrine…

Les NOI paranéoplasiques secondaires aux **anticorps anti-CRMP5** (aussi appelés anti-CV2) semblent être les plus fréquentes. Ces anticorps font partie de la famille des anticorps antineurones intracellulaires et peuvent être associés, en plus de la NOI, à bien des pathologies neurologiques, comme des polyneuropathies axonales douloureuses des membres, des ataxies cérébelleuses ou des syndromes choréiques. Au niveau oculaire, outre la papillite souvent conséquente, d'apparition subaiguë et indolore, une vitrite peut être observée, ainsi qu'une fuite de fluorescéine depuis les vaisseaux périphériques. Le plus souvent, malgré le traitement, l'œdème papillaire évolue vers une atrophie séquellaire définitive. Ce traitement consiste avant tout à identifier et traiter le cancer (souvent pulmonaire à

L'Année ophtalmologique

petites cellules) : s'il n'est pas retrouvé, la surveillance oncologique doit être prolongée, la néoplasie pouvant se manifester des années plus tard. Sur le plan immunologique, en plus des bolus de corticoïdes et échanges plasmatiques, un traitement immunosuppresseur est proposé.

Les NOI paranéoplasiques à **anticorps anti-AQP4** ont une présentation clinique similaire aux NMOSD à anticorps anti-AQP4 positifs sans pathologie cancéreuse sous-jacente, à ceci près que, dans la forme paranéoplasique, la prédominance féminine de la symptomatologie n'est pas constatée. Il a été suggéré que les NMOSD anti-AQP4+ se révélant chez le sujet âgé, surtout de sexe masculin, doivent faire suspecter une atteinte paranéoplasique [11]. Les NOI paranéoplasiques à **anticorps anti-MOG** ou **anti-GFAP** sont beaucoup plus rares que ces mêmes entités auto-immunes survenant en dehors de tout contexte tumoral.

Quand le bilan est négatif : PNOI, SION, RION, CRION

Chez certains patients, souvent des femmes plus âgées que dans la SEP, le bilan de la NOI retrouve à l'IRM non pas une réelle névrite, mais plutôt une périnévrite optique (souvent associée à une papillite, formant alors une panpérinévrite optique) avec un aspect de "donut" en coupe coronale. Après exclusion des causes secondaires à une maladie systémique ou une infection, les formes appelées périnévrites optiques idiopathiques (**PNOI**) sont très corticosensibles, non associées à une SEP et leur traitement peut être réalisé *per os*.

Chez certains patients, le bilan d'une NOI peut être négatif et la NOI ne se répètera plus jamais : il s'agit alors d'une **SION** (*single episode of isolated optic neuritis*). Parfois, le bilan d'une NOI est négatif et la maladie évolue sous une forme rémittente-récurrente, toujours sur les nerfs optiques car ce sont les seuls organes atteints. On parle alors de **RION** (*relapsing episodes of isolated optic neuritis*).

Il arrive enfin que le bilan d'une NOI soit négatif, mais la maladie récidive sur les nerfs optiques immédiatement à l'arrêt de la corticothérapie. Devant cette corticodépendance majeure, on parle alors de **CRION** (*chronic relapsing episodes of isolated optic neuritis*).

Certaines études récentes ont montré que les CRION seraient quasiment toujours associés aux anticorps anti-MOG et qu'ils feraient en réalité partie des MONEM [12]. Il en est de même pour environ un tiers des SION. En revanche, les RION (formes non corticodépendantes) ne seraient jamais associés aux anticorps anti-MOG et seraient de meilleur pronostic. Il va de soi qu'un SION ne nécessite pas de traitement de fond. Pour les RION et CRION, le clinicien choisira, si nécessaire, un immunosuppresseur à visée d'épargne corticoïde.

Overlap syndrome

Certaines des maladies évoquées jusqu'à présent se ressemblent, sont difficiles à distinguer voire peuvent réellement coexister. Nous donnerons l'exemple d'un patient étiqueté neuro-Gougerot-Sjögren (en raison de lésions cérébro-médullaires multiples découvertes suite à une NORB, avec une BGSA stade Chisholm-Mason IV, un test de Schirmer et une scintigraphie des glandes salivaires positifs), jusqu'à ce qu'un jour, des années plus tard, il présente une panuvéite bilatérale granulomateuse avec vascularite veineuse qui oriente davantage vers une SEP. Dès lors, ce patient avait-il une SEP depuis le début ? ou un Gougerot-Sjögren atypique ? l'association des deux ? une maladie se situant à la frontière de ces deux entités ?

Par chance, le traitement de ces pathologies frontières se ressemble souvent à s'y méprendre et poser un diagnostic clair est parfois non seulement impossible, mais aussi inutile. Pour décrire cette diversité de pathologies aux limites floues, il a été proposé d'utiliser le terme d'"*overlap syndrome*" ou syndrome de chevauchement (***fig. 6***).

Résumé : conduite à tenir

Au vu des étiologies de NOI évoquées plus haut, les ***tableaux IV et V*** résument respectivement les bilans systématiques dans la pratique neuro-ophtalmologique strasbourgeoise et les éléments du bilan à discuter au cas par cas devant une NOI.

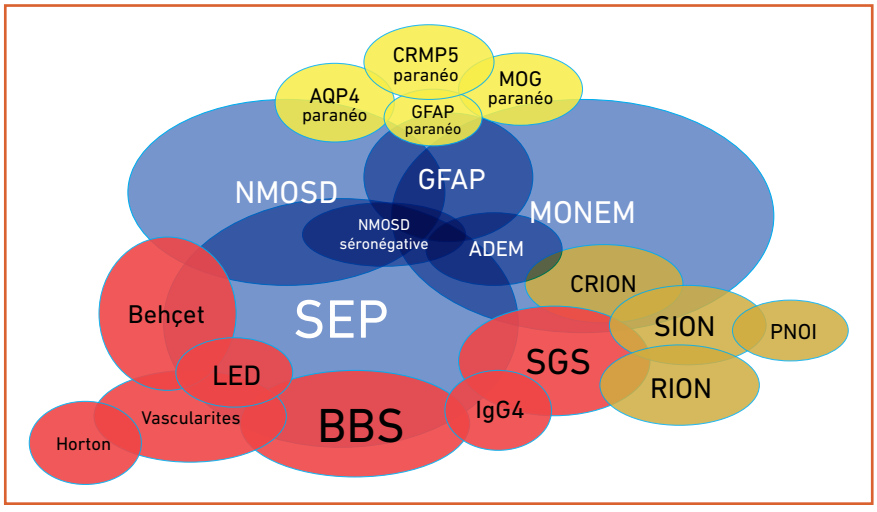


Fig. 6 : Schéma représentant la notion de chevauchement des diagnostics.

Bilan sanguin auto-immun et auto-inflammatoire : AAN, anticorps anti-Ro, anti-La, ECA, électrophorèse des protéines sériques, ANCA
Bilan sanguin dans le cadre du diagnostic différentiel infectiologique : sérologie Lyme, sérologie syphilis, sérologie VIH
Ponction lombaire : comptage cellulaire, protéinorachie, albuminorachie, IgG, index de Tibbling, recherche de bandes oligoclonales, sérologie intrathécale de Lyme, analyse microbiologique et anatomopathologique
Analyse urinaire à la recherche d'une protéinurie
Radiographie du thorax
Biopsie de glandes salivaires accessoires
Test de Schirmer
Test de flux salivaire non stimulé
IRM cérébro-médullaire injectée avec coupes fines centrées sur le nerf optique

Tableau IV : Bilan systématique dans le cadre d'une NOI.

Anticorps anti-AQP4 (sang)	• si NOI sévère ou bilatérale ou atypique • si atteinte typique de NMOSD associée
Anticorps anti-MOG (sang)	• si NOI sévère ou bilatérale ou atypique • si NOI corticodépendante • si atteinte typique de MONEM associée
Anticorps anti-neurones intracellulaires onconeuronaux (sang et LCR), dont anti-CV2	• si argument pour une cause paranéoplasique • si neuropathie des membres associée • si ataxie cérébelleuse associée…
Anticorps anti-neurones de surface (sang et LCR), dont GFAP	• si céphalées fébriles • si épilepsie associée • si hypertension intracrânienne associée • si atteinte cérébrale évocatrice…
Anticorps anti-rétine (sang) : anti-énolase, anti-récovérine, anti-GAPDH…	• si suspicion d'atteinte choriorétinienne paranéoplasique associée
IgG4 (sang)	• si tuméfaction de glandes exocrines associée • si tumeur pseudo-inflammatoire de l'orbite • si autre atteinte d'organe associée
Scanner thoraco-(abdomino-pelvien) injecté	• si argument pour sarcoïdose • si argument pour pneumopathie interstitielle • si suspicion d'atteinte paranéoplasique
PET-scan	• bilan paranéoplasique systématique si NOI paranéoplasique
Sérologie Bartonella (sang et LCR) Recherche de mycobactéries (LCR) Sérologie toxoplasmose ou toxocarose (sang) Immunophénotypage, IL6/IL10 (LCR) etc.	• si contexte clinique évocateur

Tableau V : Éléments du bilan à discuter au cas par cas dans le cadre d'une NOI.

BIBLIOGRAPHIE

1. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018;17:162-173.
2. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL *et al.* International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015;85:177-189.
3. Mandal P, Gupta A, Fusi-Rubiano W *et al.* Fingolimod: therapeutic mechanisms and ocular adverse effects. *Eye*, 2017;31: 232-240.
4. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K *et al.* Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*, 2019;381:2114-2124.
5. Duan T, Tradtrantip L, Phuan PW *et al.* Affinity-matured "aquaporumab" anti-aquaporin-4 antibody for therapy of seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neuropharmacology*, 2020;162:107827.
6. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K *et al.* Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*, 2019;381:614-625.
7. Fang B, McKeon A, Hinson SR *et al.* Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol*, 2016;73:1297-1307.
8. Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S *et al.* Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev*, 2013;12:416-420.
9. Derzko-Dzulynsky L. IgG4-related disease in the eye and ocular adnexa. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017;28:617-622.
10. Adamus G, Brown L, Schiffman J *et al.* Diversity in autoimmunity against retinal, neuronal, and axonal antigens in acquired neuro-retinopathy. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2011; 1:111-121.
11. Sepúlveda M, Sola-Valls N, Escudero D *et al.* Clinical profile of patients with paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder and aquaporin-4 antibodies. *Mult Scler*, 2018;24:1753-1759.
12. Lee HJ, Kim B, Waters P *et al.* Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION): a manifestation of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies. *J Neuroinflammation*, 2018;15:302.

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

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en contactologie ?

J.-P. COLLIOT
Unité de Contactologie des Quinze-Vingts, PARIS,
Centre médical d'Ophtalmologie, CHANTILLY.

Souvent sous-estimée voire inexistante lors de la formation initiale, la contactologie s'impose dans l'exercice quotidien et la connaissance des bases permet de répondre à de nombreuses demandes. Surspécialité gratifiante, elle est source d'une satisfaction rapide du patient comme du médecin adaptateur, sous réserve d'une indication bien posée et d'un arbre décisionnel préétabli.

Rappelons que la Société française des adaptateurs de lentilles de contact (SFOALC) est toujours aussi active, avec les réunions proposées par ses sociétés régionales satellites et son congrès annuel (entrée libre) au congrès de la Société française d'ophtalmologie (SFO). L'année 2020 va voir une session SFO consacrée aux avancées des 10 dernières années en contactologie, en plus de son après-midi traditionnel qui traitera de la correction de la myopie, ainsi qu'un rapport secondaire de la SFO. Le site sfoalc.info met à disposition des adhérents des cours de contactologie, l'inscription est gratuite pour les internes (justificatif demandé).

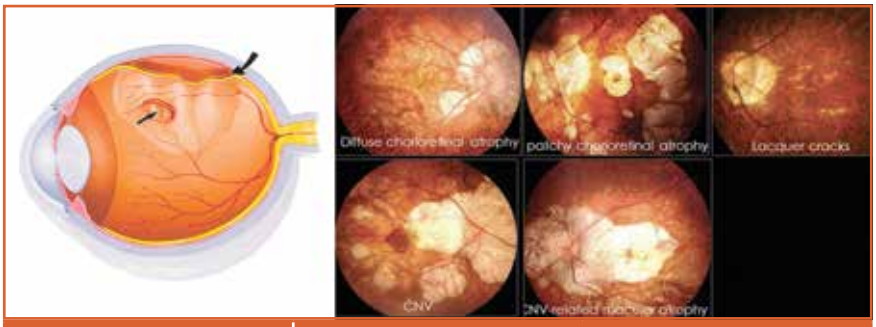
L'année 2019 a été riche en innovations contactologiques et en annonces de nouveautés à venir.

La prévention de l'évolution myopique reste plus que jamais d'actualité

L'évaluation périodique de la longueur axiale devient le critère essentiel dans le contrôle évolutif, avec une limite à 26 mm ou –6 ∂ au-delà de laquelle le risque de maculopathie myopique est important [1, 2], sans compter la survenue précoce de glaucome, cataracte et décollement de rétine, chaque quart de dioptrie en augmentant le risque de 17 % (***fig. 1***). Deux sujets, par exemple myopes de –4, peuvent avoir des longueurs axiales différentes (en fonction de la courbure cornéenne) et donc un pronostic différent : le degré de myopie en dioptries n'est plus suffisant pour choisir une stratégie freinatrice. Celle-ci va comporter les éléments suivants.

