

réalités

■ Mensuel

Avril 2021

Cahier 1

n° 280

OPHTALMOLOGIQUES

L'ANNÉE
OPHTALMOLOGIQUE
QUOI DE NEUF
EN 2020 ?



**Neha a 84 ans,
elle a les yeux bleus
comme certaines femmes
du Cachemire**

**Elle s'occupe de son époux
parkinsonien**

**Elle est traitée depuis
plus de dix ans
pour son hypertension**

**Championne de bridge,
elle perd des tournois depuis peu
car elle n'arrive plus à voir
toutes les cartes**

GLAUCOME OU HYPERTENSION OCULAIRE

Réduction de la pression intra-oculaire élevée (PIO) chez les patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire. En monothérapie chez les patients présentant une contre indication aux bêta-bloquants à usage local. En association à d'autres traitements diminuant la pression intra-oculaire dans le cas où une monothérapie ne permet pas d'atteindre la PIO cible.

Nouveau



UNIDOSE

SANS CONSERVATEUR

Boite de 60 unidoses
CIP: 34009 301 500 8 5
Non remboursé Séc. Soc.
Agrégé aux Collectivités
Liste I

BRIMAZED®

Brimonidine tartrate 2 mg/mL,

collyre en solution en récipient unidosé

LE SEUL ALPHA-2 ADRÉNERGIQUE **SANS CONSERVATEUR** POUR LE TRAITEMENT DE L'HYPERTONIE ET DU GLAUCOME ¹

VOS PATIENTS, LEURS HISTOIRES, VOTRE BRIMAZED®



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

1. Base ANSM Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques (consulté le 25/03/2020)

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

Horus
PHARMA

APPORTEUR DE SOLUTIONS

13^{es}

JOURNÉES INTERACTIVES
DE FORMATION DE RÉALITÉS
OPHTHALMOLOGIQUES



Jeudi 16 et Vendredi 17 décembre 2021

NEWCAP Event Center-Paris

Brèves

Lésions paravasculaires et myopie pathologique

FANG Y, ISHIDA T, DU R *et al.* Novel paravascular lesions with abnormal autofluorescence in pathologic myopia. *Ophthalmology*, 2021;128:477-480.

La myopie pathologique est caractérisée par une augmentation de la longueur axiale avec staphylomes postérieurs. En raison du retentissement visuel des lésions maculaires, leur pathogénie et les modalités de leur prise en charge ont été longtemps au premier plan. La démocratisation des appareils permettant une imagerie grand champ ou ultra-grand champ (UGC) a plus récemment permis de mettre en évidence des lésions spécifiques à la myopie pathologique qui peuvent intéresser l'ensemble du pôle postérieur, des bords du staphylome aux arcades vasculaires et jusqu'à la proche périphérie.

Les auteurs de cet article ont mis en évidence des lésions de forme particulière le long des arcades vasculaires, en particulier des veines, avec des formes de feuille ou de concombre comportant des anomalies, surtout repérées en autofluorescence et en OCT. Ils ont utilisé des images d'autofluorescence en UGC Optos (Optos 200Tx ou Optos Daytona) et les images OCT (prototype UGC Swept-Source de Canon et Swept-Source de Topcon) chez 64 patients (90 yeux) présentant une myopie pathologique ($-8,0$ dioptries ou plus, longueur axiale de 26,5 mm ou plus) et des lésions paravasculaires observées le long des arcades temporales, en particulier des veines (**fig. 1**).

Les auteurs ont ainsi repéré 202 lésions paravasculaires. La longueur axiale moyenne des yeux était de $31,8 \pm 2,0$ mm. Les lésions parapapillaires étaient dans la plupart des cas en rapport avec un staphylome postérieur (69 yeux, 167 lésions), souvent au bord du staphylome. Pour 21 yeux, aucun staphylome n'a été identifié et ce contingent comportait 35 lésions (17,3 %).

Les auteurs ont identifié 3 différents types d'autofluorescence : hypoautofluorescence uniforme (82 %), hyperautofluorescence (9,9 %) et hypofluorescence granulaire (7,9 %). Le trajet de ces lésions paravasculaires suivait globalement les trajets veineux et la forme des lésions variait de "circulaire", "feuillue", "longitudinale", "irrégulière" ou "en forme de concombre". La moitié des lésions (114) était située en dehors du champ d'image d'autofluorescence conventionnelle du fond d'œil à 50°.

En OCT, les lésions hypoautofluorescentes comportaient un amincissement de la neurorétine et une atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) comme au cours des plages d'atrophie maculaire de la myopie pathologique. L'amincissement de la rétine externe et les discontinuités de l'EPR étaient plus importants dans les zones plus proches de la macula que dans celles éloignées de la macula. Les lésions qui présentaient différents types d'hypoautofluorescence ou une hyperautofluorescence pouvaient représenter des stades évolutifs différents du même type de lésion.

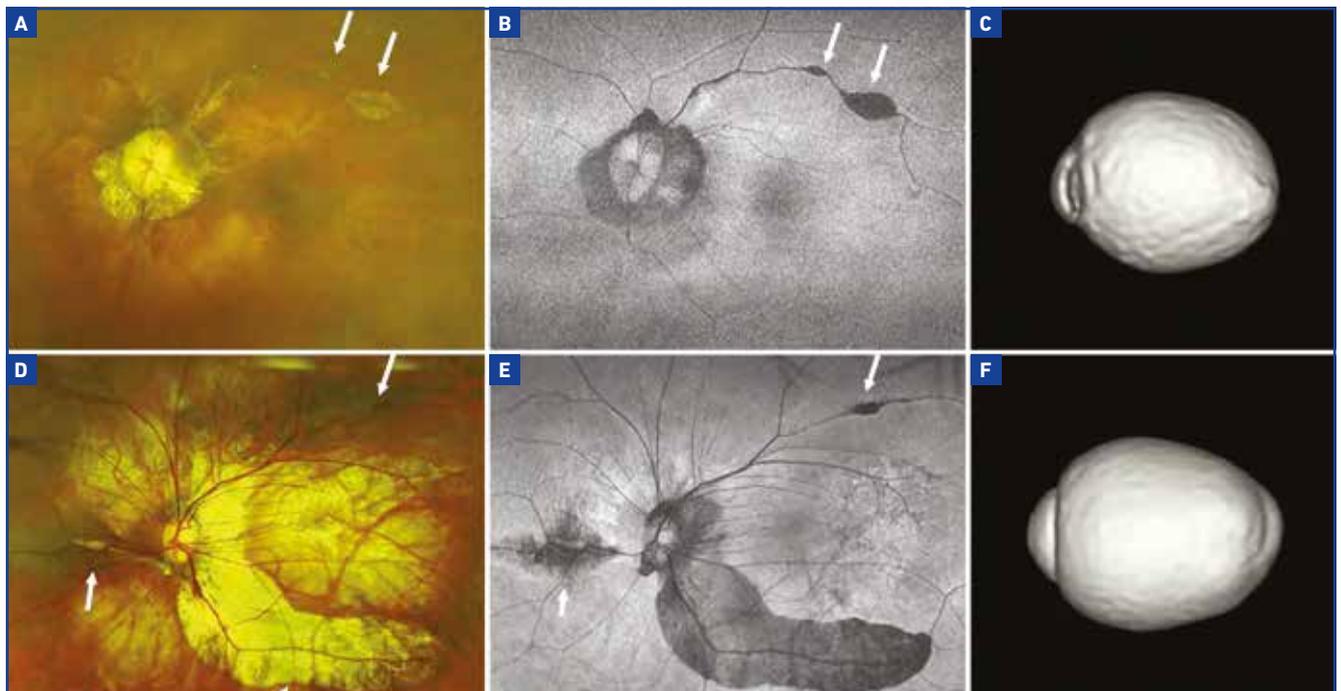


Fig. 1 : Lésions paravasculaires avec autofluorescence anormale du fond de l'œil dans les yeux atteints de myopie pathologique. La colonne de gauche montre des images pseudo-couleur, la colonne du milieu montre des images par autofluorescence et la colonne de droite montre des images par résonance magnétique (IRM) en trois dimensions. Les flèches pointent vers les lésions paravasculaires (d'après Fang *et al.* *Ophthalmology*, 2021).

La pathogénie de ces lésions paravasculaires reste à préciser. Les auteurs suggèrent l'implication de plusieurs facteurs avec en premier lieu l'étirement du pôle postérieur lié à l'allongement axial. Des études histologiques ont en effet montré que l'allongement axial était associé à un amincissement de la rétine des régions équatoriales et prééquatoriales, tandis que la région fovéale était moins affectée [1]. L'allongement du fond postérieur peut aussi être favorisé par la formation d'un staphylome postérieur, avec un effet d'étirement plus important aux bords du staphylome. Enfin, la rétine en regard des veines de la rétine peut être plus sensible à l'étirement parce que ces veines sont plus mobiles que les artères [2]. Les auteurs suggèrent que les veines rétinienne auraient tendance à se déplacer légèrement vers la périphérie, ce qui pourrait provoquer des dommages mécaniques sur l'épithélium pigmentaire et la rétine. Ces dommages pourraient aussi être majorés par des adhérences du vitré [3].

Il est probable que la démocratisation des appareils UGC facilitera l'identification et la compréhension de la pathogénie de ces lésions paravasculaires, décrites donc pour la première fois par l'équipe d'Ohno-Matsui.

BIBLIOGRAPHIE

1. JONAS JB, XU L, WEI WB *et al.* Retinal thickness and axial length. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:1791-1797.
2. MURAOKA Y, TSUJIKAWA A, MURAKAMI T *et al.* Morphologic and functional changes in retinal vessels associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2013;120:91-99.
3. TAKAHASHI H, TANAKA N, SHINOHARA K *et al.* Ultra-widefield optical coherence tomographic imaging of posterior vitreous in eyes with high myopia. *Am J Ophthalmol*, 2019;206:102-112.

Modification des flux choroïdiens associés aux inhibiteurs de la phosphodiesterase 5

DA CRUZ NFS, POLIZELLI MU, CEZAR LM *et al.* Effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors on choroïd and ocular vasculature: a literature review. *Int J Retina Vitreous*, 2020;6:38.

À travers une revue de la littérature, les auteurs de cet article évaluaient les effets des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) sur la vascularisation choroïdienne.

La perfusion de la choroïde est susceptible d'influencer de nombreuses maladies oculaires. Chez les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), une diminution de la perfusion choroïdienne pourrait être impliquée dans les formes exsudatives comme dans l'atrophie géographique. À l'inverse, une majoration de l'épaisseur choroïdienne pourrait traduire un ralentissement des flux choroïdiens et parti-

ciper à la pathogénie des pachychoroïdes, en particulier de la choroïdopathie séreuse centrale (CRSC).

Le sildénafil, le tadalafil, le vardénafil et l'avanafil sont largement utilisés pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire et sont actuellement les traitements pharmacologiques de première intention de la dysfonction érectile. Ces médicaments sont des inhibiteurs sélectifs de la PDE5 qui induisent une vasodilatation en majorant les effets relaxants du monoxyde d'azote (NO) sur les muscles lisses. La dilatation accrue des vaisseaux sanguins et des espaces lacunaires dans les corps caverneux entraîne une amélioration de l'érection pénienne chez les patients souffrant de dysfonctionnement érectile. La dilatation des vaisseaux sanguins au sein des poumons diminue également la pression sanguine pulmonaire vers le cœur et améliore sa fonction, ce qui contribue à traiter l'hypertension artérielle pulmonaire.

Des symptômes visuels transitoires ont été signalés, avec des modifications de la perception des couleurs et une augmentation de la sensibilité à la lumière. Ces médicaments inhibent faiblement la phosphodiesterase de type 6 (PDE6), présente en concentrations élevées dans les photorécepteurs. Des modulations de la phototransduction des signaux lumineux pourraient expliquer ces effets visuels [1].

De rares cas de complications oculaires menaçant la vision ont été signalés chez des utilisateurs d'inhibiteurs de la PDE5, avec des neuropathies optiques ischémiques antérieures non artériologiques, des occlusions veineuses rétinienne, des occlusions de l'artère choroïdienne ou des troubles du champ visuel chez des patients glaucomateux [2, 3]. Pourtant, des études contre placebo ont montré que les patients utilisant ces inhibiteurs de la PDE5 n'avaient pas davantage de complications oculaires que les sujets de la population générale [4, 5].

La choroïde est un tissu vasculaire qui comporte des analogies avec les corps caverneux et les inhibiteurs de la PDE5 pourraient avoir un effet vasodilatateur, entraînant une augmentation du débit sanguin choroïdien en raison d'un effet direct sur la relaxation des muscles lisses des parois des vaisseaux choroïdiens [6]. Les études mesurant l'épaisseur de la choroïde ou les flux vasculaires choroïdiens avant et après prise de sildénafil ont cependant montré des résultats un peu discordants, peut-être parce qu'il est difficile de mesurer avec précision la limite postérieure de la choroïde. Une étude qui utilisait un OCT Swept-Source, permettant de mieux repérer cette limite postérieure de la choroïde, a montré une majoration de l'épaisseur choroïdienne sous sildénafil [7].

>>> CRSC

En 2000, un premier cas de CRSC avait été rapporté chez un patient âgé sous sildénafil [8]. L'arrêt du traitement avait été

Brèves

associé à la résorption du décollement séreux rétinien (DSR), mais la pathologie est connue pour pouvoir évoluer favorablement de façon spontanée. À la suite de cette publication, d'autres auteurs ont rapporté des cas de CRSC chez des patients sous inhibiteurs de PDE5. L'arrêt du médicament n'a cependant pas été associé à une résorption du DSR dans tous ces cas. En 2010, French et Margo ont rapporté une étude de phase IV cas-témoins montrant que les patients atteints de CRSC n'étaient pas plus exposés aux inhibiteurs de la PDE5 que les sujets témoins appariés selon l'âge [9].

Les inhibiteurs de la PDE5 ne sont habituellement pas classés comme un facteur de risque de CRSC. On peut cependant conseiller l'arrêt du médicament dans ces cas, car la congestion choroïdienne semble jouer un rôle dans l'affection. De la même façon, les patients présentant des DSR maculaires d'étiologie inconnue pourraient être interrogés sur une éventuelle utilisation d'inhibiteurs de la PDE5.