1. Des mesures d'hygiène

Elles visent à :
– s'exposer le plus possible à la lumière du jour (qui serait surtout efficace pour éviter l'apparition de la myopie dans les familles de myopes – rappelons que le risque de myopie est multiplié par 3 si un parent est myope et par 6 si les 2 parents le sont) [3] ;
– ne pas s'exposer à la lumière bleue surtout émise par les LED, mais en



	Risque relatif	
Niveau de myopie (D)	Décollement de rétine	Maculopathie myopique
–1,00 à –3,00	3,1	2,2
–3,00 à –5,00	9,0	9,7
–5,00 à –7,00	21,5	40,6
Au-delà de –7,00	44,2	126,8

Fig. 1 : Risque pathologique dépendant du degré de myopie.

évitant les filtres coupant la lumière bleue/violette qui, elle, prévient l'apparition de la myopie [4] ;
– ne pas se servir de façon prolongée ni rapprochée des écrans portables et lire à plus de 30 cm quel que soit le support [5] ;
– traiter toute hétérophorie qui accroît le *lag* (retard) [6] ou l'effort accommodatif : un myope avec exophorie prendra la zone de défocalisation pour la compenser et rendra le dispositif moins efficace. Avec ésophorie, par contre, il fixera de trop près.

2. Une ou plusieurs thérapies

>>> Lunettes à périphérie défocalisante

À noter l'apparition d'un verre de lunettes *Defocus Incorporated Multiple Segments* (DIMS, ***fig. 2***) mis au point par l'université polytechnique de Hong Kong [7] et commercialisé en Asie par Hoya, dont l'efficacité se rapproche de celle des lentilles de freination myopique. Il se compose d'un centre unifocal de moins de 10 mm à la réfraction exacte de l'enfant et de plusieurs centaines de pastilles d'addition de +3,5 ∂, chacune d'environ 1 mm en périphérie sur 33 mm de diamètre autour de la zone centrale. Il n'est pas encore disponible sur le marché français.

Nous disposons en revanche en France des verres bifocaux *executive* type Franklin (Myopilux d'Essilor) avec un prisme à base nasale de 3 ∂ sur chaque œil uniquement sur l'addition [8]. Ils sont surtout efficaces en cas d'exophorie, alors que les verres progressifs [9] sont à privilégier en cas d'ésophorie.

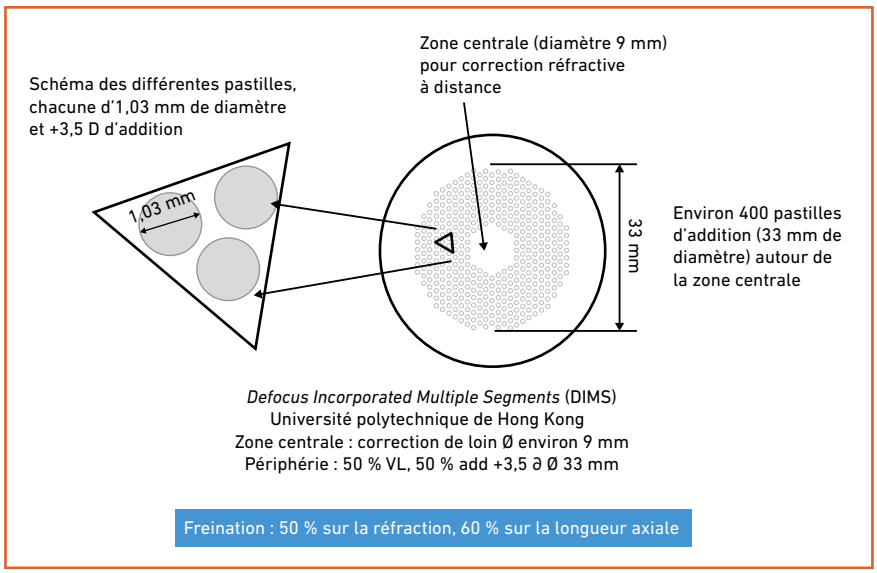


Fig. 2 : Les voies de progrès : lunettes bifocales à défocalisation simultanée (d'après [7]).

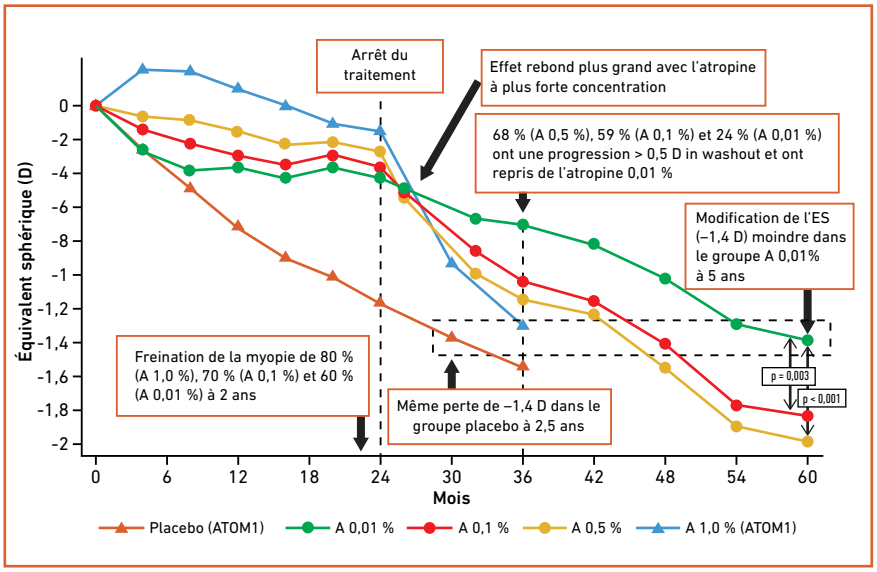


Fig. 3 : Freination de la myopie avec l'atropine (A) à faible dosage 0,01, 0,1 et 0,5 % (d'après [10]).

>>> Atropine à faible dosage

Elle est actuellement disponible dans les pharmacies centrales de certains CHU, sur ordonnance (y compris de médecins de ville). Le dosage de 0,01 % permet une freination sans effet rebond (***fig. 3***), mais moins importante que les dosages plus forts (0,025 et 0,05 %) qui ne sont pas exempts d'effets secondaires liés à un certain degré de cycloplégie et de mydriase [10]. Il persiste un risque d'effets toxiques indépendants de la dose et d'allergies, d'autant qu'il s'agit d'une préparation avec conservateur (benzalkonium).

Elle se positionne actuellement comme adjuvant d'un traitement freinateur insuffisant avec une autre méthode. Le suivi sur la modification de longueur axiale est essentiel pour ce traitement hors autorisation de mise sur le marché (AMM).

>>> Lentilles

L'**orthokératologie** est une technique éprouvée depuis plus de 20 ans mais, bien que pratique par le mode de port uniquement nocturne avec contrôle parental et permettant de s'affranchir

L'Année ophtalmologique

de toute correction dans la journée, la nécessité de s'adresser à un adaptateur formé en freine la diffusion. D'autres systèmes portés le jour, d'adaptation plus classique et moins technique, ont émergé.

Parmi les lentilles d'orthokératologie présentes sur le marché français, seule la **Z Night** de Menicon a obtenu (en juin 2019) le marquage CE (Communauté européenne) pour le contrôle myopique, s'appuyant entre autres sur les études ROMIO de 2011 [11]. Le nom des produits va évoluer dans un concept global en **Bloom Night** pour l'orthokératologie et Bloom Day pour la lentille de jour, auxquels il faudra rajouter Bloom Care pour les produits d'entretien Menicare Plus (lentilles rigides) et Soft (lentilles souples), avec uniformisation de leur présentation dans un flacon ergonomique – celui du Menicare Pure – à bouchon sécuritaire (***fig. 4***). La Z Night va donc s'appeler Bloom Night, avec une modification intéressante concernant la hauteur : quand le calculateur Easyfit propose une optimisation avec un aplatissement du rayon de courbure de 0,15 mm (0,75 ∂) ou plus, la hauteur entre la cornée et la face arrière de la lentille est automatiquement augmentée de 10 µm, ce qui peut faire diminuer l'effet orthokératologique. La Bloom Night gardera une hauteur constante.

LAO, connu pour sa lentille sclérale SPOT, a mis sur le marché en 2019 une lentille d'orthokératologie appelée **TOPK** (***fig. 5***) et déclinée pour myopies jusqu'à –7 ∂, hypermétropies jusqu'à +4 ∂

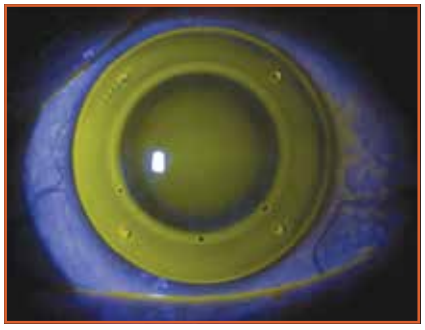


Fig. 5 : TOPK.

Fig. 4 : Menicon Bloom offre une gamme de traitements qui aide à réduire la progression de la myopie, corrigeant le défaut visuel la journée ou la nuit.

et astigmatismes jusqu'à 4 ∂. Le logiciel de calcul est en attente de diffusion.

Precilens n'est pas en reste sur le terrain de la freination myopique. Ce fabricant met à disposition 4 types de lentilles d'orthokératologie (Sleep & See, Dream Lite, DRL et Prevention) dont certaines peuvent être personnalisables, en particulier au niveau du diamètre de la zone optique et de la réfringence de l'anneau défocalisant. En 2019, il complète sa gamme avec les lentilles à port diurne **Amyopic** (***fig. 6***). Déclinables en lentilles rigides Pré-Amyopic (myopie jusqu'à –20) et en lentilles souples Amyopic Silicone (jusqu'à –15), elles répondent aux besoins de myopes avec ou sans astigmatisme, en géométrie torique interne (8 ∂) et externe (4 ∂) pour

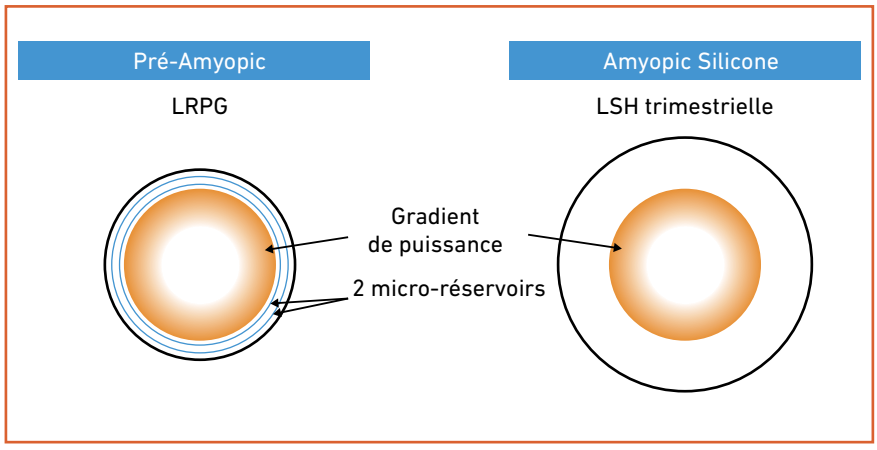


Fig. 6 : Amyopic.

la Pré-Amyopic, et torique interne pour l'Amyopic Silicone torique (6 ∂).

Côté **lentilles souples pour la freination myopique**, Cooper Vision a communiqué une étude de 3 ans concernant **MiSight**, lentille jetable journalière sphérique en hydrogel (phosphorylcholine, matériau de la Proclear) avec un taux de freination annoncé de l'ordre de 50 % en longueur axiale comme en réduction dioptrique. Rappelons qu'elle compense des myopies jusqu'à –6 ∂. Cette lentille a obtenu le 15 novembre 2019 l'approbation de la FDA (*Food and Drug Administration*) qui vient compléter le marquage CE pour le contrôle myopique (les autorités américaines favorisent les solutions diurnes).

Le site internet **controlemyopie.fr** (***fig. 7***) vient renseigner le grand public sur les questions posées par la pandémie myopique et ses conséquences.

La **Mylo** de Mark'Ennovy (***fig. 8***), également uniquement sphérique, est en

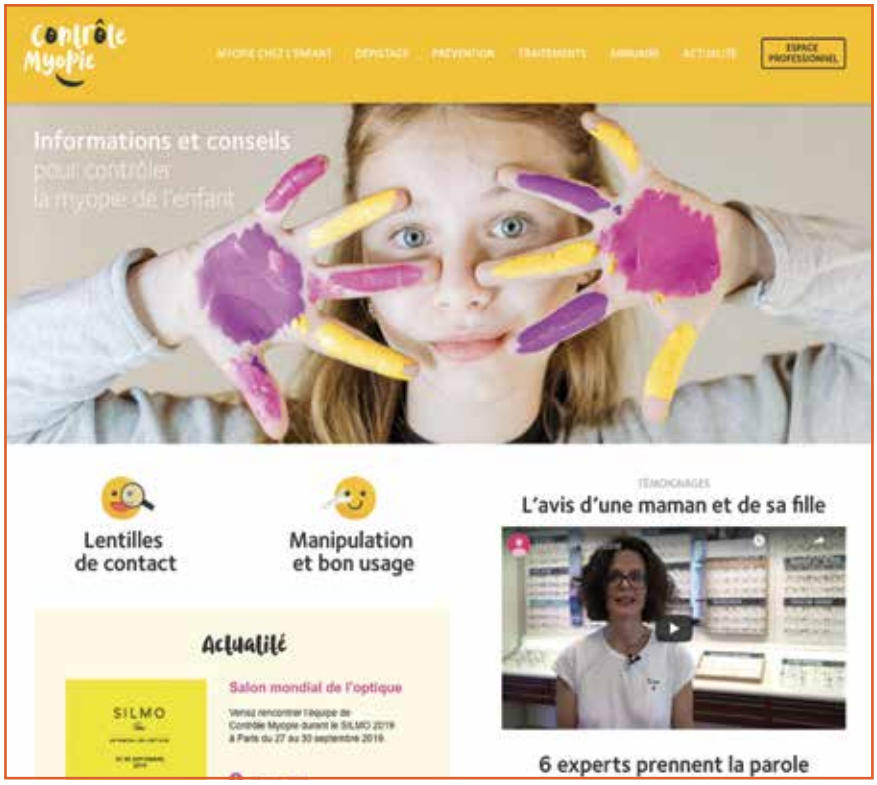


Fig. 7 : Le site controlemyopie.fr.

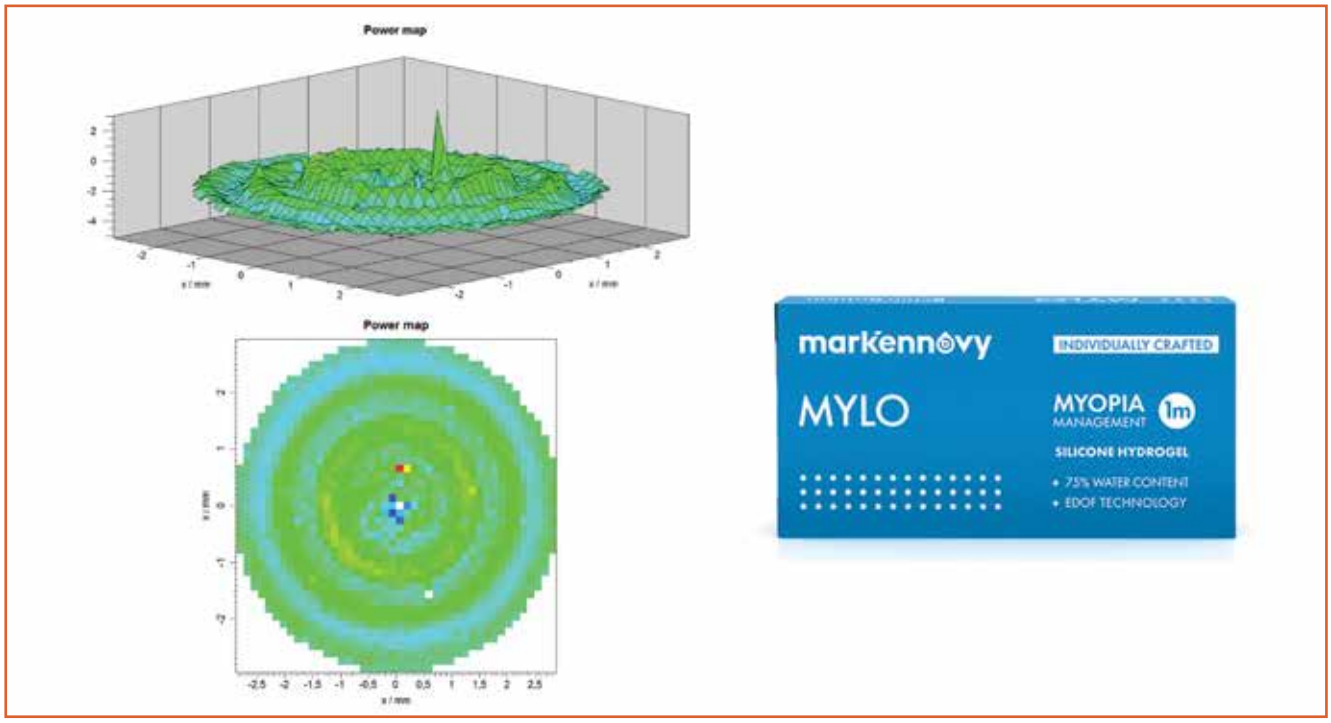


Fig. 8 : Mylo.

L'Année ophtalmologique

silicone hydrogel mais mensuelle, avec une limite à –15, et 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*, EDOF), qui limite les effets délétères de halos et de brouillard parfois présents sur les lentilles bifocales ou progressives.

Menicon a annoncé en octobre dernier le rachat d'un fabricant américain de lentilles souples de freination myopique, Visioneering Technologies, Inc. (VTI), dont la **Natural Vue** (***fig. 9 et 10***) va compléter l'offre dans ce domaine sous le nom de **Bloom Day**. Celle-ci fonctionne selon le principe de profondeur de champ augmenté (EDOF).

Fig. 9 : Bloom Day.

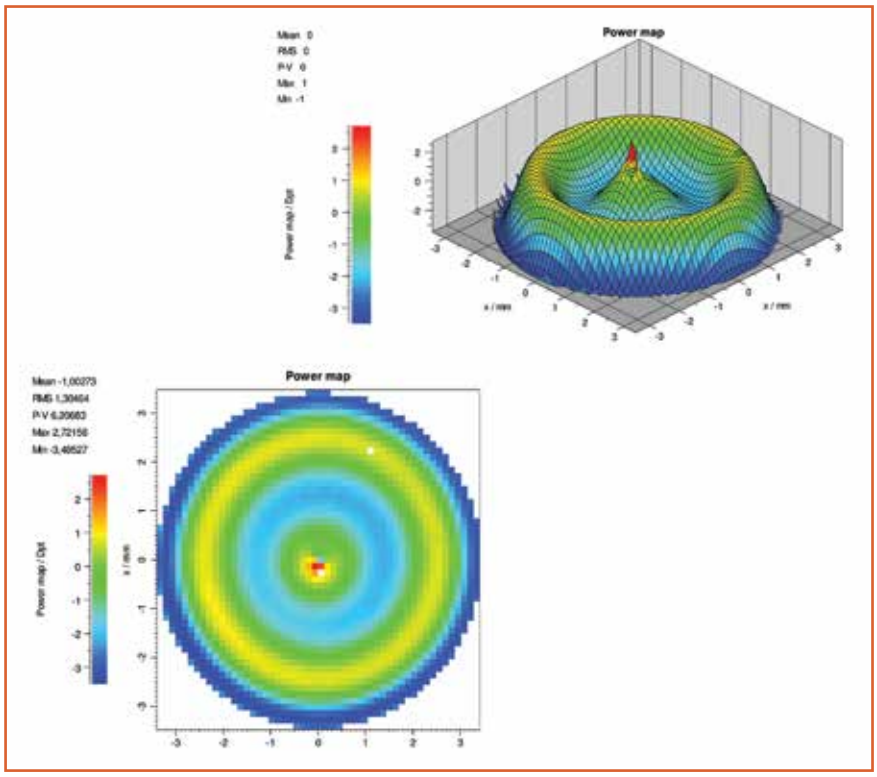


Fig. 10 : Natural Vue.

Autres nouveautés en lentilles

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

1. De nouvelles lentilles rigides et hybrides

L'**Aéria Oblate** (LCS) va permettre d'équiper les cornées opérées de chirurgie réfractive et les greffons plats avec un dégagement uniquement inverse (***fig. 11***). En cas de décentrement ou d'inconfort, cette lentille peut se voir adjoindre une jupe souple : c'est l'**Eyebrid Oblate**, dont l'adaptation est basée sur celle de la lentille rigide, à laquelle on rajoute la gestion de la jupe souple en fonction de la mobilité (***fig. 12***).

2. De nouvelles lentilles sclérales

L'**AirKone sclérale** (AKS, ***fig. 13***) vient compléter le catalogue de LCS qui a successivement mis sur le marché la SL, puis l'ICD et l'ICD HD. Une boîte d'essai avec étuis à pince (***fig. 14***) contient 2 diamètres : 15 mm sphérique et 16,5 mm à dégagement torique pour les sclères asymétriques, le méridien horizontal étant souvent plus plat que le vertical. La fabrication va de 14,5 à 17,5 mm et les flèches de 3 700 à 5 600 µm. Disponible en Acuity 200 de DK 211, c'est la lentille sclérale la plus perméable actuelle avec un DK/e supérieur à 100 pour le diamètre 15 mm. Le traitement lubrifiant Hydra-PEG (cf. *infra*) est possible pour limiter les dépôts gras, fréquents chez les patients souffrant de syndromes secs. On trouve une simplification des dénominations par rapport à l'ICD : la flèche centrale (ou Sag) se prolonge par la cornée (PCCZ = cornée périphérique de l'ICD), puis le limbe (LCZ de l'ICD) et la sclère (SLZ de

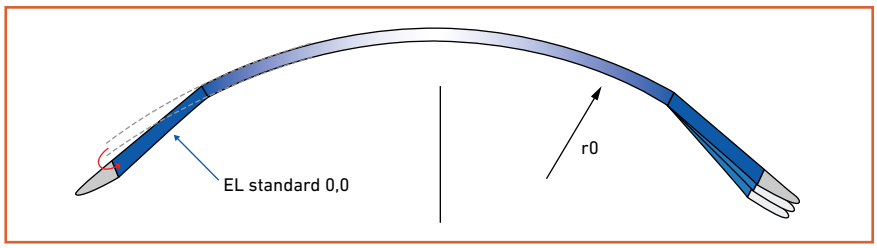


Fig. 11 : Aéria Oblate.

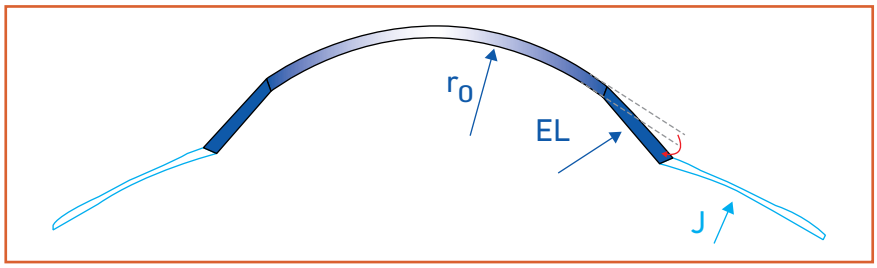


Fig. 12 : Eyebrid Oblate.

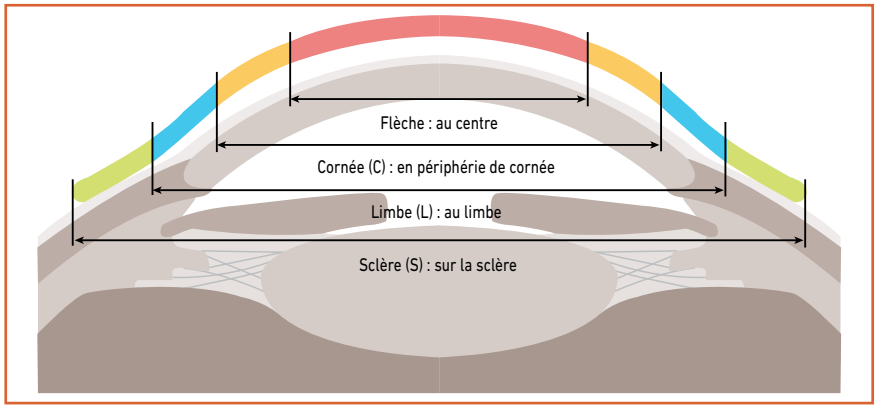


Fig. 13 : AKS, une lentille en 4 zones.

l'ICD). Le dégagement torique (appelé Tore) peut être asymétrique et ne toucher qu'un quadrant (ATD). Une collerette permet de gérer une bulle de filtration ou une pinguécula (plusieurs grades disponibles).

Swiss Lens met à disposition une lentille **Orbiflex Sclera** de 15 mm de diamètre, avec des flèches de 3 500 à 5 400 µm, dans une boîte d'essai métallique aux étuis aimantés pour faciliter le rangement. 3 dégagements sphériques et 6 toriques sont disponibles.