>>> DMLA

Selon une théorie vasculaire de la DMLA, la diminution de la capacité de la choroïde à fournir de l'oxygène et d'autres métabolites à la rétine pourrait favoriser les processus de néovascularisation chez certains patients [10]. Une diminution de la perfusion choroïdienne pourrait aussi être associée à des formes plus sévères de DMLA [11]. On peut alors imaginer qu'un traitement systémique utilisant un inhibiteur de la PDE5 et de la PDE6 pourrait être proposé pour augmenter la perfusion choroïdienne et le transfert de NO à travers la membrane de Bruch.

Là aussi, les études d'intervention qui ont été réalisées ont eu des résultats discordants, certains auteurs ne montrant pas d'effet favorable particulier et d'autres, au contraire, montrant quelques effets encourageants.

Dans l'état actuel des connaissances, on peut conclure que les inhibiteurs de la PDE5 (et PDE6) ont un effet théorique intéressant sur la vascularisation choroïdienne mais que, compte tenu des risques cardiovasculaires et oculaires de ces médicaments, l'utilisation des inhibiteurs des PDE pour la DMLA devra être évaluée par des études plus approfondies [12].

BIBLIOGRAPHIE

1. COTE R. Characteristics of photoreceptor PDE (PDE6): similarities and differences to PDE5. *Int J Impot Res*, 2004;16:S28-S33.
2. BOLLINGER K, LEE MS. Recurrent visual field defect and ischemic optic neuropathy associated with tadalafil rechallenge. *Arch Ophthalmol*, 2005;123:400-401.
3. MARMOR MF, KESSLER R. Sildenafil (Viagra) and ophthalmology. *Surv Ophthalmol*, 1999;44:153-162.
4. BIRCH DG, TOLER SM, SWANSON WH *et al*. A double-blind placebo-controlled evaluation of the acute effects of sildenafil citrate (Viagra) on visual function in subjects with early-stage age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2002;133:665-672.
5. AZZOUNI F, ABU SAMRA K. Are phosphodiesterase type 5 inhibitors associated with vision-threatening adverse events? A critical analysis and review of the literature. *J Sex Med*, 2011;8:2894-2903.
6. PARIS G, SPONSEL WE, SANDOVAL SS *et al*. Sildenafil increases ocular perfusion. *Int Ophthalmol*, 2001;23:355-358.
7. KIM DY, SILVERMAN RH, CHAN RV *et al*. Measurement of choroidal perfusion and thickness following systemic sildenafil (Viagra®). *Acta Ophthalmol*, 2013;91:183-188.
8. MURATA M, IDETA H, KAWASAKI T *et al*. A case of central serous chorioretinopathy after sildenafil (Viagra). *Kyushu Ganka Gakkai*, 2000;42:727-730.
9. FRENCH DD, MARGO CE. Central serous chorioretinopathy and phosphodiesterase-5 inhibitors: a case-control postmarketing surveillance study. *Retina*, 2010;30:271-274.
10. GROSSNIKLAUS HE, GREEN WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 2004;137:496-503.
11. GRUNWALD JE, METELTSINA TI, DUPONT JC *et al*. Reduced foveolar choroidal blood flow in eyes with increasing AMD severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005;46:1033-1038.
12. YIU G, VUONG VS, TRAN S *et al*. Vascular response to sildenafil citrate in aging and age-related macular degeneration. *Sci Rep*, 2019;9:5049.



T. DESMETTRE

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

COMITÉ DE RÉDACTION

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr T. Desmettre, Dr D. Gatinel

CONSEILLER DE LA RÉDACTION

Dr T. Amzallag

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Anglade, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

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

IMPRIMERIE

Impression : espaceGrafic
Mutilva Baja – Espagne
Commission paritaire : 0126 T 81115
ISSN : 1242 – 0018
Dépôt légal : 2^e trimestre 2021



Avril 2021
Cahier 1 **n°280**

BRÈVES

6 Lésions paravasculaires et myopie pathologique

Modification des flux choroïdiens associés aux inhibiteurs de la phosphodiesterase 5
T. Desmettre

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

10 Quoi de neuf en surface oculaire ?

A. Rousseau, M. Labetoulle

17 Quoi de neuf en DMLA ?

T. Desmettre

27 Quoi de neuf en rétine (hors DLMA) ?

S. Tick, S. Mrejen, A. Bennedjai,
R. Saad, J. Villaret, M. Paques

35 Quoi de neuf dans le glaucome ?

F. Aptel

43 Quoi de neuf en chirurgie de la cataracte ?

P. Bouchut, S. Zaluski

49 Quoi de neuf en contactologie ?

J.-P. Colliot

57 Quoi de neuf en allergie oculaire ?

É. Darrigade, B. Mortemousque

62 Quoi de neuf dans les pathologies cornéennes ?

P. Fournié

67 Quoi de neuf dans la myopie évolutive de l'enfant ?

A. Sauer

71 Quoi de neuf en oculoplastie ?

A. Martel

80 Quoi de neuf en chirurgie réfractive ?

D. Gatinel

CONGRÈS

82 Prise en charge de l'œdème maculaire diabétique traité par implant de dexaméthasone

A. Couturier

86 Innovations cornée 2021 : échanges d'expériences public et privé

S. Stéphan

89 Optimisation du profil patient pour une meilleure stabilité anatomique en vie réelle

A. Giocanti-Aurégan

I 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.

La pandémie de COVID-19 a sensiblement réduit l'activité de recherche clinique et, dans une certaine mesure, les innovations thérapeutiques dans de nombreux domaines. En surface oculaire, quelques nouveautés ont toutefois marqué l'année. Tout d'abord, il faut bien reconnaître que cette maudite COVID-19 entretient quelques relations avec la surface oculaire. Pour changer de thématique, on a également vu des entités décrites depuis de nombreuses années revenir sur le devant de la scène avec une nouvelle dynamique pour la recherche de solutions thérapeutiques : on pense notamment aux douleurs neuropathiques cornéennes et aux blépharites à *Demodex*. Enfin, de nouveaux traitements anti-inflammatoires pour les cas les plus modérés comme pour les cas les plus sévères ont trouvé leur place dans notre "boîte à outils" des pathologies de surface.

■ COVID-19 et surface oculaire

Cette thématique, abordée en détail dans le dossier du numéro de décembre 2020 de *Réalités Ophtalmologiques*, reste malheureusement d'actualité... Nous ferons ici une courte synthèse de ce qu'il faut savoir des relations entre le SARS-CoV-2 et la surface oculaire.

1. Les faits

Tout d'abord, ce virus à ARN enveloppé peut se transmettre *via* des projections contaminées dans la surface oculaire. Les études expérimentales ont mis en évidence que le virus était capable d'infecter et de se répliquer dans les cellules conjonctivales [1]. Une étude chinoise récente a d'ailleurs montré que le fait de porter des lunettes semble être un facteur protecteur contre la contamination par le SARS-CoV-2 [2].

Autre élément notable, la COVID-19 peut s'accompagner de conjunctivites, parfois sévères [1]. Ces dernières sont rares mais elles peuvent inaugurer la maladie, voire en être le principal symptôme, et s'accompagnent d'une sécrétion lacrymale du virus qui peut persister plusieurs semaines (dans ce cas, les larmes peuvent être contagieuses) [1]. Le virus peut aussi être retrouvé dans des écouillons conjonctivaux et les larmes de malades de la COVID-19, parfois sans conjunctivite. La fréquence du portage lacrymal a été évaluée dans des études de taille modeste chez des malades le plus souvent hospitalisés et donc atteints de formes sévères, avec une fréquence qui varie de 2 à 24 % [3, 4]. Le portage conjonctival chez les porteurs asymptomatiques n'a été évalué que dans une seule étude : sur

14 patients asymptomatiques et positifs pour le SARS-CoV-2 (sur écouvillon nasopharyngé), un seul avait un écouvillon conjonctival positif pour le virus [5].

2. En pratique

Ces données ont plusieurs conséquences. Tout d'abord, les mesures préventives : nous devons nous protéger du risque de contamination par les aérosols, en portant un masque bien sûr, mais aussi en équipant nos lampes à fente de plaques de protection en plexiglas, voire en portant des lunettes. Il faut aussi nous méfier des larmes (potentiellement contagieuses, même chez des patients asymptomatiques).

La téléconsultation, si prometteuse dans d'autres domaines, a montré ses limites en surface oculaire. Les tentatives menées pendant les confinements n'ont pas été très convaincantes dans ce domaine où l'examen clinique ne peut pas encore être substitué par de l'imagerie à distance et reste donc indispensable [6]. Enfin, devant une conjunctivite et en période de circulation du virus, la COVID-19 est une hypothèse diagnostique à envisager, d'autant plus en cas de contact ou de signes systémiques évocateurs.

■ L'émergence (ou le retour) de nouvelles entités

1. Douleurs neuropathiques cornéennes

Il n'est pas rare d'être confronté à des patients consultant pour des symptômes de sécheresse très importants (brûlures, photophobie), voire invalidants, alors

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

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 classe IIa, **CE** 0197.

Fabricant : URSAPHARM Arzneimittel GmbH
Distributeur France : Laboratoires URSAPHARM – Voir notice pour plus d'information

Vita Nuit®

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

Vita Nuit® Pommade ophtalmique stérile, contenant de la Vitamine A, 250 U.I/g de rétinoïde 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 classe IIb, **CE** 0344.

Fabricant : URSAPHARM Arzneimittel GmbH
Distributeur France : Laboratoires URSAPHARM – Voir notice pour plus d'information

 **HYLO EYE CARE®**

Laboratoires
 **URSAPHARM**

I L'Année ophtalmologique

que l'examen clinique de la surface oculaire est normal ou quasi normal. Ces situations peuvent être désarmantes pour le clinicien et parfois sources de crispation dans la relation avec le patient, dont la souffrance peut être importante mais dont la pathologie est difficile à appréhender... Ces tableaux, caractérisés par une discordance majeure entre les signes et les symptômes, peuvent rentrer dans le cadre des "douleurs neuropathiques cornéennes". L'entité ne date pas vraiment de 2020, mais on peut dire qu'elle a fait l'objet d'un intérêt croissant et d'une compréhension qui s'est largement étoffée au cours de ces toutes dernières années. Nous allons tenter ici de faire le point sur cette entité "émergente".

Revenons tout d'abord à des notions de base : on distingue les douleurs nociceptives, liées à une activation des nocicepteurs par des dommages tissulaires non nerveux et avec des nerfs sensitifs intacts (au niveau de la surface oculaire, ces douleurs peuvent être causées par un traumatisme, une conjonctivite ou une kératite inflammatoire ou infectieuse), des douleurs neuropathiques, liées à un dysfonctionnement du système nerveux sensitif en l'absence de lésions tissulaires évidentes. Quand on sait que la surface cornéenne a la densité d'innervation sensitive la plus importante du corps humain (environ 7 000 nocicepteurs par mm²) [7], on comprend mieux l'impact que peut avoir un dysfonctionnement de ce système complexe...

>>> Physiopathologie des douleurs neuropathiques cornéennes : le rôle des nocicepteurs

La cornée est donc innervée par un réseau très dense de fibres sensitives du nerf naso-ciliaire, lui-même branche du nerf ophtalmique, convergeant vers le nerf trijumeau. Au niveau de la surface oculaire, les nocicepteurs s'intercalent littéralement entre les membranes des cellules épithéliales. Il en existe 3 grandes catégories : les nocicepteurs mécaniques, les nocicepteurs ther-

miques ("au froid") et les nocicepteurs polymodaux (majoritaires), sensibles aux stimuli mécaniques, aux modifications de température, de pH et de composition chimique des larmes et donc de l'environnement [7, 8]. On sait désormais rattacher des sensations perçues à des types de nocicepteurs stimulés. Par exemple, la sensation de piquûre est associée aux mécanorécepteurs, celle de brûlure aux récepteurs polymodaux, tandis que la sensation de sécheresse est générée par les nocicepteurs thermiques [8, 9].

Les différents nocicepteurs sont caractérisés par des canaux ioniques propres, activés par des stimuli spécifiques (par exemple TRPA1¹ et TRPV1², détectant les modifications thermiques et chimiques à la surface des nocicepteurs polymodaux [10], et TRPM8³, sensibles à l'évaporation à la surface des nocicepteurs thermiques [11]). L'expression des nocicepteurs est influencée par la présence dans les larmes d'espèces réactives de l'oxygène, de médiateurs de l'inflammation, de métalloprotéinases, de facteurs neurotrophiques et de neuropeptides (CGRP, substance P).

Les nocicepteurs peuvent être "sensibilisés" par de nombreuses agressions (traumatismes, chirurgie, hyperosmolarité, inflammation), avec une modification de l'expression des canaux ioniques et de leurs réponses aux stimuli : on parle de sensibilisation périphérique [8].

>>> Rôle du ganglion trigéminé et du système nerveux central

Les corps cellulaires des nocicepteurs se trouvent dans le ganglion trigéminé, où ils sont connectés par des synapses avec des neurones de 2^e ordre situés dans le thalamus, eux-mêmes connec-

tés aux neurones de 3^e ordre dont les corps cellulaires se trouvent dans des zones précises du cortex somesthésique. Mais pour compliquer le tout, cette voie afférente de la douleur est régulée par des connexions avec, entre autres, des fibres du système limbique, largement impliqué dans les émotions [8]. Ces composantes centrales de la perception de la douleur peuvent également être "sensibilisées" à la suite de stimuli périphériques prolongés ou bien de dysfonctionnements des systèmes de régulation, dont les causes sont multiples...

>>> Diagnostic clinique

Les douleurs neuropathiques cornéennes surviennent souvent sur un terrain particulier. Certaines maladies auto-immunes sont connues pour être pourvoyeuses de douleurs neuropathiques : on pense notamment au syndrome de Sjögren, où se mêlent parfois véritables lésions de la surface (kératoconjonctivite sèche) et douleurs neuropathiques cornéennes. D'autres pathologies générales, sources de douleurs diffuses et également caractérisées par une discordance entre les signes et les symptômes, sont parfois présentes à l'anamnèse, telles que la fibromyalgie, le syndrome de l'intestin irritable ou encore les douleurs faciales atypiques [8]. Des troubles psychiatriques, tels que l'anxiété ou la dépression, sont également fréquents [12].