Les nouveaux matériaux ou traitement de surface

1. L'Hydra-PEG (Contamac)

Sur toutes 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 beaucoup plus efficace qu'un traitement plasma en cas d'apparition de zones d'assèchement. Ce traitement peut être fait en différé sur une lentille ayant 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 (savonnage),

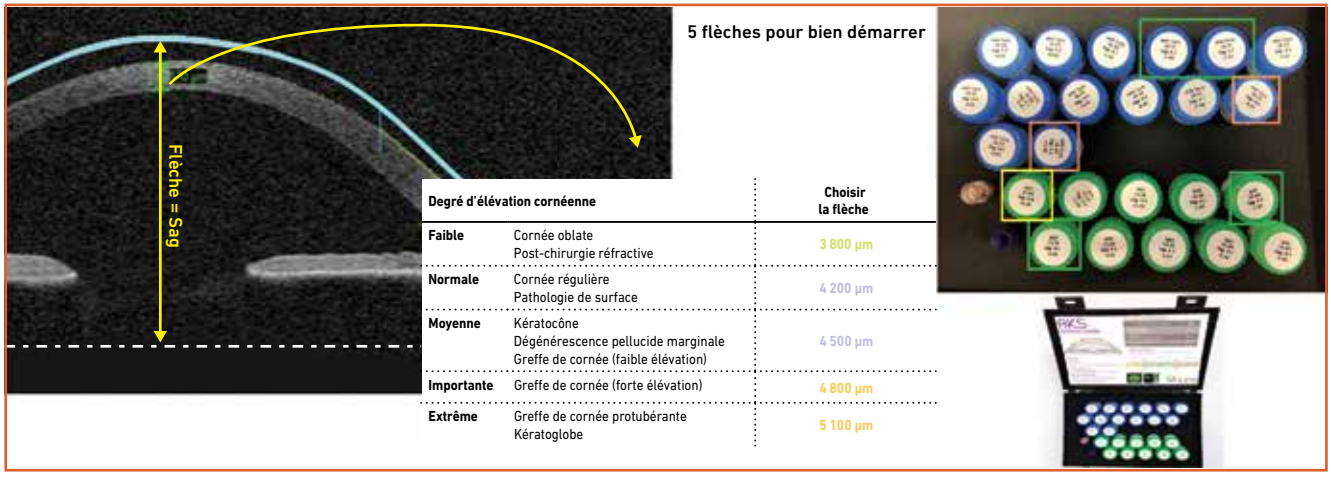


Fig. 14 : Choisir la première lentille d'essai.

L'Année ophtalmologique

tout produit à base d'alcool ou abrasif. Une liste des produits autorisés (la plupart des multifonctions et des peroxydes) est disponible sur le site internet de LCS.

2. Côté lentilles souples

>>> Lentilles en silicone hydrogel

- ***Sphériques***

Le blister de la **Miru 1 Day upside** de Menicon a été changé pour plus de facilité de préhension. Rappelons qu'il présente obligatoirement la lentille sur sa face externe pour une préhension manuelle sans retournement, évitant de contaminer la face interne (en contact avec la cornée du patient).

Deux innovations pour les patients connectés : Ophtalmic propose la **Screen Relax Technology SRT**, lentille mensuelle pour amétropies sphériques dont la géométrie allie une zone optique sphérique et un anneau réfringent suffisamment éloigné de l'aire pupillaire (***fig. 15 et 16***) pour ne pas être gênant avec les lumières. Dans la même veine que le verre "antifatigue", elle est censée diminuer les efforts accommodatifs et soulager les yeux soumis à une utilisation prolongée des écrans : le clignement raréfié est une cause d'entrée dans la spirale inflammatoire (décrite par Baudouin *et al.*) qui aboutit à l'auto-entretien de l'œil sec. Elle est particulièrement efficace sur le confort des patients ésophoriques qui sont ainsi placés dans les meilleures conditions de relâchement de leur accommodation. La SRT est fabriquée dans un silicone hydrogel de DK/e à 100 (***encadré 1***) enrobé d'acide hyaluronique avec un faible modulus (0,6 MPa) et une hydrophilie moyenne (45 %). Pour le moment, elle existe en sphères de –12 à +8 (par 0,25 de –8 à +6).

Johnson & Johnson a étendu sa gamme Acuvue Oasys avec une lentille photochromique, en partenariat avec Transition dont on connaît le traitement de surface sur les verres de lunettes :

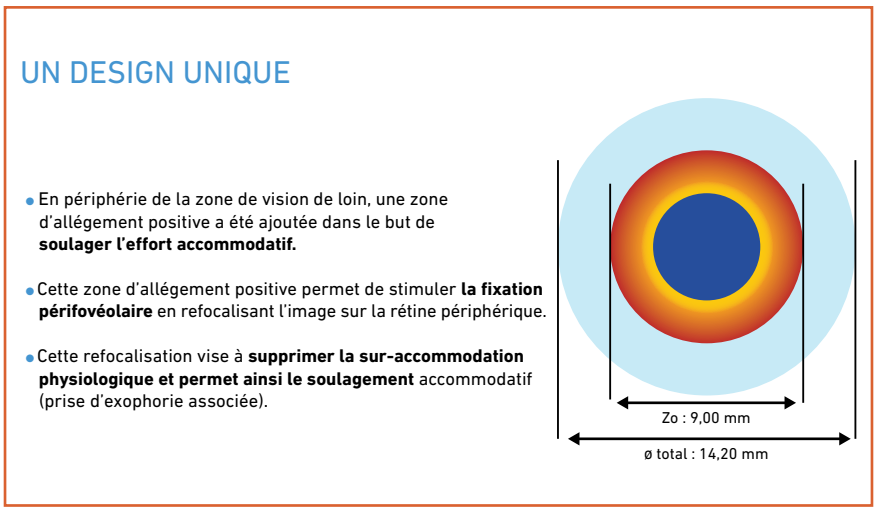


Fig. 15 : Screen Relax Technology SRT.

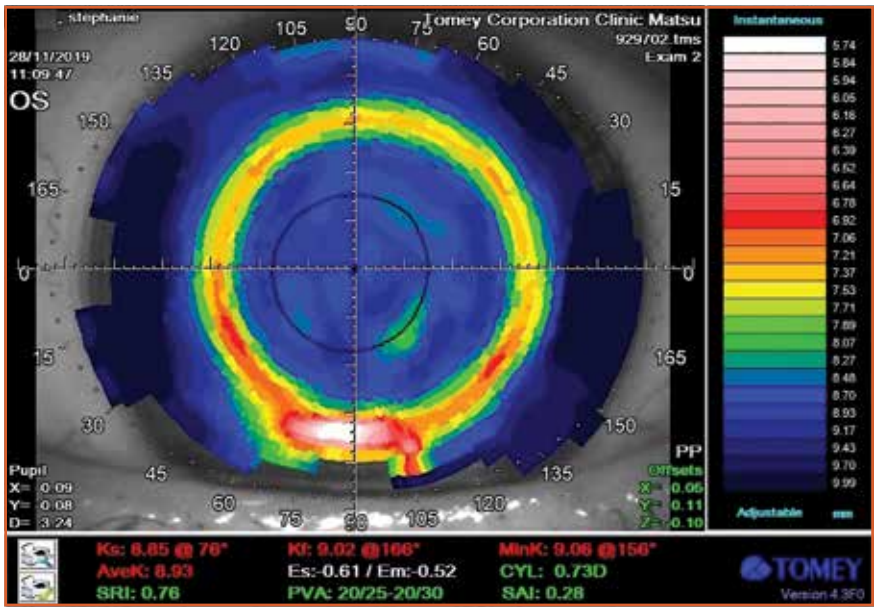


Fig. 16 : Topographie d'un œil équipé d'une lentille SRT (photo J.-P. Colliot).

À propos des unités de perméabilité des matériaux

Rappelons que le DK est un calcul complexe de perméabilité à l'oxygène [(10^{-11} cm^2 x mL d'O_2)/(s x mL x mmHg)] et caractérise le matériau, la transmissibilité étant le rapport du DK à l'épaisseur de la lentille (en millimètre) au centre pour une puissance de –3, et c'est ce DK/e qui sert à comparer les lentilles entre elles. L'unité Fatt initiale, un temps remplacée par l'ISO-Fatt (la pression exprimée en hectopascals au lieu des mmHg) est actuellement exprimée en Barrer ou DK unit avec prise en compte des effets de bord, c'est-à-dire de courants non perpendiculaires au matériau, surtout présents en périphérie de la zone testée.

Encadré 1.

Oasys Transitions. Lentille bimensuelle pour amétropie sphérique, elle n'est pas limitée à l'usage extérieur. Les conditions d'éblouissement sont nombreuses dans la vie courante, que ce soit les lumières extérieures ou les écrans avec en particulier la lumière bleue, les surfaces réfléchissantes, la conduite de jour au soleil ou de nuit avec les phares, les lumières artificielles ou le fort ensoleillement (***fig. 17***). Le chromophore est présent dans la matière de la lentille (ce n'est pas un revêtement de surface) qui contient également un filtre UV et un filtre anti-lumière bleue. Le DK/e est à 121 (méthode polarographique, ***encadré 2***). Une protection de base à l'état de repos appréciable pour la réduction de la lumière vive pendant la conduite de nuit (c'est-à-dire les lampadaires, les phares), avec une amélioration de la distance de détection des panneaux routiers, va s'activer dès 45 secondes à la lumière, ce qui permet une clarté de vision dans des conditions de forte luminosité, sans que l'effet esthétique ne soit trop visible à une distance "sociale" (de plus d'un mètre, ***fig. 18***). Le temps de récupération après un stress lumineux est significativement plus rapide qu'avec une lentille Oasys classique et la lentille permet de diminuer en ambiance lumineuse nocturne les halos, la dispersion et les stries lumineuses. Johnson & Johnson a remporté le SILMO d'Or 2019 pour cette lentille.

À propos de la mesure du DK/e

Deux méthodes sont utilisées, polarographique : l'oxygène traversant la lentille est mesuré à l'aide d'une cathode directement placée sous celle-ci ; coulométrique : l'oxygène arrive dans une chambre traversée par un flux d'azote qui le porte vers l'appareil de mesure situé à la sortie. La méthode coulométrique est moins sujette à variations, mais le fabricant n'indique pas toujours sur sa notice à laquelle il fait référence : il convient donc de ne comparer les DK/e entre eux que si les méthodes sont identiques.

Encadré 2.

Fig. 17 : Oasys Transitions.

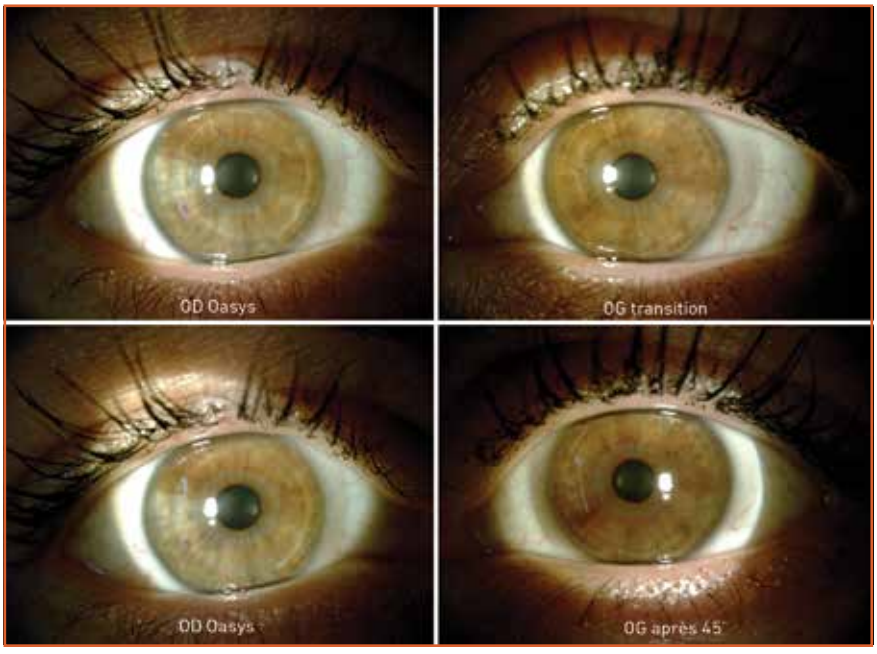


Fig. 18 : En haut, sur l'œil droit Acuvue Oasys, sur l'œil gauche Acuvue Oasys Transitions en ambiance intérieure. **En bas**, sur l'œil droit Acuvue Oasys, sur l'œil gauche Acuvue Oasys Transitions après 45 secondes d'exposition au soleil (photos J.-P. Colliot).

L'Année ophtalmologique

Une originalité pour les presbytes, avec l'**EDOF** de Mark'Ennovy : la géométrie de lentille MYLO sert de base pour le presbyte sous le nom EDOF, mais avec 3 additions qui en modifient le profil. Le protocole d'adaptation est radicalement différent des autres lentilles pour presbytes car il privilégie les fortes additions sur l'œil dominant. Les additions modifient l'emplacement des zones réfringentes mais pas leur hauteur qui reste faible (***fig. 19***), sans pic de réfringence, éliminant par là même les sensations de halos et de brouillard. La fabrication est à la commande, il s'agit d'une lentille mensuelle dans le même silicone hydrogel que la Saphir.

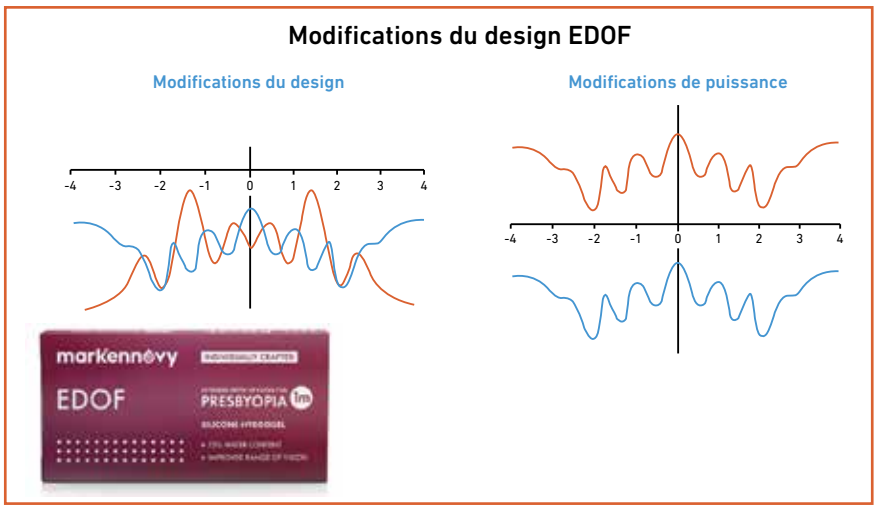


Fig. 19 : EDOF : **à gauche** profil de 2 additions différentes, **à droite** même addition pour des puissances en vision de loin différentes.

• *Toriques*

La gamme pour la **Miru Toric** de Menicon est étendue, la lentille mensuelle qui équipera les hypermétropes astigmates jusqu'à +4, toujours avec les 3 cylindres classiques.

Une lentille torique mensuelle apparaît chez Johnson & Johnson, la **Vita torique**, qui reprend le système de stabilisation rapide de l'Oasys et le matériau de la Vita sphérique avec un DK/e de 129 (méthode polarographique, ***encadré 2***).

>>> Lentilles en hydrogel

Citons quelques modifications en jetables journalières. Les lentilles toriques jetables journalières **Biotrue** de Bausch + Lomb ont mis à disposition une extension de gamme :
– pour les myopes de 0 à –6 dans tous les axes par pas de 10°, pour les cylindres de 0,75, 1,25 et 1,75 ;
– pour les hypermétropes jusqu'à +4, un cylindre de 2,25 et plus d'axes pour les cylindres moins importants ;
– pour les myopes jusqu'à –9, 4 cylindres et de nombreux axes.

La **Versa torique** de Mark'Ennovy est une lentille 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° pour des sphères de –10 à +10 : 65 sphères, 15 cylindres et 36 axes ! Le rayon (8,70) et le diamètre (14,40) sont 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. 2020 va malheureusement voir sa disparition car la demande a dépassé les capacités de fabrication du laboratoire.

Menicon annonce l'apparition prochaine de la lentille torique à étui plat (**Miru One Day Flat Pack Toric**) pour le 1er semestre 2020. Rappelons que son étui déjà connu sur la One Day sphérique unifocale permet de présenter la lentille systématiquement sur sa face externe pour éviter une contamination de la face interne et n'autorise pas le réemploi (pas de cavité de trempage).

Côté entretien

Les nouveaux **étuis à grands paniers pour lentilles sclérales** sont à présent inclus avec les solutions suivantes (***fig. 20***) :
– povidone (Cleadew SL) avec un espace pour insérer la pastille enzymatique de neutralisation et un pack avec le savon Otéclean, comme pour les autres présentations du Cleadew : Soft et GP ;
– Avizor Ever Clean Scléral, peroxyde avec déprotéinisation enzymatique incluse dans le comprimé quotidien neutralisant avec un logement pour le comprimé. Rappelons que le cycle ne dure que 2 heures et un colorant vert indique la neutralisation.

Un **kit de départ pour lentilles sclérales** chez Menicon est également commercialisé, avec un étui à grands paniers utilisé pour la déprotéinisation Progent, un étui plat pour la conservation nocturne des lentilles, une ventouse de pose DMV Maxi cup et une de retrait DMV Ultima.

Parmi les **solutions multifonctions**, le Complete Revitalens se transforme en Acuvue Revitalens, actif entre autres sur plus de 99 % des kystes et les formes vivantes d'*Acanthamoeba*, ce qui est un plus quand on connaît la relation entre l'eau du réseau et les kératites amibiennes sous lentilles. Ophtalmic propose une formule Jazz Comfort contenant de l'allantoïne et de l'acide hyaluronique pour améliorer le confort à la pose et dans

Fig. 20A : Cleadew SL, kit pour lentilles sclérales. **B :** Avizor Everclean pour lentilles sclérales. **C :** kit Menicon pour lentilles sclérales.

la journée. Il est en particulier complémentaire du matériau de la lentille SRT.

Enfin, le **Contaguide** a fêté en 2019 son 30e anniversaire et l'édition numérique est refondue, plus lisible. Elle contient les nouveautés, en avance donc sur l'édition papier qui est toujours distribuée.

Conclusion

La contactologie médicale reste donc plus que jamais innovante et mérite de garder une place dans l'arsenal thérapeutique de l'ophtalmologiste, même au temps de la délégation des tâches !

BIBIOGRAPHIE

1. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA *et al.* Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*, 2016;123:1036-1042.
2. Brennan NA. Predicted reduction in high myopia for various degrees of myopia control. *Cont Lens Anterior Eye*, 2012;35:e14-e15.
3. Jones LA, Sinnott LT, Mutti DO *et al.* Parental history of myopia, sports and outdoor activities, and future myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007;48:3524-3532.
4. Torii H, Kurihara T, Seko Y *et al.* Violet light exposure can be a preventive strategy against myopia progression. *EBioMedicine*, 2017;15:210-219.
5. Ip JM, Saw SM, Rose KA *et al.* Role of near work in myopia: findings in a sample of Australian school children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008;49:2903-2010.
6. Abbott ML, Schmid KL, Strang NC. Differences in the accommodation stimulus response curves of adult myopes and emmetropes. *Ophthalmic Physiol Opt*, 1998;18:13-20.
7. Lam CSY, Tang WC, Tse DY *et al.* Defocus incorporated multiple segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*, 2019;104:363-368.
8. Cheng D, Schmid KL, Woo GC *et al.* Randomized trial of effect of bifocal and prismatic bifocal spectacles on myopic progression: two-year results. *Arch Ophthalmol*, 2010;128:12-9.
9. Yang Z, Lan W, Ge J *et al.* The effectiveness of progressive addition lenses on the progression of myopia in Chinese children. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2009;29:41-48.
10. Gong Q, Janowski M, Luo M *et al.* Efficacy and adverse effects of atropine in childhood myopia: a meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*, 2017;135:624-630.
11. Cho P, Cheung SW. Protective role of orthokeratology in reducing risk of rapid axial elongation: a reanalysis of data from the ROMIO and TO-SEE studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:1411-1416.

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 oculoplastie ?

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

L'année 2019 a été riche en oculoplastie. Schématiquement, trois grands thèmes peuvent être dégagés : les nouveautés en pathologie palpébrale, les nouveautés en pathologie orbitaire et enfin les nouveautés technologiques que nous serons, peut-être, amenés à utiliser dans un futur proche. Bonne lecture !

Les nouveautés en pathologie palpébrale

1. Traitement des poches malaires : les antibiotiques à notre secours !

Les poches malaires (à bien différencier des poches graisseuses en paupière inférieure) correspondent à une accumulation de liquide, principalement de la lymphe, au niveau de la joue. Anatomiquement, la poche malaire est "trappée" entre le ligament orbito-malaire et le ligament zygomatico-cutané (***fig. 1***). Sauf cause systémique sous-jacente, les poches malaires sont bénignes mais à l'origine d'une demande esthétique importante. Leur traitement demeure un challenge. Les traitements médicaux (injection de hyaluronidase, corticoïdes, diurétiques, massages) et chirurgicaux (lift malaire avec relâchement ligamentaire, excision directe) sont souvent décevants.

Les auteurs de cette étude américaine [1] se sont intéressés à la doxycycline directement injectée dans les poches malaires à une dose de 10 mg/mL. La doxycycline est un antibiotique largement utilisé pour ses propriétés sclérosantes dans d'autres indications (lymphocèles, épanchements pleuraux récidivants…). L'injection était réalisée dans plusieurs plans (sous-cutané, intramusculaire, sous-musculaire). 11 patients ont été inclus rétrospectivement. Les poches malaires étaient évaluées sur une échelle de 0 à 3. Les patients ont bénéficié en moyenne de 1,4 injection (1-2) de 0,72 mL (0,15-2 mL) par poche. Une réduction statistiquement significative des poches malaires a été constatée (2,5 à 0,8 ; $p < 0,001$) avec un suivi moyen de 6 mois. Le principal effet secondaire était une douleur à l'injection rapidement résolutive (les injections étaient réalisées sans xylocaïne associée). En cas de réinjection, un délai de 3 à 6 mois était respecté compte tenu du délai d'action parfois retardé de l'injection.

La doxycycline injectée apparaît comme un traitement prometteur des poches malaires. Elle demeure un traitement hors autorisation de mise sur le marché (AMM). Des études prospectives sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

2. Traitement de la rétraction palpébrale supérieure unilatérale… en opérant l'œil controlatéral !

La rétraction palpébrale est un signe cardinal de l'orbitopathie dysthyroïdienne (ODT, ***fig. 2A***). Son traitement repose habituellement sur une chirurgie du muscle de Müller (müllerotomie) ou du muscle releveur de la paupière (recul voire allongement par autogreffe). Dans

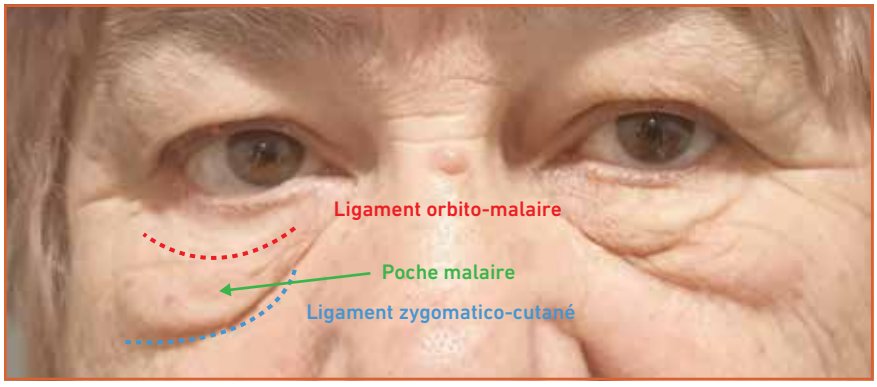


Fig. 1 : Anatomie des poches malaires.

cette étude thaïlandaise [2], les auteurs ont "paradoxalement" corrigé la rétraction palpébrale en réalisant une ascension de la paupière controlatérale avec une résection conjonctivo-müllerienne. Étaient inclus des patients présentant une orbitopathie dysthyroïdienne inactive (biologiquement et cliniquement depuis plus de 6 mois) et une rétraction palpébrale unilatérale.

Une goutte de néosynéphrine 10 % était instillée au niveau de l'œil "sain". En cas de correction de l'asymétrie (baisse de la paupière rétractée, ascension de la paupière saine), l'indication opératoire était retenue. 12 patients étaient inclus rétrospectivement. La chirurgie réalisée était une résection conjonctivo-müllerienne de 8 mm. Une diminution statistiquement significative de la paupière rétractée et une ascension de la paupière saine étaient constatées (p = 0,002), permettant l'obtention d'une quasi-symétrie. Le test à la néosynéphrine était statistiquement corrélé au résultat postopératoire. Le suivi moyen était de 9,8 mois (1-31 mois).

Cette étude repose sur la loi de Hering qui considère les 2 paupières comme une seule entité. La loi de Hering est bien connue et exploitée par les oculoplasticiens en cas de ptosis, mais elle est moins connue et utilisée dans les cas de rétraction palpébrale. La résection conjonctivo-müllerienne a l'avantage d'être une chirurgie simple, prédictible et permettant l'obtention d'un bon contour palpébral. Comme pour le ptosis, la positivité du test à la néosynéphrine est un préalable indispensable à la chirurgie. Dans cette étude, 25 % des tests à la néosynéphrine réalisés étaient négatifs (***fig. 2***).

3. Chirurgie du ptosis congénital : un geste simple pour améliorer la lagophtalmie postopératoire

Le ptosis congénital est une pathologie fréquente, secondaire à une dysplasie adipeuse du muscle releveur de la

Fig. 2A : Rétraction palpébrale supérieure gauche. **B :** résultat 10 min après instillation d'une goutte de néosynéphrine 10 % dans l'œil droit, bonne ascension de la paupière supérieure droite (+ mydriase) mais pas de correction de la rétraction de la paupière supérieure gauche. Pas d'indication à réaliser une résection conjonctivo-müllerienne de l'œil droit.

paupière supérieure. En résulte une chute de la paupière supérieure associée à une force du muscle releveur diminuée (< 8 mm). Son traitement repose sur la résection du muscle releveur (force du releveur > 4 mm) ou sur une suspension frontale (force < 4 mm). Le raccourcissement du muscle releveur est la chirurgie la plus fréquemment réalisée. Les suites opératoires sont quasi systématiquement marquées par une lagophtalmie et une asynergie oculopalpébrale (*lid lag*), potentiellement pourvoyeuses de complications cornéennes.

Le ligament de Whitnall correspond à une charpente fibreuse tendue horizontalement au-dessus du muscle releveur (***fig. 3A***). Grosso modo, il permet de "retenir" la paupière dans le regard vers le haut et vers le bas. Dans cette étude égyptienne [3], les auteurs ont tenté de réduire la survenue de la lagophtalmie et du *lid lag* postopératoires en séparant la partie médiane du muscle releveur du ligament de Whitnall (***fig. 3B***).