Comme dans toutes les douleurs neuropathiques, les symptômes comportent des éléments d'allodynie (douleur à un stimulus non douloureux) et d'hyperalgésie (douleur exagérée lors d'un stimulus douloureux). Dans le contexte de la surface oculaire, les stimuli sont le vent, la lumière, le clignement, les changements de température... L'examen clinique s'efforcera de chercher toute anomalie de la surface oculaire qui pourrait contribuer à la survenue des douleurs. La mesure de la sensibilité cornéenne (à l'aide d'un esthésiomètre de Cochet-Bonnet) peut être utile pour objectiver une hyperesthésie. La

¹ *Transient receptor potential cation channel subfamily A member 1.*

² *Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1.*

³ *Transient receptor potential cation channel subfamily M (melastatin) member 8.*

présence d'un temps de rupture du film lacrymal raccourci, témoignant d'une anomalie qualitative ou quantitative du film lacrymal, peut constituer le seul signe indirect d'un stimulus des nocicepteurs cornéens. Le test à l'oxybutyprocaine (soulagement des symptômes après instillation d'une goutte de collyre anesthésique) peut aider à différencier une sensibilisation périphérique d'une sensibilisation centrale [8], de même que certains éléments d'imagerie (voir ci-dessous).

L'imagerie cornéenne est parfois utile pour trouver des éléments objectifs sur lesquels s'appuyer. La microscopie confocale *in vivo* des nerfs cornéens peut montrer des micronévromes des nerfs du plexus sous-basal (fig. 1) [13]. Les micronévromes et la présence de kératocytes activés seraient plus fréquents chez les patients présentant une sensibilisation périphérique [14].

>>> La stratégie thérapeutique est encore très loin d'être standardisée

En effet, on comprend bien, au vu des multiples mécanismes physiopathologiques impliqués, que plusieurs approches thérapeutiques sont possibles. Bien évidemment, les anomalies de la surface oculaire, aussi minimes soient-elles, doivent être prises en compte et traitées. Parmi les traitements locaux qui peuvent apporter un soulagement (outre les collyres lubrifiants [12]), des études récentes montrent que certains patients atteints de sensibilisation périphérique peuvent être soulagés par les verres scléaux, qui protègent la surface cornéenne des stimuli mécaniques, ou encore par des instillations de collyre au sérum autologue [15]. Les collyres anti-inflammatoires voire immunosuppresseurs sont parfois efficaces, mais rappelons que le collyre à la ciclosporine est normalement réservé aux kératoconjonctivites sévères. Enfin, de nouvelles voies visant directement les canaux des nocicepteurs (TRPM8 et TRPV1) sont à l'étude [11, 16, 17].

POINTS FORTS

- Un rapide retour sur les relations entre COVID-19 et surface oculaire.
- Une mise au point synthétique sur les douleurs neuropathiques cornéennes, une entité récemment décrite qui permet de mieux appréhender la souffrance des patients.
- Le retour des pathologies de surface liées au *Demodex*, déjà connues depuis des années mais qui reviennent dans l'actualité à la faveur de nouveaux traitements disponibles.
- La mise à disposition de nouveaux collyres anti-inflammatoires et immunosuppresseurs pour combattre l'inflammation de la surface, des formes les plus légères aux plus sévères.

D'autres thérapeutiques visent à soulager les mécanismes centraux et relèvent parfois d'une collaboration avec un médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur. On pense notamment à la gabapentine, à la prégabaline ou encore aux antidépresseurs tricycliques, qui ont montré une certaine efficacité dans de petits essais cliniques [8, 18]. La naltrexone à faible dose (un antagoniste des opiacés utilisé habituellement pour traiter la dépendance à l'alcool ou aux opiacés) a montré des résultats très encourageants dans une étude récente [19]. Les traitements alternatifs (relaxation, acupuncture, psychothérapie) sont parfois utiles dans ces contextes souvent multifactoriels [8].

2. Pathologies de surface liées aux *Demodex*

Là encore, on ne peut pas vraiment dire que les pathologies de surface oculaire liées aux *Demodex* sont une nouveauté, mais la mise à disposition de nouveaux traitements a replacé les conséquences de l'infestation des paupières par ces acariens dans l'actualité [20].

>>> Physiopathologie et sémiologie

Ces saprophytes des phanères – et notamment des follicules ciliaires – peuvent, dans certaines circonstances, proliférer au niveau de la peau du visage et sur le bord palpébral. Deux espèces sont

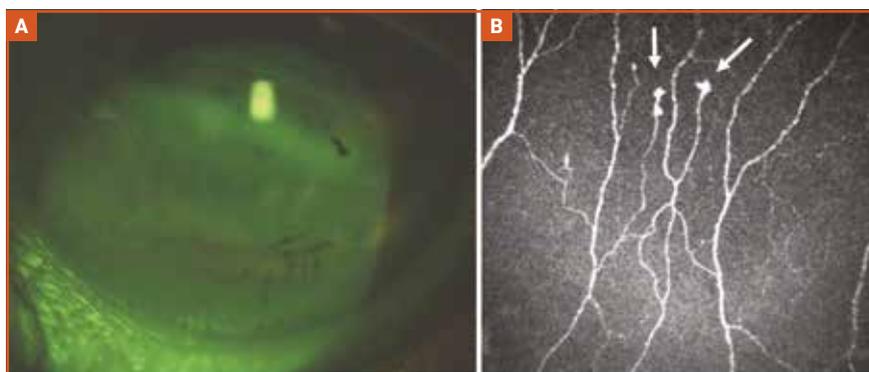


Fig. 1 : Patientte souffrant de douleur neuropathique cornéenne. **A :** l'examen de la surface oculaire est quasi normal, avec une absence de kératoconjonctivite, mais un film lacrymal instable avec un temps de rupture raccourci. **B :** la microscopie confocale *in vivo* met en évidence des micronévromes du plexus sous-basal: terminaison irrégulière et élargie des nerfs cornéens.

I L'Année ophtalmologique

présentes chez l'homme : *D. folliculorum* colonise les cils, tandis que *D. brevis* colonise plus volontiers les glandes sébacées et meibomiennes. En dermatologie, il est désormais admis qu'ils sont impliqués dans certaines formes papulopustuleuses de rosacée du visage [21]. En ophtalmologie, ils participent au développement ou à l'aggravation de blépharites antérieures et/ou postérieures [20].

>>> Diagnostic

Les symptômes sont aspécifiques, mais le diagnostic doit être évoqué chez les patients souffrant de blépharites résistantes aux traitements conventionnels. À l'examen clinique, la présence de manchons cylindriques périciliaires est très évocatrice d'une infestation [22]. On peut visualiser les parasites *in situ* à l'examen biomicroscopique à fort grossissement en tirant latéralement les cils suspects à la pince de Troutman pour en exposer la base [23]. La microscopie confocale *in vivo* permet de distinguer tous les détails du parasite (fig. 2).

La confirmation microbiologique n'est pas obligatoire mais peut être utile en cas de doute. Le prélèvement consiste à épiler 5 cils non adjacents par paupière en préférant ceux gainés d'un manchon, puis de les adresser rapidement en parasitologie pour identifier et quantifier le nombre de parasites observés sur chaque cil. La simple présence de *Demodex* sur

les cils prélevés n'est pas suffisante pour incriminer le saprophyte dans la symptomatologie, mais la présence d'1 à 3 parasites par cil sur un prélèvement (selon les laboratoires) aurait une signification pathologique.

L'inflammation palpébrale chronique peut, comme dans les autres formes de blépharites, être à l'origine de kératoconjonctivites avec infiltrats périphériques stériles et néovascularisation cornéenne périphérique [24].

>>> Traitements

L'hygiène des paupières et les pomades grasses constituent la base du traitement. De nouveaux traitements spécifiques, notamment les topiques contenant de l'huile essentielle d'arbre à thé (mousses micellaires ou lingettes pour hygiène palpébrale), de l'ivermectine en crème cutanée à 1 % [25], mais aussi la thérapie par lumière pulsée et la micro-exfoliation du bord libre palpébral, permettent de diminuer la charge parasitaire et d'améliorer les symptômes.

Autres nouveautés thérapeutiques

1. Le retour de l'hydrocortisone

L'inflammation est au cœur des mécanismes physiopathologiques de la

plupart des pathologies de la surface oculaire [26]. La stratégie pour combattre l'inflammation dépend des situations, mais les corticoïdes sont souvent utiles. Nous disposons depuis quelques années de 2 alternatives en matière de collyres corticoïdes : les collyres contenant de la dexaméthasone, ayant l'avantage d'être très puissants mais pourvoyeurs des effets secondaires que l'on connaît (hypertonie et cataracte), et ceux contenant de la fluorométholone, un corticoïde de faible puissance pénétrant très peu le stroma cornéen et l'humeur aqueuse, disponibles en flacon conservé et ayant un profil bien meilleur en termes d'effets secondaires.

L'hydrocortisone, un autre corticoïde de faible puissance autrefois disponible en association avec un antibiotique, n'était plus en vente depuis quelques années. Cette molécule, qui a une faible affinité pour le récepteur aux glucocorticoïdes (et donc un bon profil de tolérance) mais également une certaine pénétration correcte dans le stroma cornéen et l'humeur aqueuse, est à nouveau disponible sous forme d'unidoses sans conservateur à la concentration de 3,35 mg/mL. Ce traitement, qui n'est malheureusement pas remboursé, a d'ores et déjà montré son efficacité pour améliorer les symptômes et l'inflammation dans les formes légères à modérées de sécheresse oculaire [27, 28], mais pourrait avoir un intérêt pour soulager les symptômes de surface dans d'autres situations où les traitements conventionnels ne suffisent pas.

2. De nouveaux immunosuppresseurs topiques à notre disposition en ATU

On change de catégorie avec la mise à disposition de 2 nouveaux collyres aux immunosuppresseurs. Tout d'abord, la ciclosporine à 2 % en unidoses sans conservateur. Cette alternative aux préparations hospitalières a été mise à disposition en ATU (autorisation temporaire d'utilisation) en fin d'année 2020, principalement pour la prévention primaire (greffes à risque) ou secondaire du

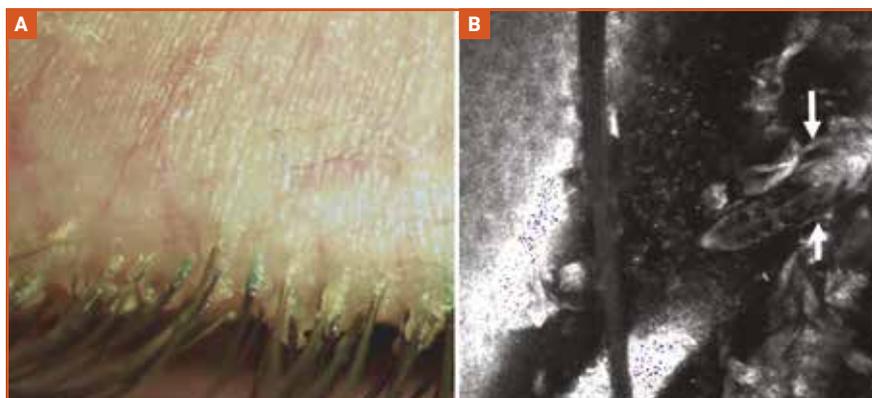


Fig. 2A : Blépharite à *Demodex* avec inflammation du bord libre et manchons périciliaires. B : *Demodex* à la base d'un cil visualisé en microscopie confocale *in vivo* (cliché Dr Ben Hadj Salah).

rejet de greffe de cornée (**fig. 3**), mais on imagine qu'elle pourra aussi être utilisée dans les pathologies inflammatoires réfractaires de la surface oculaire.

Pour les patients intolérants à la ciclosporine ou dont les pathologies sont réfractaires, nous disposons également depuis peu d'un collyre au tacrolimus à 0,1 % importé du Japon et disponible en ATU. Rappelons que le tacrolimus est un inhibiteur de calcineurine 50 à 100 fois plus puissant (à concentration égale) que la ciclosporine. Les pommades cutanées à 0,03 % et 0,1 % de tacrolimus ont déjà largement fait leurs preuves pour traiter la composante palpébrale des formes sévères d'allergie oculaire (kérato-conjonctivite allergique principalement) et étaient parfois utilisées (hors autorisation de mise sur le marché [AMM]) en application oculaire dans les situations difficiles, au prix d'une tolérance souvent médiocre. De nombreuses études ont par ailleurs démontré l'efficacité de préparations hospitalières de collyre ou de pommade au tacrolimus dans des pathologies inflammatoires sévères et/ou réfractaires de la surface oculaire (atteinte oculaire de la réaction du greffon contre l'hôte [29], formes sévères d'allergie [30]), mais aussi en prévention du rejet de greffe de cornée [31]. La mise à disposition de cette formulation spécifique, qui a montré son efficacité dans les formes sévères d'allergie [32], nous donne une arme de plus pour les cas les plus sévères.

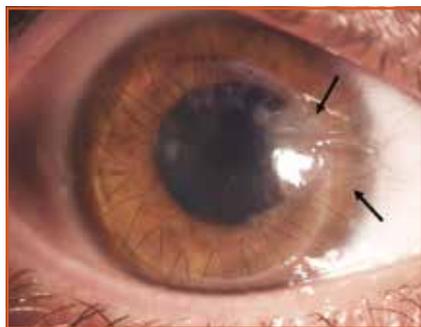


Fig. 3 : Début de rejet d'une greffe transfixiante (précipités rétrodescemétiques) causé par une rupture du surjet avec néovascularisation : une indication au collyre à la ciclosporine 2 % en prévention secondaire.

3. Extension de la gamme des membranes amniotiques lyophilisées

Les membranes amniotiques déshydratées par lyophilisation facilitent 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. De nouveaux modèles de membranes, plus épaisses, sont désormais disponibles pour les chirurgies pourvoyeuses de défauts conjonctivaux, comme l'exérèse de ptérygion. Des études restent toutefois nécessaires pour comparer cette technique avec celle de référence (autogreffe conjonctivale ou conjonctivo-limbique).