Une étude rétrospective comparative sur 88 ptosis congénitaux traités par raccourcissement du muscle releveur a été conduite. 43 paupières étaient incluses dans le groupe 1 (pas de relâchement de l'attache releveur-Whitnall) et 45 dans le groupe 2 (relâchement de l'attache médiane releveur-Whitnall). Les groupes étaient identiques en préopératoire. La chirurgie pratiquée était standard (abord cutané, résection du releveur, reformation du pli palpébral) et réalisée par le même opérateur. En postopératoire, aucune différence significative n'était constatée entre les 2 groupes concernant la fente palpébrale (p = 0,234) et le MRD1 (*Margin Reflex Distance 1* ; p = 0,731). En revanche, il y avait statistiquement moins de lagophtalmie, *lid lag* et complication cornéenne dans le groupe 2 comparativement au groupe 1 (p < 0,001, p < 0,001, p < 0,001).

Les auteurs concluent que relâcher l'attache médiane entre le releveur et le ligament de Whitnall est une technique

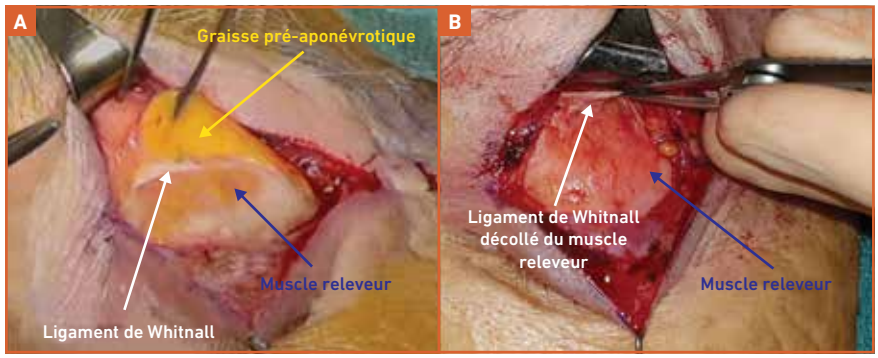


Fig. 3A : Anatomie chirurgicale de la paupière supérieure. **B :** décollement du ligament de Whitnall en médian.

L'Année ophtalmologique

efficace permettant de réduire les complications postopératoires. D'un point de vue physiopathologique, les auteurs pensent que le ligament de Whitnall va se ré-attacher secondairement au muscle releveur de la paupière dans une position plus "physiologique", expliquant le meilleur déroulé palpébral.

4. Ptosis du sujet âgé : et si les statines jouaient un rôle ?

Les statines sont des médicaments hypolipémiants fréquemment prescrits. Leur principal effet secondaire est la myopathie. La myopathie aux statines est rare (< 1 % des cas) et peut varier de simples myalgies à une véritable rhabdomyolyse. L'association entre ptosis et statines est mal connue. Seuls quelques *case reports* pointaient du doigt un possible lien.

Dans cette étude rétrospective unicentrique américaine [4], les auteurs ont étudié 293 patients ayant consulté pour ptosis entre 2011 et 2016 et traités de manière concomitante par statines. Étaient exclus les patients présentant une autre étiologie de leur ptosis (traumatisme, dystrophies musculaires…). Sur les 293 patients, 47 (16 %) rapportaient des symptômes évocateurs de myopathie (fatigue musculaire, myalgies…). Ces patients bénéficiaient d'un dosage des CPK et de la myoglobine ainsi que des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine afin d'éliminer une myasthénie. Sur les 47 patients, 15 (soit 5,1 % du nombre total de patients : 293) présentaient une augmentation des CPK et de la myoglobine (sans anticorps de la myasthénie) compatibles avec une myopathie aux statines. L'âge moyen était de 71 ans avec une prédominance féminine (80 %). Ces patients présentaient également une diplopie binoculaire (n = 6 ; 40 %), une dysphagie (n = 6 ; 40 %) et une faiblesse musculaire généralisée (n = 14 ; 93,1 %). Parmi eux, 2 patients présentaient un tableau de rhabdomyolyse ayant nécessité une hospitalisation. À l'examen clinique, la force du muscle releveur était conservée.

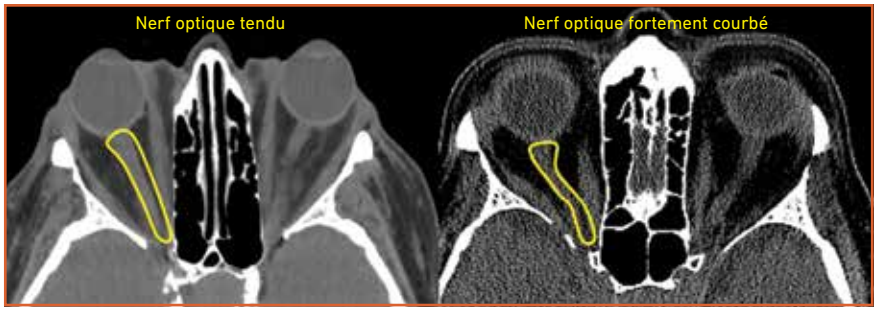


Fig. 4 : Exemple de classification en fonction l'aspect du nerf optique : tendu/courbé/fortement courbé.

À l'arrêt du traitement, le ptosis s'améliorait significativement, même si 4 (26,6 %) patients ont quand même été opérés en raison d'un ptosis aponévrotique associé.

Cette étude possède plusieurs limites : étude rétrospective, absence d'examen neurologique réalisé par un neurologue (myasthénie oculaire volontiers séronégative), absence de preuve histologique. Cela étant dit, elle met en lumière une potentielle complication méconnue des statines pouvant concerner, dans cette étude, jusqu'à 5 % des patients présentant un ptosis. Cette étude justifie la réalisation d'études prospectives sur le sujet.

Les nouveautés en pathologie orbitaire

1. Vers une meilleure compréhension de la neuropathie optique dysthyroïdienne

La neuropathie optique est une complication redoutée de l'orbitopathie dysthyroïdienne. Son origine supposée est microvasculaire, secondaire à une compression mécanique du nerf optique à l'apex par les muscles oculomoteurs hypertrophiés. Cependant, plusieurs auteurs avancent régulièrement un étirement du nerf optique, sans étude clinique ou radiologique sous-jacente.

Une étude britannique [5], complexe de prime abord, a étudié le rôle joué par l'étirement du nerf optique à partir de scanners en évaluant : l'aspect du nerf optique (fortement courbé, légèrement courbé, tendu) (***fig. 4***), la longueur du nerf optique (LNO) – mesurée de l'anneau tendineux commun de Zinn au bord postérieur du globe – et la distance entre la cornée et l'apex orbitaire (COAX) (***fig. 5***). Le raisonnement des auteurs est le suivant : lors du développement de l'exophtalmie, la LNO et la distance COAX devraient augmenter de manière linéaire. Quand le nerf optique atteint son seuil de "déformation élastique", il devrait apparaître une cassure dans cette relation linéaire, avec une LNO augmentant peu ou pas et une distance COAX continuant d'augmenter (par déformation du globe oculaire sous la pression intraorbitaire).

Cette étude rétrospective a comparé 115 orbites avec neuropathie optique *versus* 115 orbites sans neuropathie optique. Une augmentation de la LNO était retrouvée dans le groupe neuropathie optique (LNO = 32,9 *versus* 31,5 mm ; p = 0,011) sans différence significative concernant l'aspect du nerf

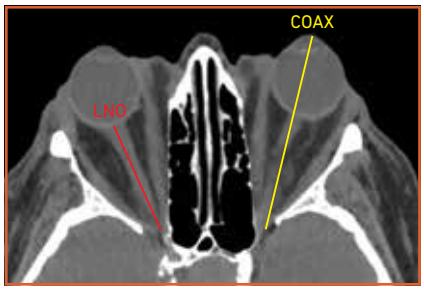


Fig. 5 : Mesure de la LNO (de la fissure orbitaire supérieure au bord postérieur du globe) et de la distance COAX (de la fissure orbitaire supérieure à l'apex cornéen).

optique (p = 1,0). Dans les 2 groupes, la LNO et la distance COAX suivaient une relation strictement linéaire plaidant en faveur d'une absence d'étirement pathologique du nerf optique, notamment dans le groupe neuropathie optique (p = 0,99).

Alors, que retenir de cette étude ? Pour faire simple, les patients avec neuropathie optique ont une LNO augmentée et cette dernière ne se fait pas aux dépens d'un étirement pathologique du nerf optique mais plutôt d'une augmentation globale du volume orbitaire intraconique. Malgré son caractère original et complet (notamment au niveau statistique), cette étude ne prend en compte que des critères mécaniques sans aborder des critères biologiques, au premier rang desquels l'inflammation orbitaire (score d'activité clinique éludé !).

Une autre étude conduite aux États-Unis [6] s'est intéressée au rôle joué par les muscles oculomoteurs (MOM) dans la neuropathie optique dysthyroïdienne. Quelques études volumétriques sur scanner ont identifié les muscles droits médiaux et inférieurs comme les principaux responsables de la compression du nerf optique. Pourtant, le déficit campimétrique classiquement rencontré dans la neuropathie dysthyroïdienne est inférieur donc mal expliqué par les muscles précédemment incriminés. Les études volumétriques précédentes étudiaient le volume total des MOM. Dans cette nouvelle étude [6], les auteurs se sont intéressés au volume de chaque MOM, de la graisse orbitaire et du nerf optique à partir de scanners en coupe coronale uniquement au niveau du tiers postérieur de l'orbite, là où la compression du nerf optique est supposée être maximale.

25 patients étaient inclus, dont 11 orbitopathies avec neuropathie et 14 orbitopathies sans neuropathie. Le volume total de tous les MOM rapporté au volume total des tissus mous au niveau du tiers postérieur de l'orbite était plus important dans le groupe neuropathie optique (p = 0,02). Une analyse muscle par muscle retrouvait un épaississement statistiquement significatif uniquement du complexe droit supérieur/muscle releveur de la paupière dans le groupe neuropathie optique comparativement au groupe sans neuropathie (p = 0,008) (***fig. 6***). Dans le groupe neuropathie optique, 58 % des patients présentaient un déficit campimétrique inférieur.

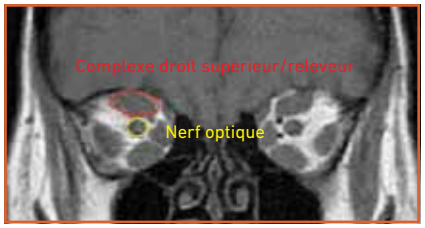


Fig. 6 : Coupe coronale du 1/3 postérieur de l'orbite montrant les rapports entre le nerf optique et les muscles oculomoteurs, notamment le complexe droit supérieur/releveur.

La conclusion des auteurs est la suivante : dans la neuropathie optique dysthyroïdienne, on observe un épaississement global de tous les muscles au niveau du tiers postérieur de l'orbite. Il se produit un certain équilibre jusqu'au jour où un épaississement plus marqué du complexe droit supérieur/muscle releveur se produit, conduisant à la neuropathie optique et au classique déficit inférieur au champ visuel.

2. Hémangiomes caverneux : la radiochirurgie, un nouvel arsenal thérapeutique

L'hémangiome caverneux (HC) est la tumeur bénigne la plus fréquente de l'adulte. Du fait de sa localisation souvent intra-conique, l'HC est au contact d'un grand nombre de structures vasculonerveuses d'importance. La neuropathie optique compressive est la principale complication (***fig. 7***). Le traitement chirurgical est le traitement de référence. Cependant, en cas de localisation apicale, de nombreuses adhérences postérieures avec la fissure orbitaire supérieure sont fréquemment rencontrées en peropératoire, rendant l'extraction de l'HC compliquée et dangereuse (***fig. 8***).

Une étude rétrospective coréenne [7] a étudié l'efficacité de la radiochirurgie stéréotaxique par gamma *knife* fractionnée

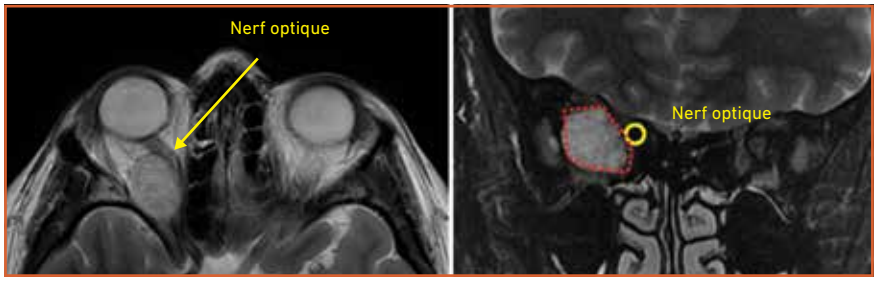


Fig. 7 : Hémangiome caverneux intraconique comprimant et refoulant le nerf optique (**en jaune**) en médial.

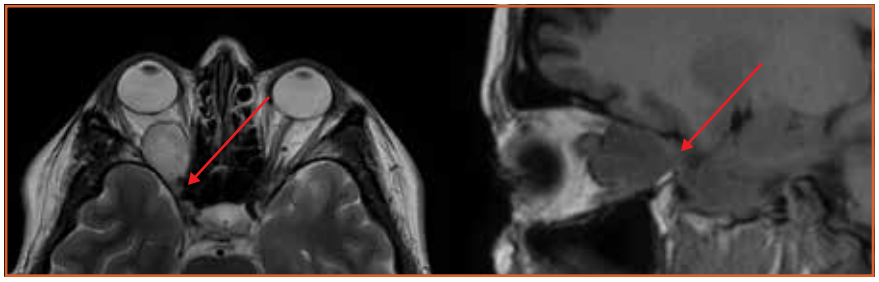


Fig. 8 : Hémangiome caverneux adhérent à la fissure orbitaire supérieure (**flèche rouge**).