BIBLIOGRAPHIE

1. ROUSSEAU A, FENOLLAND JR, LABETOULLE M. [SARS-CoV-2, COVID-19 and the eye: An update on published data]. *J Fr Ophthalmol*, 2020;43:642-652.
2. ZENG W, WANG X, LI J *et al*. Association of daily wear of eyeglasses with susceptibility to coronavirus disease 2019 infection. *JAMA Ophthalmol*, 2020;138:1196-1199.
3. ARORA R, GOEL R, KUMAR S *et al*. Evaluation of SARS-CoV-2 in tears of patients with moderate to severe COVID-19. *Ophthalmology*, 2020 [online ahead of print].
4. KARIMI S, ARABI A, SHAHRAKI T *et al*. Detection of severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 in the tears of patients with Coronavirus disease 2019. *Eye*, 2020;34:1220-1223.
5. KUMAR K, PRAKASH AA, GANGASAGARA SB *et al*. Presence of viral RNA of SARS-CoV-2 in conjunctival swab specimens of COVID-19 patients. *Indian J Ophthalmol*, 2020;68:1015-1017.
6. LABETOULLE M, SAHYOUN M, ROUSSEAU A *et al*. Ocular surface assessment in times of sanitary crisis: What lessons and solutions for the present and the future? *Eur J Ophthalmol*, 2020; 1120672120978881.
7. MÜLLER LJ, MARFURT CF, KRUSE F *et al*. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*, 2003;76:521-542.
8. MEHRA D, COHEN NK, GALOR A. Ocular surface pain: a narrative review. *Ophthalmol Ther*, 2020;9:1-21.
9. ROSENTHAL P, BORSOOK D. The corneal pain system. Part I: the missing piece of the dry eye puzzle. *Ocul Surf*, 2012;10: 2-14.
10. LI F, YANG W, JIANG H *et al*. TRPV1 activity and substance P release are required for corneal cold nociception. *Nat Commun*, 2019;10:5678.
11. FAKIH D, BAUDOIN C, RÉAUX-LE GOAZIGO A *et al*. TRPM8: A therapeutic target for neuroinflammatory symptoms induced by severe dry eye disease. *Int J Mol Sci*, 2020;21:8756.
12. SIEDLECKI AN, SMITH SD, SIEDLECKI AR *et al*. Ocular pain response to treatment in dry eye patients. *Ocul Surf*, 2020;18:305-311.
13. MOEIN HR, AKHLAQ A, DIECKMANN G *et al*. Visualization of microneuromas by using in vivo confocal microscopy: An objective biomarker for the diagnosis of neuropathic corneal pain? *Ocul Surf*, 2020;18:651-656.
14. ROSS AR, AL-AQABA MA, ALMAAZMI A *et al*. Clinical and in vivo confocal microscopic features of neuropathic corneal pain. *Br J Ophthalmol*, 2020;104:768-775.
15. AGGARWAL S, COLON C, KHEIRKHAH A *et al*. Efficacy of autologous serum tears for treatment of neuropathic corneal pain. *Ocul Surf*, 2019;17:532-539.
16. YOON HJ, KIM J, YANG JM *et al*. Topical TRPM8 agonist for relieving neuropathic ocular pain in patients with dry eye: a pilot study. *J Clin Med*, 2021;10:250.
17. BENITEZ-DEL-CASTILLO JM, MORENO-MONTAÑÉS J, JIMÉNEZ-ALFARO I *et al*. Safety and efficacy clinical trials for SYL1001, a novel short interfering RNA for the treatment of dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:6447-6454.
18. SMALL LR, GALOR A, FELIX ER *et al*. Oral gabapentinoids and nerve blocks for the treatment of chronic ocular pain. *Eye Contact Lens*, 2020;46:174-181.
19. DIECKMANN G, OZMEN MC, COX SM *et al*. Low-dose naltrexone is effective and well-tolerated for modulating symptoms in patients with neuropathic corneal pain. *Ocul Surf*, 2021;20:33-38.
20. BEN HADJ SALAH W, BAUDOIN C, DOAN S *et al*. [Demodex and ocular surface disease]. *J Fr Ophthalmol*, 2020;43:1069-1077.

Gamme complète Sécheresse oculaire

DIAGNOSTIC

LACRYDIAG® Analyseur de surface oculaire



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



TRAITEMENT

LACRYSTIM® Système I.P.L.



Traitement du
**Dysfonctionnement
des glandes de
Meibomius (DGM),
de la glande lacrymale
et des lésions
inflammatoires
(rosacée, blépharite)**

21. EBBELAAR CCF, VENEMA AW, VAN DIJK MR. Topical ivermectin in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of evidence and clinical guideline recommendations. *Dermatol Ther*, 2018;8:379-387.
22. GAO YY, DI PASCUALE MA, LI W *et al.* High prevalence of Demodex in eyelashes with cylindrical dandruff. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005;46:3089-3094.
23. MUNTZ A, PURSLOW C, WOLFFSOHN JS *et al.* Improved Demodex diagnosis in the clinical setting using a novel in situ technique. *Cont Lens Anterior Eye*, 2020;43:345-349.
24. KHEIRKHAH A, CASAS V, LI W *et al.* Corneal manifestations of ocular Demodex infestation. *Am J Ophthalmol*, 2007; 143:743-749.
25. NAVEI V, MULLIEZ A, BENOIST D'AZY C *et al.* Efficacy of treatments for Demodex blepharitis: A systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf*, 2019;17:655-669.
26. BRON AJ, DE PAIVA CS, CHAUHAN SK *et al.* TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*, 2017;15:438-510.
27. KALLAB M, SZEGEDI S, HOMMER N *et al.* Topical low dose preservative-free hydrocortisone reduces signs and symptoms in patients with chronic dry eye: a randomized clinical trial. *Adv Ther*, 2020;37:329-341.
28. KUZMANOVIĆ ELABJER B, MARKOVIĆ L, BJELOŠ M *et al.* A retrospective data review confirms that topical preservative-free hydrocortisone improves inflammation in dry eye disease. *Clin Ophthalmol*, 2020;14:3691-3697.
29. ABUD TB, AMPARO F, SABOO US *et al.* A clinical trial comparing the safety and efficacy of topical tacrolimus versus methylprednisolone in ocular graft-versus-host disease. *Ophthalmology*, 2016;123:1449-1457.
30. PUCCI N, CAPUTO R, DI GRANDE L *et al.* Tacrolimus vs. cyclosporine eyedrops in severe cyclosporine-resistant vernal keratoconjunctivitis: A randomized, comparative, double-blind, crossover study. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015; 26:256-261.
31. MAGALHAES OA, MARINHO DR, KWITKO S. Topical 0.03% tacrolimus preventing rejection in high-risk corneal transplantation: a cohort study. *Br J Ophthalmol*, 2013;97:1395-1398.
32. MIYAZAKI D, FUKUSHIMA A, OHASHI Y *et al.* Steroid-sparing effect of 0.1% tacrolimus eye drop for treatment of shield ulcer and corneal epitheliopathy in refractory allergic ocular diseases. *Ophthalmology*, 2017;124:287-294.

A. Rousseau a déclaré être consultant pour Théa, Horus Pharma, Alcon et Allergan. M. Labetoulle a déclaré être consultant pour Théa, Alcon, Allergan, Dompé et Santen.

SIÈGE SOCIAL :
QUANTEL MEDICAL
Tél : +33 (0)4 73 745 745
contact@quantelmedical.fr
www.quantel-medical.fr



L'analyseur de surface oculaire LACRYDIAG est un appareil de diagnostic médical non-invasif de classe I, conçu par SBM SISTEMI pour QUANTEL MEDICAL et dont l'enregistrement du produit a été fait auprès du ministère de la santé italienne. L'IPL LacryStim est un dispositif médical de classe IIb, conçu par CSB pour QUANTEL MEDICAL, et dont l'évaluation de conformité a été réalisée par l'organisme IMQ, CE 0051. Ces produits sont destinés aux professionnels de santé dans le cadre du diagnostic et du traitement de certaines affections oculaires. Pour le bon usage de ces produits, il est recommandé de suivre les indications et contre-indications détaillées dans la notice d'utilisation des produits. Document publicitaire à destination des professionnels de santé. Date de réalisation : Avril 2021 - XS_LACRYDIAG_LACRYSTIM_PUB_FR_210419

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en DMLA ?



T. DESMETTRE

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

Malgré ou en partie grâce à la pandémie qui a pu favoriser l'activité d'écriture, l'actualité concernant la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) reste riche cette année, avec des sujets concernant la pathogénie des lésions élémentaires, les protocoles de traitement et les nouveautés thérapeutiques. Nous reprenons ici les éléments qui nous ont semblé les plus marquants.

Imagerie et pathogénie des lésions élémentaires

1. Drusen cuticulaires

Les drusen cuticulaires (DC) étaient autrefois appelés dépôts laminaires basaux. Ils sont habituellement repérés chez des patients d'une cinquantaine d'années, 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) [1]. 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. 1**) [2]. Cet aspect a pu être corrélé avec la composition des DC pauvres en lipides neutres et riches en phospholipides [3]. L'autofluorescence est maintenant davantage utilisée en pratique courante et ces drusen peuvent être repérés sous la forme de points noirs non confluent, parfois entourés d'un halo autofluorescent (**fig. 2**) [4]. 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 [5].

Une étude publiée par l'équipe de Yannuzzi permet peut-être de relativiser le discours parfois rassurant à propos de ces drusen [6]. Les auteurs ont évalué le risque à 5 ans de progression vers l'atrophie géographique et/ou vers des néovaisseaux choroïdiens. 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 de 8,7 %. L'incidence estimée sur 5 ans de développer une atrophie géographique ou des néovaisseaux était même de 51,6 % lorsque les DC étaient 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.

2. Pathogénie des néovaisseaux de type 3

Encore actuellement, la pathogénie des néovaisseaux de type 3 de la DMLA fait l'objet d'hypothèses diverses, parfois contradictoires. Ces théories se 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

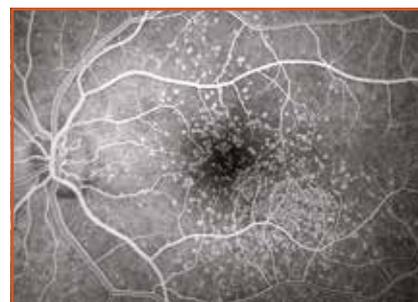


Fig. 1 : Drusen cuticulaires chez une patiente de 42 ans. Aspect en "ciel étoilé" sur le temps laminaire veineux de l'angiographie à la fluorescéine (cliché TD).

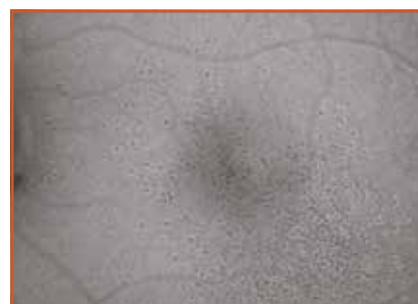


Fig. 2 : Cliché en autofluorescence chez la même patiente. Les drusen cuticulaires apparaissent sous la forme de points noirs non confluent, parfois bordés d'un halo autofluorescent (cliché TD).

I L'Année ophtalmologique

lésion. Le terme “anastomose chorioretinienne” est encore utilisé en France alors qu’aux États-Unis, le terme 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 puis l’OCT-B, alors que les dernières études ajoutent les informations provenant de l’OCT-angiographie.

L’étude publiée il y a quelques mois par Spaide analysait les images de 10 yeux chez 9 patients pour développer des hypothèses pathogéniques et discuter les notions de la littérature [7]. 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 (*vascular endothelial growth factor*, **fig. 3**).

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.

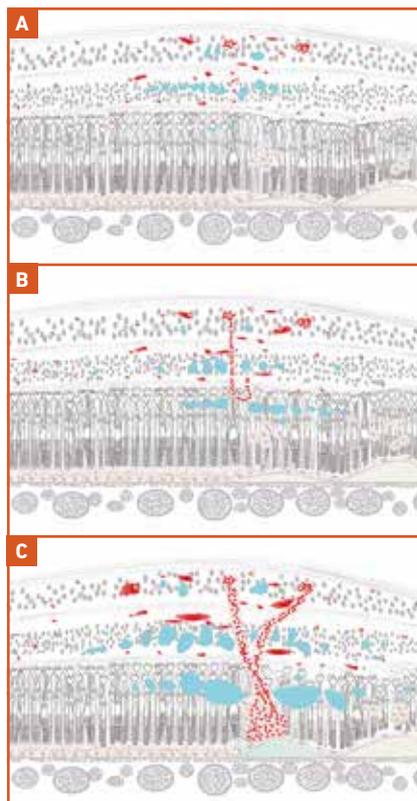


Fig. 3 : Schéma d’après Spaide [7] illustrant la progression des lésions au cours du développement des néovaisseaux de type 3. **A :** au stade préprolifératif, une hyperexpression localisée du VEGF est cohérente avec une certaine exsudation rétinienne, l’apparition de téléangiectasies et d’une hémorragie. L’hyperexpression de VEGF proviendrait en partie de cellules de l’EP ayant migré vers la neurorétine. **B :** l’augmentation des niveaux de VEGF dans un environnement permissif provoque l’apparition des néovaisseaux le long d’un gradient de VEGF. Les fluides peuvent s’accumuler dans les zones de drainage plus difficile telles que la couche des fibres de Henle. **C :** la croissance des néovaisseaux est associée à un remodelage vasculaire facilitant l’augmentation de calibre des vaisseaux. L’EP semble se soulever en regard de la zone de prolifération néovasculaire. Le contenu de ce décollement de l’EP n’est pas déterminé mais la mise à plat rapide de ces petits DEP est habituelle dès le début d’un traitement anti-VEGF, ce qui incite à penser qu’une grande partie du contenu correspond à des liquides séreux.

3. Modifications des flux de la choriocapillaire au pourtour des néovaisseaux de la DMLA

Au cours de la maladie, le processus de néovascularisation choroïdienne peut être associé à des interruptions de la choriocapillaire au pourtour des néovaisseaux. Pour certains auteurs, des

lésions de la choriocapillaire pourraient constituer l’élément initial à l’origine de la formation des néovaisseaux par un processus d’ischémie localisée [8, 9]. La DMLA exsudative pourrait ainsi être une maladie initialement “vasculaire”, avec des lésions secondaires de l’épithélium pigmentaire et des photorécepteurs [10]. Les récentes études en OCT-angiographie ont par exemple montré que les yeux présentant une atrophie géographique ont des diminutions de flux vasculaire choriocapillaire par rapport aux yeux de témoins ou aux yeux de patients avec néovascularisation [11]. La progression de l’atrophie géographique pourrait même être suivie en contrôlant le niveau des flux choriocapillaires [12].