L'Année ophtalmologique

en 4 séances de 5 Gy chez 12 patients présentant un HC apical responsable d'une neuropathie optique compressive. Une amélioration de l'acuité visuelle, du déficit pupillaire afférent relatif, de l'exophtalmie et une résolution complète du champ visuel étaient constatées chez 83,3 %, 60 %, 33,3 % et 58,3 % des patients respectivement ($p < 0,05$). 2 patients n'avaient pas d'amélioration de leur champ visuel en raison d'une neuropathie optique ancienne avec atrophie optique. Le volume évalué par IRM des HC est passé de 3 104 à 658 mm^3 ($p < 0,001$), soit une réduction de 70 % du volume à l'issue d'un suivi moyen de 28,5 mois. Aucun effet secondaire n'était constaté. Aucune repousse tumorale n'était constatée durant le suivi.

D'autres études soutiennent la radiosensibilité des HC. Le mécanisme d'action supposé serait celui d'une occlusion vasculaire intra-tumorale. Contrairement à la radiothérapie classique, la radiochirurgie stéréotaxique permet une délivrance plus importante et plus précise des rayons tout en réduisant la toxicité sur les structures adjacentes, notamment le nerf optique. La radiothérapie stéréotaxique apparaît comme une arme thérapeutique supplémentaire en cas d'HC difficilement extirpable chirurgicalement.

Les nouveautés technologiques en orbitopalpébral

1. Inflammation orbitaire : l'imagerie thermique à notre secours

L'orbitopathie dysthyroïdienne est une pathologie inflammatoire responsable d'une hypertrophie des muscles oculomoteurs et de la graisse orbitaire. La maladie obéit à la courbe de Rundle, avec une phase inflammatoire initiale "chaude" suivie d'une phase cicatricielle "froide". L'activité de la maladie est basée sur le *Clinical Activity Score* (CAS) comportant 7 items. En cas de CAS ≥ 3, il existe une indication de bolus de corticoïdes IV conformément au protocole EUGOGO. Cependant, le CAS est un score imparfait du fait de sa subjectivité et de ses faux positifs. Par exemple, un chémosis peut être constaté en raison d'une stase veineuse due à l'hypertrophie musculo-graisseuse, en dépit de toute inflammation orbitaire active (orbitopathie "hydraulique" des Anglo-Saxons).

L'imagerie thermique repose sur la détection infrarouge dégagée par la chaleur. L'imagerie thermique appliquée à la médecine est à l'étude depuis une vingtaine d'années. Initialement, la principale limite était le manque de résolution des caméras thermiques. Depuis plusieurs années, de nouvelles caméras thermiques haute résolution (dont certaines peuvent être fixées sur des smartphones !) ont vu le jour.

Une étude rétrospective brésilienne [8] s'est penchée sur l'intérêt d'une caméra thermique dans l'ODT en la corrélant au score d'activité clinique. Une étude prospective non randomisée a été conduite sur 198 patients (12 ODT active avec CAS ≥ 3, 62 patients avec ODT inactive avec CAS < 3, 62 patients avec maladie de Basedow sans orbitopathie et 62 patients contrôles). Une caméra thermique fixée sur smartphone était utilisée par les auteurs. Deux mesures thermiques étaient réalisées, une au niveau de la caroncule, l'autre au niveau de la paupière supérieure. Les conditions de mesure étaient très strictes (température de la salle 24 °C, repos 10 min, pas de tabac, d'alcool, de café et de maquillage dans les 24 h précédant la mesure afin de s'affranchir de biais de mesure). La température était significativement plus importante dans le groupe ODT active (caroncule : 38,4 °C ; paupière supérieure : 38 °C) comparativement aux 3 autres groupes ($p < 0,001$). Une corrélation significative était constatée entre les mesures thermiques et le CAS. Après traitement de l'ODT active (par bolus de corticoïdes ± décompression orbitaire), la température mesurée à 6 mois était significativement réduite (caroncule : médiane 38,4 à 36,58 °C ; $p = 0,0120$ et paupière supérieure : 38 à 36,48 °C ; $p = 0,0066$). Les auteurs concluent que la thermographie apparaît comme un outil intéressant dans le monitoring de l'orbitopathie dysthyroïdienne.

2. Vers de nouveaux implants orbitaires… imprimés !

La reconstruction de la cavité anophtalme lors d'une éviscération ou d'une énucléation est souvent réalisée par la mise en place d'implants intra-orbitaires sphériques composés de matériaux inertes (silicone, PMMA) ou biocolonisables (alumine, hydroxyapatite, polyéthylène poreux). Dans les pays développés, l'utilisation d'implants biocolonisables est privilégiée en raison d'un taux d'extrusion moindre comparativement aux matériaux inertes. Cependant, ces implants biocolonisables ont un coût élevé, parfois rédhibitoire dans certains pays (dont le Brésil).

Depuis plusieurs années, les imprimantes 3D se sont développées en médecine avec des applications préopératoires (planning chirurgical) et opératoires (pose d'implants imprimés). Pour la première fois, une équipe brésilienne [9] a implanté chez 10 patients opérés d'éviscération un implant orbitaire sphérique imprimé à partir d'une résine inerte (FullCure 720). Le diamètre médian était seulement de 16 mm afin que l'implant soit totalement recouvert de sclère. Les suites opératoires ont été simples pour tous les patients, sans inflammation ni extrusion. Les imageries de contrôle étaient sans particularité. Tous les patients ont bénéficié de la pose d'une prothèse oculaire avec succès. Des prélèvements biologiques pré et postopératoires à 1 an ne retrouvaient aucune toxicité systémique liée à l'implant.

Les avantages de ces implants imprimés sont leur faible coût et la possibilité de réaliser des designs sur mesure spécifiques à chaque patient. D'autres études

sont cependant nécessaires pour évaluer la toxicité de ces résines imprimables sur les structures orbitaires.

3. *Cross-linking* : de la cornée au tarse !

Le tarse correspond au squelette rigide de la paupière. Il est composé de fibres de collagène et d'élastine. Le *floppy eyelid syndrome* correspond à une hyperlaxité palpébrale responsable de complications cornéennes parfois sévères. Sa physiopathologie repose, entre autres, sur une dégradation des fibres de collagène et d'élastine. Le *cross-linking* du collagène par riboflavine (vitamine B2) et UVA est désormais reconnu comme un traitement efficace et sûr du kératocône évolutif.

Les auteurs de cette étude américaine [10] ont tenté de savoir si le *cross-linking* du tarse permettait d'accroître sa rigidité. Pour cela, 36 tarses supérieurs ont été prélevés sur 18 cadavres. Les portions de tarse avec glandes de Meibomius et conjonctive tarsale ont été cross-linkées. Le protocole de traitement était le suivant : riboflavine 1 % hypertonique (1 goutte administrée toutes les 30 secondes) et UVA (6 mW/cm^2) pendant 18 minutes (protocole déjà utilisé dans le *cross-linking* cornéen chez l'homme). Ensuite, les tarses cross-linkés et les tarses contrôles ont été étudiés mécaniquement (à l'aide d'un tractiomètre qui consiste à écarter le tissu de part et d'autre et évaluer la force nécessaire à sa rupture), histologiquement et optiquement (par microscopie électronique).

La force de traction nécessaire à la rupture était 5 fois plus importante dans le groupe *cross-linking versus* groupe contrôle ($p < 0,001$). L'étude histologique ne retrouvait pas d'altération des vaisseaux et des glandes de Meibomius dans le groupe *cross-linking* comparativement au groupe contrôle. La microscopie électronique retrouvait une diminution significative du diamètre des fibres de collagène après *cross-linking* (–28 %). Les fibres de collagène apparaissaient également plus compactes après *cross-linking*.

En résumé, cette étude montre que le *cross-linking* du tarse conduit à une rigidification de ce dernier. Avant d'envisager une potentielle application chez l'homme, notamment dans le *floppy eyelid syndrome*, des études *in vivo* complémentaires sont souhaitables, notamment pour mieux évaluer les effets secondaires du *cross-linking* sur les glandes de Meibomius et les vaisseaux contenus dans le tarse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Godfrey KJ, Kally P, Dunbar KE *et al.* Doxycycline injection for sclerotherapy of lower eyelid festoons and malar edema: preliminary results. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2019;35:474-477.
2. Saonanon P, Potita P. Contralateral Mueller's muscle-conjunctiva resection: a therapeutic option in thyroid eye disease patients with unilateral eyelid retraction. *Orbit Amst Neth*, 2019:1-4.
3. Al-Faky YH, Abu El-Eneen MA, Selim KM *et al.* A modified levator resection to improve postoperative lagophthalmos and eye*lid lag*. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2019;36:38-40.
4. Lam AN, Thayer JN, Rahman EZ *et al.* Blepharoptosis and cholesterol-lowering medications: a retrospective study. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2019;36:86-88.
5. Rose GE, Vahdani K. Optic nerve stretch is unlikely to be a significant causative factor in dysthyroid optic neuropathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2019 [Epub ahead of print].
6. Oropesa S, Dunbar KE, Godfrey KJ *et al.* Predominant contribution of superior rectus-levator complex enlargement to optic neuropathy and inferior visual field defects in thyroid eye disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2019;35:262-265.
7. Young SM, Kim KH, Kim YD *et al.* Orbital apex venous cavernous malformation with optic neuropathy: treatment with multisession gamma knife radiosurgery. *Br J Ophthalmol,* 2019;103:1453-1459.
8. Minatel Riguetto C, Minicucci WJ, Moura Neto A *et al.* Value of infrared thermography camera attached to a smartphone for evaluation and follow-up of patients with graves' ophthalmopathy. *Int J Endocrinol*, 2019;2019:7065713.
9. Kormann RB, Mörschbächer R, Moreira H *et al.* A three-dimensional printed photopolymer resin implant for orbital rehabilitation for evisceration. *Arq Bras Oftalmol*, 2019;82:471-475.
10. Ugradar S, Le A, Lesgart M *et al.* Biomechanical and morphologic effects of collagen cross-linking in human tarsus. *Transl Vis Sci Technol*, 2019;8:25.

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

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en chirurgie réfractive ?

Perspectives de la modification programmée par le femtolaser de l'indice de réfraction de la cornée en chirurgie réfractive (LIRIC)

D. GATINEL
Fondation Rothschild, PARIS.

Les techniques de chirurgie réfractive cornéenne utilisant les lasers femtoseconde et excimer se fondent sur le principe énoncé il y a plus de 30 ans par Munnerlyn *et al.* : la modification de la puissance optique du dioptre cornéen est médiée par une modification de sa géométrie [1]. Le pouvoir optique d'une lentille ne dépend pas uniquement de sa courbure, mais aussi de son indice de réfraction. À géométrie inchangée, toute modification de l'indice de réfraction d'une lentille en fait varier la puissance optique : cette propriété est mise à profit pour simplifier la géométrie et amincir les verres de lunettes par l'utilisation de matériaux à fort indice.

Une technologie destinée à modifier l'indice de réfraction au sein de biomatériaux et de tissus oculaires a été développée à l'université de Rochester. Elle repose sur un système de balayage par impulsions lasers femtosecondes de faible énergie.

Les premiers résultats de la technique de correction réfractive par modification de l'indice de réfraction de la cornée ont été présentés en 2019. Baptisée LIRIC (*Laser Induced Refractive Index Correction*) et promue par la société américaine Clerio Vision, elle représente une approche originale pour la prise en charge de certaines amétropies. Cette technologie peut également être appliquée à des dispositifs correcteurs comme les lentilles de contact et les implants intraoculaires.

Indice de réfraction : définition et rôle

L'indice de réfraction est une grandeur sans dimension décrivant le comportement de la lumière au sein d'un milieu particulier. Souvent noté n, l'indice de réfraction intervient dans les formules de vergence et la loi de Snell-Descartes, qui met en jeu le rapport des indices respectifs du milieu incident et de réfraction pour prédire l'angle avec lequel est réfracté un rayon lumineux. Une définition simplifiée de l'indice de réfraction est le rapport entre la vitesse de la lumière dans le vide et dans le milieu considéré : le vide a pour indice 1.

Bien qu'il soit communément supposé supérieur à 1 dans les matériaux classiques utilisés dans la conception de dispositifs optiques, l'indice de réfraction peut en réalité prendre des valeurs bien différentes. Les milieux biréfringents possèdent deux indices et certains matériaux particuliers peuvent avoir un indice dit non linéaire. La valeur de l'indice dépend ainsi de la longueur d'onde de mesure mais aussi des paramètres qui caractérisent le milieu de propagation de la lumière : température, pression, densité, etc. Les contraintes imposées à un matériau transparent modifient son indice.