Les auteurs d’une étude publiée dans *IOVS* ont cherché à quantifier les déficits de flux de la choriocapillaire dans les yeux avec néovaisseaux de la DMLA [13]. Les images d’OCT-angiographie ont été analysées en fonction du pourcentage de déficit de flux choriocapillaire dans deux anneaux concentriques de 500 µm (anneau 1 et anneau 2) autour du halo sombre bordant les néovaisseaux. 23 yeux avec néovaisseaux choroïdiens ont été appariés avec 23 témoins normaux. Le pourcentage moyen des déficits de flux au niveau de la choriocapillaire était significativement plus élevé dans les deux anneaux du groupe avec néovaisseaux par rapport au groupe des témoins et était significativement plus élevé dans l’anneau interne, plus proche des néovaisseaux, que dans l’anneau externe (**fig. 4**). Le pourcentage moyen de déficit de flux était également plus élevé dans les deux anneaux pour les néovaisseaux associés à des signes d’activité néovasculaire par rapport au groupe des néovaisseaux sans exsudation, mais cette différence n’était pas statistiquement significative.

Cette étude illustre une diminution des flux vasculaires de la choriocapillaire au pourtour immédiat des néovaisseaux de la DMLA avant traitement. La variation des déficits de flux choriocapillaire en

2^e édition



Vision
glaucome



Au cas par cas

1^{re} plateforme d'échanges cliniques en ophtalmologie

Après une première étape de recueil de cas cliniques, retrouvez les **5 cas retenus** par le **Groupe Glaucome** en vous inscrivant à la **2^e Webconférence Vision Glaucome**.

Webconférence

Interaction en **DIRECT**
avec les auteurs
et les experts glaucome

le 8 juin 2021
de 20h30 à 22h00



Pour vous inscrire rendez-vous sur le site
www.visionglaucome.com

Inscription obligatoire. Site réservé aux professionnels de santé.



EN PARTENARIAT AVEC

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

BAUSCH+LOMB

L'Année ophtalmologique

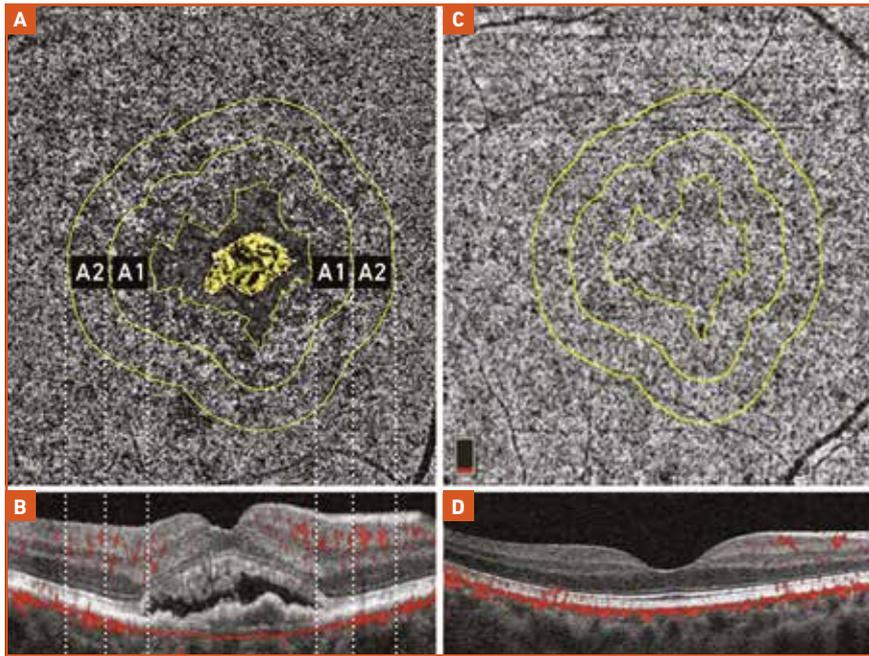


Fig. 4 : Images d'OCT-angiographie au niveau de la choriocapillaire d'après Scharf [13] avec, à gauche (**A et B**), les images d'un patient ayant des néovaisseaux de type 1 de la DMLA naïfs de traitement et, à droite (**C et D**), les images d'un témoin apparié. Les deux anneaux – A1 proche des néovaisseaux et A2 un peu plus éloigné – ont été générés de façon automatique (500 µm) autour des néovaisseaux repérés de façon manuelle. Les traits pointillés verticaux permettent de faire correspondre en bas les images d'OCT-B sur lesquelles figurent les images de flux vasculaire. La densité vasculaire de la choriocapillaire est repérée sur les images en haut (**A et C**) au niveau des anneaux 1 et 2 pour être comparée aux valeurs du patient témoin.

fonction de la distance par rapport aux néovaisseaux peut indiquer une implication de ces déficits dans la progression de la maladie, ce qui serait cohérent avec les autres études récentes basées sur l'OCT-angiographie.

■ Contrôle de la prise en charge

1. Matériel exsudatif sous-rétinien et DMLA : quel intérêt pronostique ?

Le matériel hyperréfléctif sous-rétinien (SRHRM [*subretinal hyper reflective material*]) correspond à la zone grisâtre observée sur les coupes d'OCT-B entre les néovaisseaux et la neurorétine sus-jacente. On considère que ce matériel fait partie des phénomènes exsudatifs témoignant de l'activité néovasculaire. Le terme "matériel" est vague à dessein parce que la nature précise de cette hyperréfléctivité n'est pas connue.

Pour la plupart des auteurs, il s'agirait de sérosités, de fibrine, de sang [14]. En outre, il est probable que la composition de ce matériel évolue avec le temps. Par ailleurs, ce matériel n'est pas spécifique des néovaisseaux de la DMLA.

L'aspect du SRHRM n'est pas identique chez tous les patients et plusieurs auteurs ont recherché des corrélations entre l'aspect de ce matériel (son importance, son degré d'hyperréfléctivité, l'aspect des bords) et le pronostic visuel des patients (**fig. 5**) [15, 16].

Les auteurs d'un article publié dans *Retina* visaient à déterminer l'intérêt pronostique des différents aspects du matériel hyperréfléctif sous-rétinien chez les patients traités pour des néovaisseaux maculaires de la DMLA [17]. Il s'agit d'une étude rétrospective sur une série consécutive de 73 patients présentant des néovaisseaux maculaires liés à

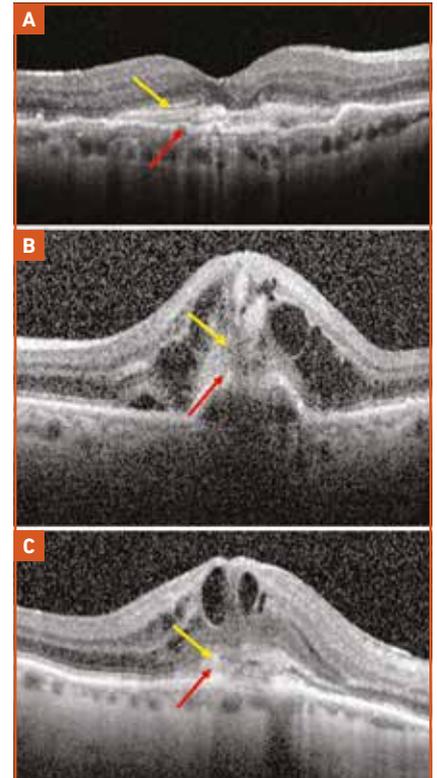


Fig. 5 : D'après Kumar [17], le SRHRM peut revêtir plusieurs aspects avec des limites plus ou moins bien précisées. **A :** sur ces coupes d'OCT-B, on note un matériel aux limites précises sur plus de 75 % de ses bords. **B :** le matériel est moyennement bien délimité avec entre 25 et 75 % des bords identifiables. **C :** moins de 25 % des bords du matériel peuvent être repérés.

la DMLA, initialement naïfs de traitement puis traités par injections intravitréennes (IVT) de bevacizumab. Les auteurs ont analysé l'aspect du SRHRM ainsi que l'aspect des autres signes d'activité néovasculaire lors de l'inclusion puis à 3 et 12 mois.

Les paramètres de base associés à une valeur prédictive significative de l'acuité visuelle à 12 mois étaient la présence de fluides intrarétiniens, la présence de SRHRM, la présence d'un SRHRM épais, très hyperréfléctif avec des limites bien définies. Tous ces paramètres, à l'exception de la réflectivité élevée, étaient aussi significatifs en analyse multivariée. Le paramètre initial le plus prédictif était la présence d'un SRHRM aux bords bien définis.

Cette étude confirme donc l'intérêt d'une analyse du SRHRM pour évaluer le pronostic visuel des patients ayant une forme exsudative de DMLA. L'intérêt de cette étude repose aussi sur la simplicité et l'accessibilité de l'examen des coupes d'OCT-B par la plupart des ophtalmologistes lors de l'examen initial des patients.

2. Treat & Extend : intervalles de 2 ou 4 semaines ?

Le schéma *Treat & Extend* (T&E) est probablement celui qui est le plus utilisé en pratique courante pour le traitement des néovaisseaux maculaires de la DMLA. Il avait initialement été proposé par Richard Spaide en 2007 [18]. Ce schéma permet de diminuer le nombre d'IVT et le nombre de visites de contrôle, tout en préservant un résultat sur l'acuité homogène avec celui des études MARINA et ANCHOR qui ont validé le ranibizumab, c'est-à-dire 7 à 10 lignes de gain sur l'échelle ETDRS à la fin de la première année. Plusieurs études ont par la suite validé ce schéma de retraitement utilisant soit le ranibizumab, soit l'aflibercept [19-21].

L'étude prospective ALTAIR, réalisée au Japon, montre la possibilité de diminuer encore les contraintes du schéma T&E tout en maintenant le gain d'acuité visuelle apporté par un anti-VEGF chez des patients ayant des néovaisseaux maculaires de la DMLA naïfs de tout traitement antérieur [22]. Alors que la plupart des études comportant un rythme proactif en T&E utilisent un intervalle d'ajustement de 2 semaines, les auteurs de cette étude ont comparé deux groupes de patients répartis par tirage au sort, l'un recevant des IVT d'aflibercept avec un intervalle d'ajustement de 2 semaines (n = 124), l'autre recevant des IVT d'aflibercept avec un intervalle d'ajustement de 4 semaines (n = 123). À 52 semaines, le gain moyen d'acuité visuelle en lettres ETDRS était de +9,0 dans le groupe "2 semaines" et de +8,4 dans le groupe "4 semaines". À 96 semaines, le gain

moyen d'acuité visuelle était de +7,6 dans le groupe "2 semaines" et de +6,1 dans le groupe "4 semaines" (fig. 6). En outre, à la 96^e semaine, 56,9 % des patients du groupe "2 semaines" et 60,2 % du groupe "4 semaines" avaient atteint un intervalle de traitement de plus de 12 semaines. Le nombre moyen d'injections pendant 96 semaines était de 10,4 pour les deux groupes. Enfin, le profil d'innocuité globale de l'aflibercept était conforme aux études précédentes.

L'intérêt de cette étude repose sur son originalité, sa méthodologie rigoureuse et le nombre des patients testés sur 2 ans. Les auteurs font remarquer qu'à l'avenir, les études comportant un T&E pourraient être encore plus personnalisées en tenant compte des facteurs prédictifs de l'évolution tels que les types de néovaisseaux ou la présence de fluide intrarétinien.

3. Activité des néovaisseaux et taille du reliquat en OCT-angio

Chez les patients ayant des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA, après la phase d'induction puis un plateau de quelques années avec des injections plus ou moins espacées, il arrive fréquemment qu'une diminution de la fréquence des injections puisse être envisagée. À cette occasion, on observe régulièrement quelques phénomènes d'atrophie de l'épithélium pigmentaire,

majorés par rapport à l'examen initial. De même, on observe souvent une certaine fibrose sous-rétinienne. Lorsque ces phénomènes épargnent la zone centrale, les performances visuelles restent conservées. Pourtant, l'OCT-angiographie et l'angiographie à la fluorescéine montrent encore un reliquat néovasculaire qui peut être impressionnant par sa taille. L'absence de reprise de l'exsudation permet d'envisager une augmentation de l'intervalle entre les injections dans les régimes de traitement proactif ou même une "pause" dans les régimes en PRN (*pro re nata*). En France, la période de confinement observée en mars-avril 2020 a aussi incité certains patients à interrompre le suivi ophtalmologique et, même si certains patients ont eu des complications, d'autres ont pu connaître des périodes relativement longues sans reprise d'activité des néovaisseaux alors que le traitement anti-VEGF, jusqu'ici régulier, avait été interrompu.

Des auteurs ont recherché, sur les images d'OCT-angiographie, les facteurs prédictifs d'une reprise de l'activité néovasculaire chez les patients présentant des néovaisseaux de DMLA avec un régime en PRN pendant une période d'interruption du traitement [23]. L'étude rétrospective reprenait les images d'OCT-angiographie de 41 yeux de 41 patients avec des néovaisseaux ayant plus de 3 ans d'antécédents de traitement

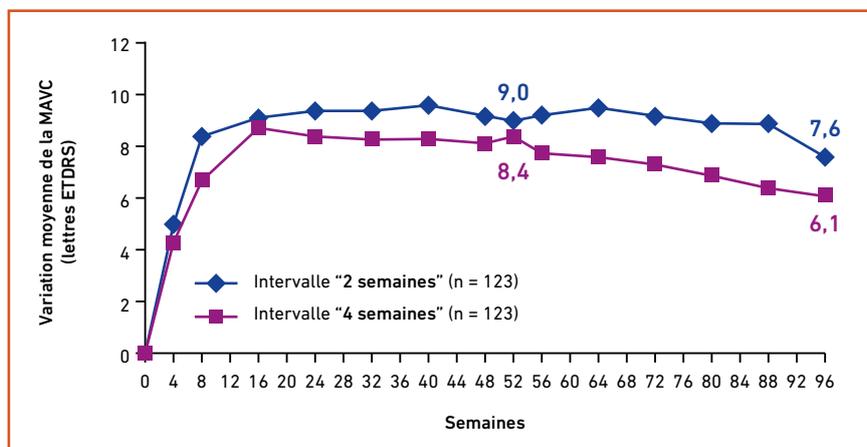


Fig. 6 : Évolution du gain moyen d'acuité visuelle (lettres ETDRS) dans les deux groupes (d'après Ohji [22]).

I L'Année ophtalmologique

par anti-VEGF. Les patients ont ensuite bénéficié d'une période sans traitement de plus de 6 mois en PRN et ont pu être suivis pendant 6 mois supplémentaires (fig. 7).

Les auteurs montrent que l'augmentation de la surface du lacis néovasculaire, la majoration des ramifications et l'apparition d'arcades vasculaires à la périphérie du reliquat des néovaisseaux permettent d'anticiper une reprise du traitement par anti-VEGF. Cette analyse permet donc de moduler le traitement en évitant qu'une reprise de l'exsudation ne provoque des altérations structurales de la neurorétine en regard des néovaisseaux. Ces notions sont finalement complémentaires de celles qui avaient été apportées il y a quelques années pour caractériser l'aspect des néovaisseaux avant et après traitement par anti-VEGF [24-26].

DMLA exsudative et nouveautés thérapeutiques : inflammation et vascularites occlusives après injections intravitréennes de brolocizumab

Le caractère contraignant de la prise en charge des formes exsudatives de la DMLA incite à développer des traitements permettant 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 brolocizumab est un fragment d'anticorps de petite taille à simple chaîne combinant un anticorps anti-VEGF-A et un fragment d'origine humaine. Les études précliniques avaient montré que cette petite molécule (25 kDa) avait une pénétration vers la rétine et l'épithélium pigmentaire 1,7 à 2 fois plus importante que celle du ranibizumab. La molécule présente une haute affinité et un pouvoir inhibiteur important pour toutes les isoformes du VEGF-A.

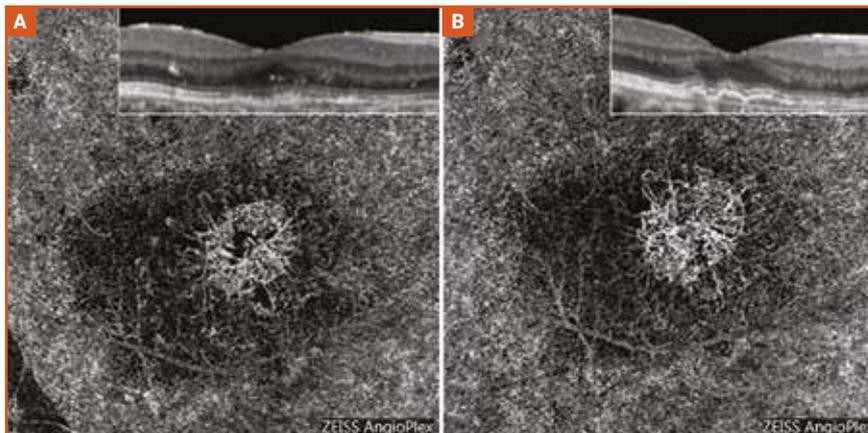


Fig. 7 : Aspects en OCT-angio de néovaisseaux de type 1 de la DMLA chez un patient de 76 ans ayant bénéficié d'IVT d'anti-VEGF pendant 53 mois en régime PRN (d'après Hikichi [23]). **A :** au début de l'étude, on note l'aspect d'épaississement de l'épithélium pigmentaire sur l'image d'OCT-B et le cliché d'OCT-angio montre la persistance d'un reliquat néovasculaire. Le diamètre de ce reliquat est mesuré à 1,91 mm. **B :** après 7 mois d'interruption de traitement, on remarque le soulèvement irrégulier de l'épithélium pigmentaire apparu sur la coupe d'OCT-B. Sur l'image d'OCT-angio, la taille du reliquat néovasculaire est majorée. On observe aussi une augmentation de la densité des néovaisseaux avec l'apparition de nouvelles ramifications. Le diamètre du reliquat est alors mesuré à 2,21 mm. Les phénomènes exsudatifs ont repris un mois après la réalisation de ces clichés.

Les résultats à 48 semaines des études HAWK et HARRIER avaient comparé l'efficacité et l'innocuité du brolocizumab à l'aflibercept 2 mg, utilisé comme traitement de référence [27, 28]. Les résultats de ces études ont permis l'accord d'un agrément pour le brolocizumab 6 mg par la *Food and Drug Administration* (FDA) en octobre 2019. Une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne a été obtenue en février 2020 et le traitement est actuellement remboursé en Allemagne. Le schéma thérapeutique proposé permet d'administrer, chez les patients ne présentant pas d'activité de la maladie, un traitement tous les 3 mois, directement après la phase d'induction. Actuellement, en l'absence de remboursement, le médicament n'est que peu utilisé en France mais nous bénéficions déjà de l'expérience de son utilisation aux États-Unis depuis novembre 2019.

Un cas clinique publié en mars 2020 avait montré une vascularite occlusive chez un patient de 88 ans ayant bénéficié d'une IVT de brolocizumab et les auteurs avaient évoqué une réaction inflammatoire après une probable hypersensibilité au médicament [29].

Le comité de recherche et de sécurité thérapeutique de l'*American Society of Retina Specialists* (ASRS) a récemment analysé les caractéristiques cliniques et d'imagerie des rapports soumis sur les vascularites rétiniennes après l'administration de brolocizumab. Les auteurs d'un article publié en juillet 2020 rapportent des vascularites rétiniennes pour 26 yeux de 25 patients après traitement par le brolocizumab (fig. 8) [30]. La plupart des cas (92 %) étaient associés à une inflammation intraoculaire qui s'est présentée en moyenne 25 jours (3 à 63 jours) après la dernière injection de brolocizumab. L'acuité visuelle moyenne était de 20/52 (20/25 à 4/200) avant l'événement indésirable, de 20/151 (20/25 à mouvements de la main) lors de la présentation de l'événement indésirable et de 20/243 (20/30 à perception de la lumière) lors du dernier suivi. 12 yeux (46 %) ont eu une diminution de l'acuité visuelle supérieure à 3 lignes ETDRS au dernier suivi et 12 yeux (46 %) ont eu une acuité visuelle finale de 20/200 ou moins. Le bilan d'imagerie a permis d'identifier une vasculopathie qui touchait les artères rétiniennes (91 %), les veines rétiniennes (79 %) et les vaisseaux choroïdiens (48 %). Des

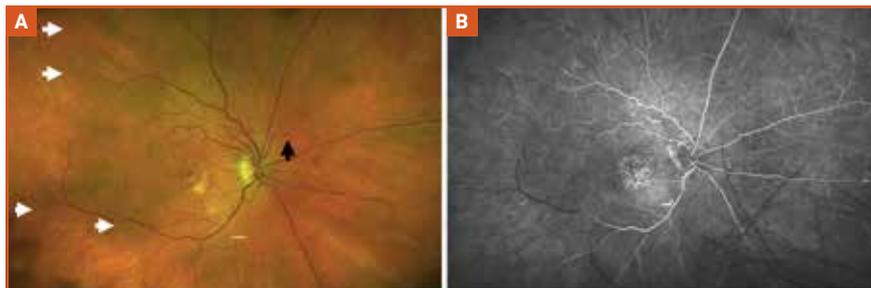


Fig. 8 : Cliché couleur (A) et temps précoce de l'angiographie à la fluorescéine (34 s, B) 2 semaines après une IVT de brolucizumab. On note les irrégularités vasculaires (flèches blanches) sur le cliché couleur, et le remplissage artériel retardé et les zones de non-perfusion sur l'angiographie (d'après Baurnal [31]).

occlusions vasculaires étaient repérées dans 83 % des yeux.

Les auteurs concluaient qu'une inflammation avec vascularite rétinienne parfois occlusive peut être observée à la suite de l'administration de brolucizumab. Quelques yeux de la série rapportée par les auteurs ont été asymptomatiques ou peu symptomatiques mais certains yeux présentaient une perte de vision importante. Ces auteurs recommandent un examen minutieux des signes d'inflammation avant chaque injection de brolucizumab. En cas de suspicion de vasculopathie, l'angiographie à la fluorescéine est contributive au diagnostic. Le traitement optimal reste cependant à définir.

Depuis la publication de cet article, d'autres cas ont été recensés et un article publié en octobre dans *Ophthalmology* regroupe l'analyse de 15 cas [31]. L'analyse *post-hoc* des données des études HAWK et HARRIER montre que, sur les 1 088 patients de l'étude, on observait une inflammation oculaire chez 50 patients (4,6 % des cas). Parmi ces patients, 36 avaient en outre une vascularite (3,3 %). Enfin, 23 patients combinaient inflammation oculaire avec vascularite et occlusions vasculaires (2,1 %) [32].

Comme habituellement, le suivi régulier des patients bénéficiant d'injections intravitréennes de brolucizumab permettra de mieux définir l'incidence et l'importance réelle de ces vascularites en pratique clinique courante. Entre temps,

il apparaît important d'examiner régulièrement nos patients à la recherche de signes d'inflammation.

■ Traitements d'avenir

1. Formes exsudatives de la DMLA

Au cours de la DMLA, on considère que les cellules de l'épithélium pigmentaire sont le siège d'un déséquilibre entre les facteurs anti-angiogènes et les facteurs pro-angiogènes, principalement le VEGF. Plusieurs études ont déjà montré que le resvératrol, un polyphénol contenu dans le vin, en particulier le vin rouge, pouvait diminuer l'expression du VEGF induite par le stress des cellules de la rétine [33].

Une étude récente représente une collaboration entre plusieurs centres parmi lesquels on note l'université de Bourgogne-Franche-Comté, l'unité de recherche en œnologie de Bordeaux et le centre anti-cancéreux de Dijon [34]. Elle visait à évaluer l'intérêt et les mécanismes d'action d'extraits de vin rouge sur l'expression du VEGF sur des cellules d'épithélium pigmentaire (ARPE-19) en culture.

Les auteurs montrent que des extraits de vin rouge diminuent l'expression du VEGF-A au niveau des cellules ARPE-19. Les extraits de vin rouge ont permis de réduire l'activation du récepteur au VEGF2 et de sa protéine d'expression, avec un effet dépendant de la concentration. La voie intracellulaire de syn-

thèse du VEGF était inhibée à plusieurs niveaux avec la diminution de la phosphorylation des MEK (MAPK/*extracellular signal-regulated kinases*) et des ERK (*extracellular signal-regulated kinases*) (fig. 9). Les mêmes auteurs ont montré la possibilité de diminuer l'inflammation systémique chez des patients atteints de cancer colorectal [35]. Un effet anti-VEGF avait déjà été observé chez des patients atteints de cancer.

Cette étude ouvre peut-être la voie à un traitement préventif des phénomènes d'angiogenèse chez nos patients atteints de DMLA avec l'utilisation de cocktails polyphénoliques.

2. Formes dites "non exsudatives" de la DMLA

Malgré l'échec il y a quelques années des essais de phase III sur le lampalizumab, de nombreux médicaments restent à l'étude pour le traitement des formes "non néovasculaires" de DMLA. Pour la plupart, ces médicaments concernent l'atrophie géographique.

On peut rappeler que, lors de la validation d'un médicament ou d'un principe actif, les études de phase I visent essentiellement à cerner la toxicité du médicament. Ces études sont réalisées

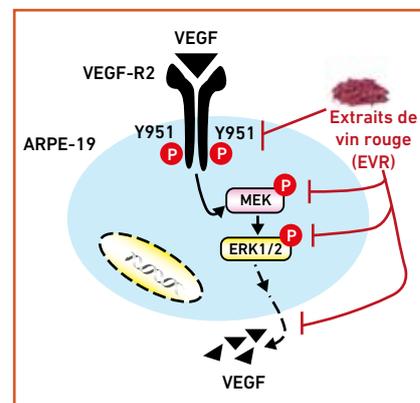


Fig. 9 : Cibles potentielles pour l'action anti-VEGF des polyphénols des extraits de vin rouge. ERK : *extracellular signal-regulated kinases*; MEK : MAPK/*extracellular signal-regulated kinases*; PKC : protéine kinase C; VEGF : *vascular endothelial growth factor*; VEGF-R : récepteur du VEGF (d'après Cornebise [34]).

I L'Année ophtalmologique

chez une dizaine ou quelques dizaines de volontaires sains. Elles permettent de définir la sécurité d'utilisation de la molécule étudiée, de définir un seuil de tolérance et d'observer des effets secondaires éventuels. Les études de phase II sont réalisées chez des volontaires sains (IIa) ou chez des patients (IIb, plusieurs dizaines). Elles visent à confirmer l'activité clinique préliminaire et/ou pharmacologique du médicament à la dose recommandée à l'issue de la phase I. Enfin, les études de phase III sont réalisées chez plusieurs centaines ou plusieurs milliers de patients. Elles comparent l'efficacité du nouveau médicament à un placebo ou à un traitement de référence s'il existe.

Actuellement, 6 molécules ont démontré un intérêt pour les formes non néovasculaires de la DMLA, au moins dans des études de phase IIa. Les inhibiteurs des intégrines (risuteganib), les inhibiteurs d'agents du complément (avacincaptad pegol, pegcetacoplan) et les neuroprotecteurs (brimonidine) sont administrés en intravitréen. Un médicament est administré en sous-cutané (élamiprétide). Enfin, le Valeda Light Delivery System est présenté comme un photobiomodulateur.

>>> **La brimonidine** est un alpha-2 agoniste des récepteurs adrénergiques utilisé en topique pour le glaucome dans un but de neuroprotection. La société Allergan (Dublin, Irlande) produit un implant intravitréen contenant 400 µg de brimonidine visant à assurer une neuroprotection rétinienne pendant 3 mois [36].

L'étude BEACON était une étude de phase II réalisée chez 310 patients avec atrophie géographique. Les auteurs ont pu montrer une diminution de l'extension des plages d'atrophie de 10 à 12 % au terme des deux ans de l'étude. Il n'y avait pas de différence entre patients traités et placebo en termes d'acuité visuelle. Une phase III est envisagée (études IMAGINE et ENVISION).

>>> **L'avacincaptad pegol**, commercialisé par Iveric Bio (Princeton, États-Unis), est un inhibiteur du facteur C5 du complément. L'activation du C5 aboutit à une amplification de la cascade du complément avec la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC) qui produit des lésions de la membrane cellulaire. L'inhibition du C5 a un effet anti-inflammatoire important qui pourrait diminuer la progression de la DMLA et en particulier de l'atrophie géographique.

L'étude GATHER1 était une étude de phase II/III comparant l'avacincaptad pegol en intravitréen (1, 2 ou 4 mg) au placebo chez des patients ayant une atrophie géographique. Les résultats à 12 mois comportent une réduction de l'extension des plages d'atrophie (27,81 % par rapport au placebo dans le groupe avacincaptad pegol 4 mg). L'étude montre aussi un faible gain d'acuité visuelle dans le groupe avacincaptad pegol 2 mg mais aussi une faible diminution de l'acuité visuelle dans le groupe recevant la dose de 4 mg par rapport au groupe placebo. L'inclusion de patients dans une étude GATHER2 a débuté en 2020 [37].