Plus un matériau est dense, plus son indice de réfraction est élevé. Les valeurs rapportées concernent généralement une longueur d'onde située dans le jaune-vert (autour de 555 nm). L'indice de réfraction de l'air est de 1,000293, celui de l'eau 1,333. Le verre possède un indice de 1,52 et le diamant de 2,52. La cornée est un tissu biologique partiellement hydraté : l'indice du stroma cornéen, égal à 1,376, est naturellement supérieur à celui de l'humeur aqueuse ou du vitré (respectivement 1,337 et 1,336). L'indice kératométrique possède une valeur théorique réduite vis-à-vis de celle du stroma (par exemple 1,3375). Cette valeur est ajustée pour que la vergence calculée à partir du rayon de courbure cornéen antérieur coïncide avec celle, estimée, de la cornée totale.

Correction optique des biomatériaux par modification contrôlée de l'indice de réfraction

Même si un matériau est transparent pour une radiation donnée (infrarouge) et n'absorbe que des radiations plus énergétiques (ultraviolet), il est possible, grâce à l'excitation d'un

rayonnement laser femtoseconde de faible énergie, de créer l'absorption spontanée de multiples photons de moindre énergie au sein de la zone de focalisation. Cette interaction provoque en retour des modifications physiques locales susceptibles de faire varier l'indice de réfraction du matériau traité.

Des variations d'indice de réfraction comprise entre –0,10 et +0,10 ont ainsi été "gravées" dans des lentilles en hydrogel [2], en scannant celles-ci avec un laser femtoseconde focalisé à 200 µm sous leur surface. L'amplitude de la variation d'indice dépend de la vitesse de scan et de la puissance délivrée par le laser. Elle découle de l'effet de dépolymérisation partielle suivie d'une élévation de l'hydratation locale du matériau. À puissance constante mais en faisant varier la vitesse de balayage, il a été possible de générer des variations spatiales d'indice, dont l'effet réfractif était équivalent à celui d'une lentille cylindrique de puissance égale à –0,9 D.

L'écriture de dispositifs de correction réfractive de haute qualité par modification de l'indice de réfraction sur des supports naturels ou artificiels nécessite la connaissance des paramètres d'exposition laser, qui provoqueront le changement souhaité d'indice de réfraction. Ainsi, la prédétermination du *pattern* d'écriture d'une structure réfractive nécessite de trouver une fonction qui relie le changement d'indice de réfraction attendu avec les paramètres qui contrôlent la vitesse de délivrance du rayonnement femtolaser de faible énergie. Cette fonction permet ensuite de déterminer les paramètres d'exposition nécessaires pour induire la variation d'indice désirée en chaque point focal du matériau parcouru par le faisceau laser [3]. Cette approche a été utilisée pour écrire des microlentilles dans des lentilles de contact souples en hydrogel.

En améliorant les processus d'écriture visant à mieux contrôler l'effet délivré par les modulations d'intensité et de vitesse de déplacement, Gandara-Montano *et al.* ont montré qu'il était possible d'atteindre la précision requise pour "écrire" des corrections équivalentes à la correction d'un polynôme de Zernike particulier [3]. Pour permettre la correction d'amétropies équivalentes à plusieurs dioptries en fines couches au sein du tissu traité, il est nécessaire de recourir à des techniques de repliement de phase comparables aux techniques de design des lentilles amincies de type Fresnel. Le design optique de lentilles de contact souples (Acuvue, Johnson & Johnson) a bénéficié de ce type de technologie qui ouvre de nouvelles perspectives pour la réalisation de corrections contactologiques innovantes, car non aisément réalisables avec des techniques de moulage ou fraisage.

La technique de modification d'indice réfractif au femtolaser a également été appliquée *in vitro* sur des implants de cristallin artificiels. Des travaux sont en cours pour résoudre les défis techniques qu'impose la délivrance de ce type de correction en postopératoire sur des lentilles implantées dans le sac capsulaire [4].

Modification *in vivo* : technique LIRIC pour les yeux humains

La possibilité de modifier localement l'indice de réfraction de la cornée grâce à des impulsions lasers femtosecondes a été démontrée expérimentalement, *ex vivo* et *in vivo* chez l'animal et l'homme [5-9]. Cette nouvelle approche a fait l'objet d'études expérimentales et de premiers essais cliniques aux États-Unis.

Classiquement, un laser femtoseconde infrarouge est utilisé en chirurgie réfractive cornéenne pour la réalisation de découpes intrastromales, lors de la réalisation du volet de Lasik ou de la création du lenticule intrastromal avec la technique Smile. Avec la technique LIRIC, l'énergie des impulsions est abaissée à un seuil où le processus d'absorption à deux photons résulte en une augmentation locale et précise de l'indice de réfraction. L'énergie des pulses est en effet comprise entre 1/100e et 1/1 000e de celle utilisée en chirurgie cornéenne classique. Au sein de la zone d'impact du laser, dont le diamètre est compris entre 5 et 10 µm, se produit une élévation de la densité des fibrilles collagènes. Cette modification physico-chimique induit une augmentation locale de l'indice de réfraction de la cornée. Avec cette variante baptisée IRIS (*Intra-tissue Refractive Index Surgery*), il a été montré que des augmentations d'indice de réfraction stromal pouvaient être obtenues avec une amplitude de +0,037 (soit une augmentation théorique de 1,376 à 1,413) [5].

La compensation de la presbytie est une indication particulièrement ciblée par cette technologie, dans la mesure où elle pourrait conjuguer les expériences acquises en matière de multifocalité cornéenne et d'implantation diffractive. Les observations préliminaires d'une cohorte d'yeux humain pseudophaques avec implant monofocal opérés grâce à une procédure LIRIC ont été présentées par le Dr Scott MacRae [10] (***fig. 1***). Pour ces yeux, un laser femtoseconde a été programmé pour délivrer un *pattern* de correction de type réseau de Fresnel, où la variation locale de l'indice de réfraction du tissu cornéen visait un effet optique comparable à celui des marches diffractives des implants multifocaux (addition +2,50 D, ***fig. 2***). La délivrance de cette correction femtolaser intrastromale durait en moyenne 1 minute. Un gain d'1,5 ligne en vision de près a été mesuré en postopératoire, sans dégradation notable de la vision de loin.

L'expérience clinique préliminaire révèle des suites opératoires en rapport avec le caractère minimalement invasif de cette technologie : préservation de la transparence cornéenne, absence de toute brèche épithéliale et respect de l'innervation cornéenne. L'épaisseur concernée par la délivrance des impacts lasers

L'Année ophtalmologique

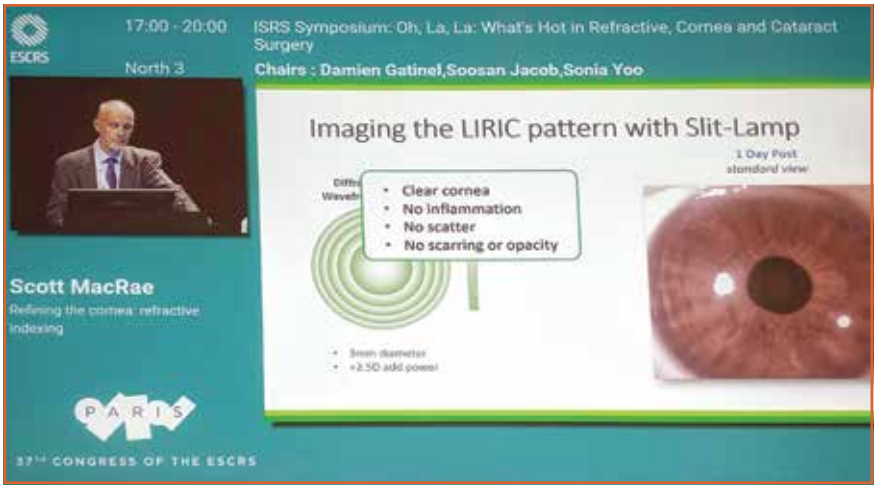


Fig. 1 : Présentation des principes et premiers résultats de la technique LIRIC par le Dr Scott MacRae (Rochester, NY, USA) lors du 37e congrès de l'ESCRS.

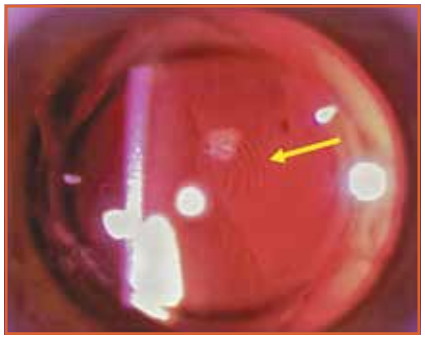


Fig. 2 : Aspect biomicroscopique après réalisation de la technique LIRIC pour induire une multifocalité cornéenne (addition +2,50 D) pour un œil pseudophaque (implant monofocal).

est limitée à une dizaine de microns, ce qui laisse augurer de la possibilité de procédures itératives ou reprises. La correction de l'hypermétropie, de l'astigmatisme, de la myopie et des aberrations de haut degré est théoriquement envisagée selon la société Clerio Vision.

Avantages potentiels et défis de la technique LIRIC

Cette technologie représente un saut conceptuel en chirurgie réfractive cornéenne. Minimalement invasive car effectuée sans retrait ni incision de tissu cornéen, elle offre la possibilité de délivrer des corrections réfractives même pour des cornées très fines. Le respect de la surface cornéenne et de l'innervation cornéenne augure de l'absence de sécheresse oculaire postopératoire. La faible épaisseur de la couche tissulaire concernée (10 µm) autorise *a priori* la réalisation de procédures multiples et de retouches. Cette technologie suscite notamment un espoir pour la correction de l'hypermétropie forte dans le plan cornéen.

Néanmoins, l'efficacité de ces techniques de correction réfractive repose sur certaines variables comme la précision du changement d'indice et sa distribution spatiale. L'induction de phénomènes diffractifs utiles exige en effet l'induction de déphasages finement ajustés des ondes lumineuses : ceux-ci reposent sur une modulation précise de l'indice réfractif du stroma. L'épaisseur de la zone traitée est un paramètre crucial pour l'induction d'une diffraction efficace dans le visible et l'espacement des zones concentriques doit être parfaitement contrôlé pour atteindre l'objectif réfractif souhaité.

Les performances de ce type de correction dépendront ainsi grandement de la qualité du transfert d'un *pattern* théorique de variation d'indice au sein du stroma cornéen et de la maîtrise d'éventuelles variations interindividuelles en matière d'interaction laser/tissu. Une partie des difficultés inhérentes à la chirurgie réfractive pourra être levée avec l'utilisation *in vitro* de cette technologie pour l'intégration de *patterns* correctifs dans des lentilles de contact ou intraoculaires.

Conclusion

Si de nombreuses études cliniques demeurent nécessaires avant qu'elle ne franchisse le seuil des centres de chirurgie réfractive, la technologie LIRIC augure une nouvelle ère en chirurgie réfractive, à condition que ses promesses en matière de précision réfractive et d'indications potentielles soient tenues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Munnerlyn CR, Koons SJ, Marshall J. Photorefractive keratecomy: a technique for laser refractive surgery. *J Refract Surg*, 1988;14:46-52.
2. Ding L, Blackwell R, Kumzler J *et al.* Large refractive index change in silicone-based and non-silicone based hydrogel polymers induced by femtosecond laser micromachining. *Opt Express*, 2006;14:11901-11909.
3. Gandara-Montano GA, Ivansky A, Savage DE *et al.* Femtosecond laser writing of freeform gradient index microlenses in hydrogel-based contact lenses. *Opt Mater Express*, 2015;5:2257-2271.
4. Petrak V, Stoy VA, Dudič M *et al.* Bioanalogic hydrogels as special materials for implantable lenses post-operatively adjustable by femtosecond lasers. American Academy of Ophthalmology Annual Meeting; 2017; New Orleans (LA).
5. Xu L, Knox WH, DeMagistris M *et al.* Noninvasive intratissue refractive index shaping (IRIS) of the cornea with blue femtosecond laser light. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:8148-8155.

6. Ding L, Knox WH, Bühren J *et al*. Intratissue refractive index shaping (IRIS) of the cornea and lens using a low-pulse-energy femtosecond laser oscillator. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008;49:5332-5339.
7. Wozniak KT, Gearhart SM, Savage DE *et al*. Comparable change in stromal refractive index of cat and human corneas following blue-IRIS. *J Biomed Opt*, 2017;22:55007.
8. Savage DE, Brooks DR, DeMagistris M *et al*. First demonstration of ocular refractive change using blue-iris in live cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;55:4603-4612.
9. Nguyen J, Werner L, Ludlow J *et al*. Intraocular lens power adjustment by a femtosecond laser: In vitro evaluation of power change, modulation transfer function, light transmission, and light scattering in a blue light-filtering lens. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:226-230.
10. MacRae S. Refining the cornea: refractive indexing. SRS Symposium Oh, La, La: What's Hot in Refractive, Cornea and Cataract Surgery. 37th Congress of the ESCRS, 2019, Sept 17. Paris, France.

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

NOUVEAU

VOTRE GAMME D'ANTIGLAUCOMATEUX EN FLACON SANS CONSERVATEUR

Dès maintenant

vizilatan
latanoprost

latanoprost en flacon
sans conservateur

Et bientôt

UNE NOUVELLE "vizion" DE L'EFFICACITÉ

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire.
Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients pédiatriques ayant une pression intraoculaire élevée et souffrant de glaucome pédiatrique.

Mentions légales disponibles sur la base de données publiques des médicaments :
http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/

BAUSCH + LOMB

CTION D'ECLAT 19/04/63125541/PM/001