>>> **L'APL-2** (pegcetacoplan) est commercialisé par Apellis (Waltham, États-Unis). Il s'agit d'un inhibiteur du C3 avec une action sur la voie du complément qui se situe plus en amont que celle de l'avacincaptad pegol. L'inhibition du C3 bloque l'expression du C3a/b et du C5a/b, qui semblent être des éléments importants dans la pathogénie de l'atrophie géographique. L'APL-2 représente une nouvelle formulation du POT-4 évalué dans des études antérieures.

L'étude FILLY était un essai de phase II comportant 246 patients [38]. Les patients recevaient le pegcetacoplan tous les mois ou tous les 2 mois et un troisième groupe de patients recevait un placebo. Comme pour les produits cités plus haut, l'étude montre une réduction de l'extension des plages d'atrophie (-29 % dans le groupe avec injections

mensuelles et -20 % dans le groupe avec injections bimestrielles par rapport au groupe placebo). L'étude ne montre pas de différence de variation d'acuité visuelle entre les 3 groupes à 12 mois, ce qui est finalement logique lorsque les plages d'atrophie épargnaient la zone centrale [39]. Deux études de phase III (DERBY et OAK) sont actuellement en cours d'inclusion. Certains auteurs ont discuté la possibilité que l'APL-2 induise une néovascularisation ou simplement induise une exsudation à partir de néovaisseaux qui étaient infracliniques avant les injections du médicament. On peut rappeler ici l'effet protecteur sur l'atrophie géographique qui avait été discuté pour les néovaisseaux quiescents.

>>> **Le risuteganib** (précédemment nommé Luminata et ALG-1001) est commercialisé par Allegro Ophthalmics (San Juan Capistrano, États-Unis). Il s'agit d'un polypeptide synthétique qui inhibe les récepteurs aux intégrines *in vitro*. L'inhibition d'intégrines diminue la croissance vasculaire, l'inflammation et les dysfonctionnements des mitochondries. Les inhibiteurs des intégrines sont une voie de recherche en plein essor concernant l'œdème maculaire du diabétique ou les formes néovasculaires de la DMLA.

L'étude NCT03626636 était une étude de phase II comportant 40 patients avec des formes débutantes de DMLA (drusen, migrations pigmentaires) mais sans atrophie géographique. Elle montre des gains d'acuité visuelle (48 % des patients traités avaient gagné plus de 8 lettres ETDRS à 28 semaines contre 7,1 % des patients du groupe placebo à 12 semaines) [37]. La conception de l'étude est cependant critiquable avec un faible nombre de patients et surtout un comparatif des patients traités vs placebo à des intervalles de temps différents [40].

>>> **L'élamiprétide** est commercialisé par Stealth BioTherapeutics (Newton, États-Unis). Il s'agit d'un petit peptide de 4 acides aminés qui a une action stabilisatrice et protectrice des mitochondries

lors du stress oxydatif. Pour mémoire, les dysfonctionnements des mitochondries aboutissent à une diminution de la production d'ATP et à une augmentation de la production des radicaux libres oxygénés produisant eux-mêmes des lésions cellulaires. La cardiolipine est un lipide de la membrane interne de la mitochondrie avec un rôle protecteur vis-à-vis des radicaux libres. L'élamiprétide se lie à la cardiolipine pour stabiliser davantage la membrane de la mitochondrie. Le principe actif est administré par voie sous-cutanée.

L'étude ReCLAIM (NCT02848313) était une étude de phase I réalisée chez 40 patients avec une atrophie géographique. Cette étude a permis de montrer à la fois une amélioration de la fonction visuelle et un ralentissement de l'extension des plages d'atrophie [41]. L'étude ReCLAIM-2 (phase IIb) avec 180 patients présentant une atrophie géographique est en cours d'inclusion.

>>> Le système d'illumination Valeda (Valeda Light Delivery System), commercialisé par LumiThera (Poulsbo, États-Unis), utilise une illumination avec des longueurs d'onde entre 500 et 1 000 nm visant à activer la cytochrome c oxydase. Cette activation ou photobiomodulation (PBM) aurait un effet bénéfique sur les mitochondries et le flux vasculaire, ce qui produirait une amélioration de la production d'ATP et une diminution du stress oxydatif [42].

Les études TORPA 1 (phase I) et TORPA 2 (phase II) ont montré des améliorations d'acuité visuelle et des diminutions du nombre de drusen chez les quelques patients traités. L'étude LIGHTSITE I (NCT02725762) était une étude de phase III monocentrique comportant 30 patients (46 yeux) avec atrophie géographique [43]. La PBM consistait en une illumination jaune (590 nm), rouge (660 nm) et infrarouge (850 nm). Cette PBM était appliquée 3 fois par semaine pendant 3 semaines puis à nouveau de la même manière après 6 mois. Les auteurs

ont observé un gain d'acuité visuelle (4 lettres ETDRS) à 1 mois et à 7 mois après la PBM. Ils notaient une tendance à la baisse d'acuité au 6^e mois, avant la deuxième série de PBM. Enfin, à 12 mois, on observait une discrète baisse d'acuité moyenne (0,5 lettre). On rappelle ici qu'on considère habituellement le seuil de 15 lettres (3 lignes) sur l'échelle ETDRS comme une variation significative de l'acuité visuelle. Au 12^e mois de l'étude, les auteurs notaient également une réduction du volume des drusen chez 70 % des patients traités. Une analyse *post-hoc* de l'étude distinguait des patients hauts répondeurs et faibles répondeurs à la PBM. Les patients faibles répondeurs s'avéraient être des patients avec des formes évoluées d'atrophie géographique étendue à la zone rétrofovéale. Actuellement, deux études LIGHTSITE II et LIGHTSITE III sont en phase d'inclusion. Le système Valeda a reçu un marquage CE (Communauté européenne), ce qui permet en théorie une utilisation en pratique clinique.

D'après les études TORPA et LIGHTSITE I, la photobiomodulation pourrait être bénéfique pour des patients ciblés avec une meilleure acuité visuelle initiale et sans extension de l'atrophie géographique à la zone rétrofovéale. Au vu des résultats rapportés, ces patients pourraient avoir la possibilité de mieux conserver leur acuité et parfois de bénéficier d'une amélioration fonctionnelle. Le protocole d'illumination optimal semble encore à définir pour obtenir les meilleurs gains d'acuité et établir les intervalles de retraitements. Enfin, les mécanismes impliqués dans la photobiomodulation restent encore à préciser.

■ Conclusion

On retiendra probablement de cette année 2020 les éléments sur la pathogénie des drusen cuticulaires et des néovaisseaux de type 3. L'élément thérapeutique marquant reste l'accord d'une AMM européenne et d'un agrément FDA pour le brolocizumab, avec cette notion de

vascularites parfois occlusives dont l'incidence réelle reste à préciser pour l'avenir. Enfin, de nombreuses molécules sont à l'étude pour le traitement de l'atrophie géographique. À ce niveau, l'enjeu est de freiner l'extension des plages d'atrophie pour maintenir le plus longtemps possible une épargne centrale ou une fixation excentrée à proximité de la zone centrale.

BIBLIOGRAPHIE

1. GASS JD, JALLOW S, DAVIS B. Adult vitelliform macular detachment occurring in patients with basal laminar drusen. *Am J Ophthalmol*, 1985;9:445-459.
2. FRIEDMAN D, PARKER JS, KIMBLE JA *et al*. Quantification of fluorescein-stained drusen associated with age-related macular degeneration. *Retina*, 2012;32:19-24.
3. PAULEIKHOFF D, ZUELS S, SHERAIDAH GS *et al*. Correlation between biochemical composition and fluorescein binding of deposits in Bruch's membrane. *Ophthalmology*, 1992;9:1548-1553.
4. MEYERLE CB, SMITH RT, BARBAZETTO IA *et al*. Autofluorescence of basal laminar drusen. *Retina*, 2007;27:1101-1106.
5. 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.
6. SAKURADA Y, PARIKH R, GAL-OR O *et al*. Cuticular drusen: risk of geographic atrophy and macular neovascularization. *Retina*, 2020;40:257-265.
7. SPAIDE RF. New proposal for the pathophysiology of type 3 neovascularization as based on multimodal imaging findings. *Retina*, 2019;39:1451-1464.
8. BHUTTO I, LUTTY G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med*, 2012;33:295-317.
9. MOULT EM, ALIBHAI AY, REBHUN C *et al*. Spatial distribution of choriocapillaris impairment in eyes with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: a quantitative OCT angiography study. *Retina*, 2020;40:428-445.
10. FORTE R, COSCAS F, SERRA R *et al*. Long-term follow-up of quiescent choroidal neovascularisation associated with age-related macular degeneration or

L'Année ophtalmologique

- pachychoroid disease. *Br J Ophthalmol*, 2020;104:1057-1063.
11. NASSISI M, SHI Y, FAN W *et al*. Choriocapillaris impairment around the atrophic lesions in patients with geographic atrophy: a swept-source optical coherence tomography angiography study. *Br J Ophthalmol*, 2019; 103:911-917.
 12. ALAGORIE AR, VERMA A, NASSISI M *et al*. Quantitative assessment of choriocapillaris flow deficits in eyes with advanced age-related macular degeneration versus healthy eyes. *Am J Ophthalmol*, 2019;205:132-139.
 13. SCHARF JM, CORRADETTI G, ALAGORIE AR *et al*. Choriocapillaris flow deficits and treatment-naïve macular neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020;61:11.
 14. WILLOUGHBY AS, YING GS, TOTH CA *et al*. Subretinal hyperreflective material in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 2015;122:1846-1853.e5.
 15. POKROY R, MIMOUNI M, BARAYEV E *et al*. Prognostic value of subretinal hyperreflective material in neovascular age-related macular degeneration treated with bevacizumab. *Retina*, 2018;38: 1485-1491.
 16. RISTAU T, KEANE PA, WALSH AC *et al*. Relationship between visual acuity and spectral domain optical coherence tomography retinal parameters in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*, 2014;231:37-44.
 17. KUMAR JB, STINNETT S, HAN JIL *et al*. Correlation of subretinal hyperreflective material morphology and visual acuity in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2020;40:845-856.
 18. SPAIDE R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:679-680.
 19. ARNOLD JJ, CAMPAIN A, BARTHELMES D *et al*. Two-year outcomes of “treat and extend” intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2015;122:1212-1219.
 20. BARTHELMES D, NGUYEN V, DAIEN V *et al*. Two year outcomes of “treat and extend” intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2018;38:20-28.
 21. RAYESS N, HOUSTON SK 3RD, GUPTA OP *et al*. Treatment outcomes after 3 years in neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen. *Am J Ophthalmol*, 2015;159: 3-8.e1.
 22. OHJI M, TAKAHASHI K, OKADA AA *et al*. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52- and 96-week findings from ALTAIR : a randomized controlled trial. *Adv Ther*, 2020;37:1173-1187.
 23. HIKICHI T, AGARIE M, KUBO N *et al*. Predictors of recurrent exudation in choroidal neovascularization in age-related macular degeneration during a treatment-free period. *Retina*, 2020;40:2158-2165.
 24. AL-SHEIKH M, IAFENA, PHASUKKIJWTANANA N *et al*. Biomarkers of neovascular activity in age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography. *Retina*, 2018;38:220-230.
 25. COSCAS GJ, LUPIDI M, COSCAS F *et al*. Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: a new diagnostic challenge. *Retina*, 2015;35:2219-2228.
 26. SCHMIDT-ERFURTH U, WALDSTEIN SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2016; 50:1-24.
 27. DUGEL PU, KOH A, OGURA Y *et al*. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of bro-lucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2020;127:72-84.
 28. DUGEL PU, SINGH RP, KOH A *et al*. HAWK and HARRIER: ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of bro-lucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2021;128:89-99.
 29. HAUG SJ, HIEN DL, ULUDAG G *et al*. Retinal arterial occlusive vasculitis following intravitreal bro-lucizumab administration. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2020;18:100680.
 30. WITKIN AJ, HAHN P, MURRAY TG *et al*. Occlusive retinal vasculitis following intravitreal bro-lucizumab. *J Vitreoretin Dis*, 2020;4:269-279.
 31. BAUMAL CR, SPAIDE RF, VAJZOVIC L *et al*. Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of bro-lucizumab. *Ophthalmology*, 2020;127:1345-1359.
 32. Analyse *post hoc* des études Hawk et Harrier sur le site de Euretina concernant les effets indésirables à type d'inflammation oculaire. 2020 : www.euretina.org/wp-content/uploads/2020/06/SRC-Report.pdf
 33. SHEU SJ, LIU NC, CHEN JL. Resveratrol protects human retinal pigment epithelial cells from acrolein-induced damage. *J Ocular Pharmacol Ther*, 2010;26: 231-236.
 34. CORNEBISE C, COURTAUT F, TAILLANDIER-COINDARD M *et al*. Red wine extract inhibits VEGF secretion and its signaling pathway in retinal ARPE-19 cells to potentially disrupt AMD. *Molecules*, 2020;25:5564.
 35. CHALONS P, COURTAUT F, LIMAGNE E *et al*. Red wine extract disrupts Th17 lymphocyte differentiation in a colorectal cancer context. *Mol Nutr Food Res*, 2020;64:e1901286.
 36. FREEMAN W. Intravitreal brimonidine drug delivery system (brimonidine DDS) in patients with geographic atrophy: a phase 2 study. *Retina*, 2016;38: 1485-1491.
 37. JAFFE GJ, WESTBY K, CSAKY KG *et al*. C5 Inhibitor avacincaptad pegol for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: a randomized pivotal phase 2/3 trial. *Ophthalmology*, 2020 [online ahead of print].
 38. Study of APL-2 therapy in patients geographic atrophy - full text view - ClinicalTrials.gov. 2020: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02503332
 39. Study to compare the efficacy and safety of intravitreal APL-2 therapy with sham injections in patients with geographic atrophy (GA) secondary to age-related macular degeneration - full text view - ClinicalTrials.gov. 2020: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525600
 40. SAMANTA A, AZIZ AA, JHINGAN M *et al*. Emerging therapies in nonexudative age-related macular degeneration in 2020. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2021 [online ahead of print].
 41. METTU P. The ReCLAIM phase 1 clinical trial of Elamipretide for Dry AMD. *Retin Physician*, 2019:1485-1491.
 42. KARU T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B*, 1999;49:1-17.
 43. MARKOWITZ SN, DEVENYI RG, MUNK MR *et al*. A double-masked, randomized, sham-controlled, single-center study with photobiomodulation for the treatment of dry Age-Related Macular Degeneration. *Retina*, 2020;40:1471-1482.

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 rétine (hors DLMA) ?



S. TICK^{1, 2}, S. MREJEN^{1, 3}, A. BENNEDJAI¹, R. SAAD¹, J. VILLARET¹, M. PAQUES¹

¹ CHNO des Quinze-Vingts, PARIS,

² Centre d'ophtalmologie Vincennes Vision, VINCENNES,

³ CIL, PARIS.

Éditorial

S. TICK

Cette année encore, nous avons été, Sarah Mrejen et moi-même, sollicitées avec bonheur pour vous faire partager notre expérience et vous parler des nouveautés en rétine qui nous ont touchées, interpellées, intéressées. L'année dernière, à la même période, je me rappelle avoir écrit sidérée par ce que nous étions en train de vivre. L'isolement, la distance, l'impossibilité de se réunir, de traiter correctement nos patients sans prendre trop de retard, la nécessité de "prioriser" les soins, de suivre nos premières conférences en distanciel – comme il se dit de nos jours –, la frustration de ne pas pouvoir saluer de vive voix les travaux magnifiques de nos internes lors de leurs thèses, les annulations de bloc, l'incompréhension de la maladie, la peur pour nous et nos proches.

Un an après, difficile de tirer le bilan. Nous ne nous sommes pas beaucoup plus vus, nous avons rodé nos conditions de réunion virtuelles, appris à faire autrement, géré les délais thérapeutiques. Nous avons eu la COVID pour nombres d'entre nous, nous nous sommes vaccinés, nous avons perdu des proches et nous avons lu beaucoup (du vrai, du moins vrai) sur cette maladie qui n'en finit plus d'être autour et parmi nous. Alors, il n'a, en toute sincérité, pas été simple de dégager cette année les nouveautés que nous vous présentons. Peut-être ont-elles été moins visibles, moins spectaculaires, moins dites à haute voix dans un amphithéâtre noir d'un public relayant la parole, s'interrogeant, discutant.

Mais elles existent. Elles émergent et elles sont prometteuses. À très bientôt pour du présentiel ! Ce mot "nouveau" illustre ce besoin d'être ensemble, dont j'espère nous ne nous passerons plus.

Place de l'implant d'acétonide de fluocinolone dans la stratégie injectionnelle en 2021

A. BENNEDJAI

Depuis son arrivée sur le marché français en mars 2019 [1], l'implant d'acétonide de fluocinolone (Fac) constitue une nouvelle arme de choix pour le rétinologue (**fig. 1**). Cet implant à libération prolongée sur 36 mois [2] est indiqué, à ce jour, dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique avec un remboursement à 100 %, mais aussi dans le traitement des uvéites postérieures non infectieuses.

Rehak *et al.* ont démontré en 2019 une amélioration anatomique et fonctionnelle significative dès le 3^e mois et maintenue sur 12, 24 et 36 mois chez des patients switchés précocement d'un anti-VEGF puis de l'implant de dexaméthasone vers l'implant de Fac [3].

La situation la plus favorable à l'injection d'implant de Fac semble être celle d'un œdème maculaire répondeur aux injections d'implant de dexaméthasone, avec une bonne tolérance pressionnelle mais avec la nécessité de réinjections tous les 3-4 mois. L'intérêt de cette nouvelle gamme d'implants est l'allègement du fardeau thérapeutique chez des patients diabétiques souvent surmédicalisés par ailleurs. Il est primordial d'injecter l'implant de Fac sur un œdème quasiment "sec" pour favoriser son efficacité sur le long terme, attendue à 8-9 mois (**fig. 2**). Dans notre expérience, les injections sur œdème non asséché préalablement se sont soldées par des récurrences (**fig. 3**). Chez un patient sélectionné, il est donc possible de réaliser une injection d'un implant de dexaméthasone, suivie à 4-6 semaines d'une injection d'implant de Fac.



Fig. 1 : Injecteur d'implant d'acétonide de fluocinolone.

L'Année ophtalmologique

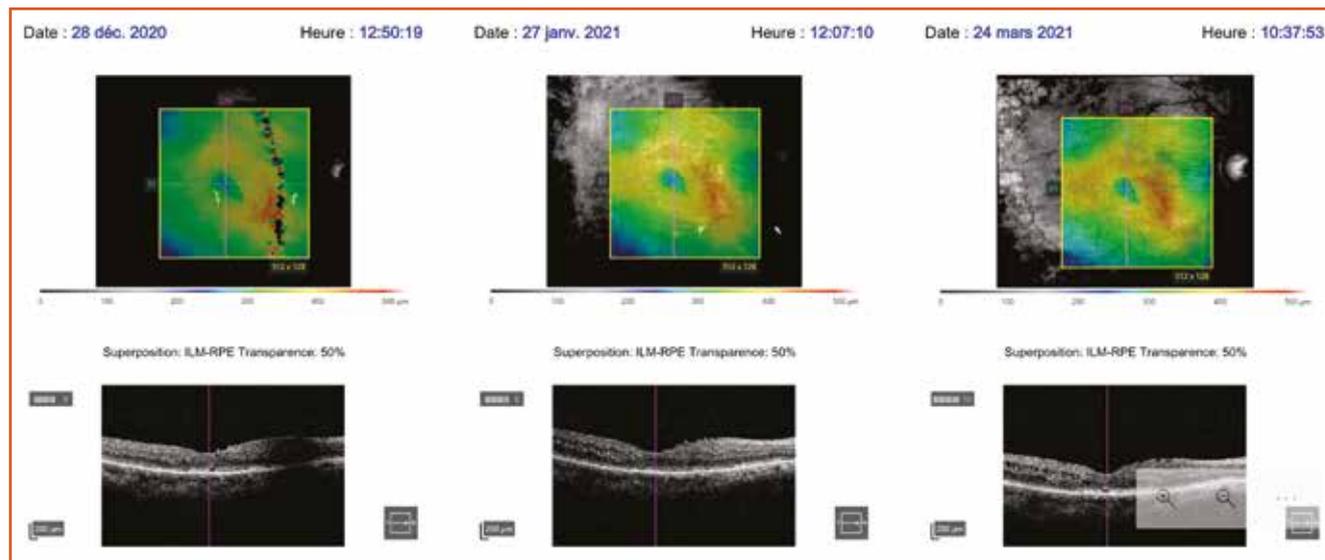


Fig. 2 : Efficacité anatomique à 12, 13 et 15 mois post-injection intravitréenne d'implant de Fac avec une réinjection d'implant de dexaméthasone à 4 mois de l'implant de Fac (OCT Cirrus 6000, Carl Zeiss, Oberkochen, Allemagne, images du Dr Jad Akesbi, Institut Parisien d'Ophtalmologie).

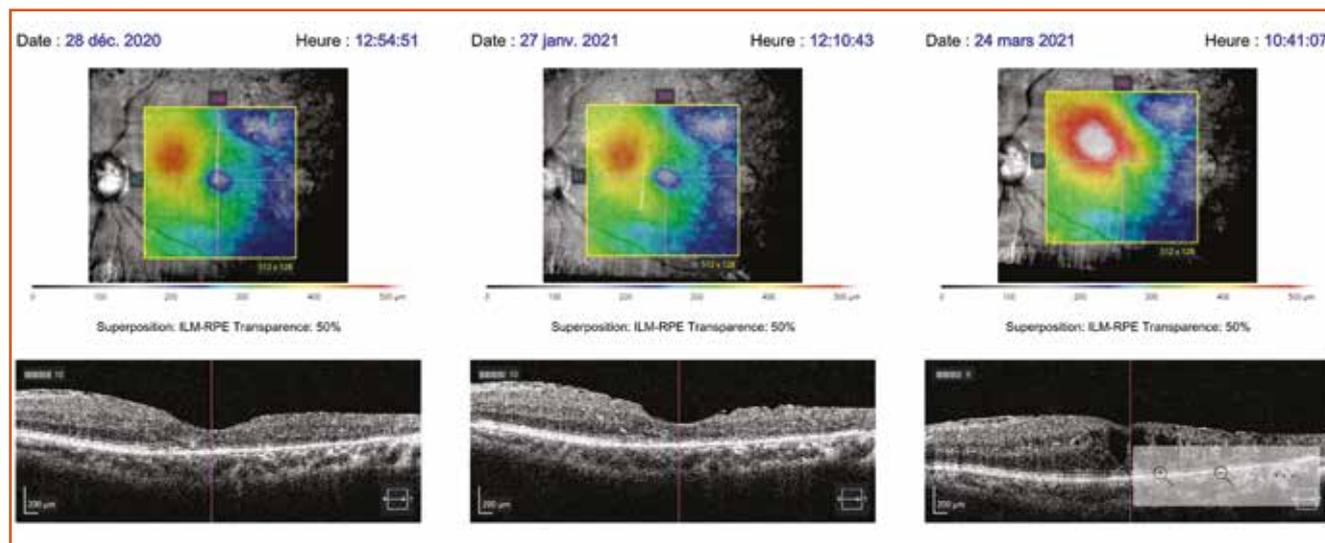


Fig. 3 : Récidive œdémateuse à 16 mois post-injection intravitréenne d'implant de Fac malgré une réinjection d'implant de dexaméthasone à 1, 4 puis 9 mois de l'implant de Fac. Cet œil avait initialement été injecté avec un implant de Fac sur un œdème non sec (OCT Cirrus 6000, Carl Zeiss, Oberkochen, Allemagne, images du Dr Jad Akesbi, Institut Parisien d'Ophtalmologie).

La gestion des hypertonies cortisoniques trouve un nouvel écho avec l'utilisation de cette gamme d'implants intravitréens. Dans les études de phase III, 38,4 % des patients traités par implant de Fac ont eu besoin d'un traitement hypotonisant et 4,8 % d'une intervention chirurgicale pour réduire la pression intraoculaire [4]. La place de la trabéculoplastie laser (SLT) dans l'hypertonie post-implant de

Fac semble encore marginale, cependant la répétition possible du traitement dans le temps est un atout majeur en faveur du SLT. Au sein du Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, notre attitude actuelle consiste à proposer rapidement une trabéculoplastie laser sur 360° en deux séances à une semaine d'intervalle, en complément des hypotonisants locaux, afin de

limiter les indications de chirurgies filtrantes et ainsi poursuivre des injections cortisoniques [5].

Au total, l'implant de Fac constitue une alternative prometteuse dans le traitement des œdèmes maculaires diabétiques répondeurs à l'implant de dexaméthasone et nécessitant des réinjections fréquentes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arrêté du 26 mars 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux NOR : SSAS1906029A ELI, www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2019/3/26/SSAS1906029A/jo/texte, JORF n° 074 du 28 mars 2019, texte n° 15.
2. MASSA H, NAGAR AM, VERGADOS A *et al.* Intravitreal fluocinolone acetonide implant (ILUVIEN®) for diabetic macular oedema: a literature review. *J Int Med Res*, 2019;47:31-43.
3. REHAK M, BUSCH C, UNTERLAUFT JD *et al.* Outcomes in diabetic macular edema switched directly or after a dexamethasone implant to a fluocinolone acetonide intravitreal implant following anti-VEGF treatment. *Acta Diabetol*, 2020; 57:469-478.
4. HOLDEN SE, KAPIK B, BEIDERBECK AB *et al.* Comparison of data characterizing the clinical effectiveness of the fluocinolone intravitreal implant (ILUVIEN) in patients with diabetic macular edema from the real world, non-interventional ICE-UK study and the FAME randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*, 2019;35:1165-1176.
5. BENNEDJAI A, THEILLAC V, AKESBI J *et al.* The effect of selective laser trabeculoplasty on intraocular pressure in patients with dexamethasone intravitreal implant-induced elevated intraocular pressure. *J Ophthalmol*, 2020;2020: 3439182.

Œil et hypertension artérielle maligne : une pathologie mal connue, l'apport de l'imagerie rétinienne et en particulier de l'optique adaptative

R. SAAD, M. PAQUES

L'hypertension artérielle (HTA) maligne est une urgence vitale, définie par une pression artérielle élevée sans seuil défini (mais en pratique supérieure à 200/120 mmHg) et une rétinopathie hypertensive bilatérale associant un ou plusieurs des signes suivants : hémorragies intrarétiniennes, nodules cotonneux, exsudats profonds ou œdème papillaire [1]. Dans certains cas, ce tableau peut se compliquer d'un décollement séreux rétinien (DSR) ou d'une

ischémie intrarétinienne focale. Cette pathologie induit différentes atteintes d'organes cibles : rénale, cardiaque, cérébrale et rétinienne. Le pronostic de l'HTA maligne s'est nettement amélioré, la survie à 5 ans étant passée de 7 % dans les premières cohortes à 91 % depuis les années 1990. La Société française d'HTA a créé en 2019 un registre multicentrique qui permettra de préciser l'épidémiologie, la physiopathologie et le pronostic de cette maladie.

Même si l'HTA maligne est une pathologie historiquement décrite depuis plus d'un siècle, la littérature sur la rétinopathie associée est assez pauvre. Les modifications à moyen et long terme de la vascularisation rétinienne après une HTA maligne étaient inconnues à ce jour. L'œil est pourtant le seul organe permettant un examen non invasif, rapide

et quantitatif de la microcirculation. Les vaisseaux rétiens sont un reflet reconnu de la microcirculation générale, en particulier cérébrale [2]. L'optique adaptative permet de mesurer le *wall-to-lumen ratio* (WLR), un paramètre corrélé à l'âge et l'HTA chronique [3, 4] (**fig. 4**). Dans une étude sur 27 patients atteints d'HTA maligne, nous avons retrouvé 30 % de DSR et 18 % d'occlusion artériolaire, ainsi qu'une corrélation entre le WLR mesuré en optique adaptative et la pression artérielle systolique initiale [5]. Terheyden *et al.* montrent une réduction significative de la perfusion capillaire rétinienne et choroïdienne en OCT-angiographie sur 17 patients, ces altérations étant corrélées à l'insuffisance rénale [6] (**fig. 5**).

Dans une seconde étude sur 11 patients ayant récupéré d'un épisode récent

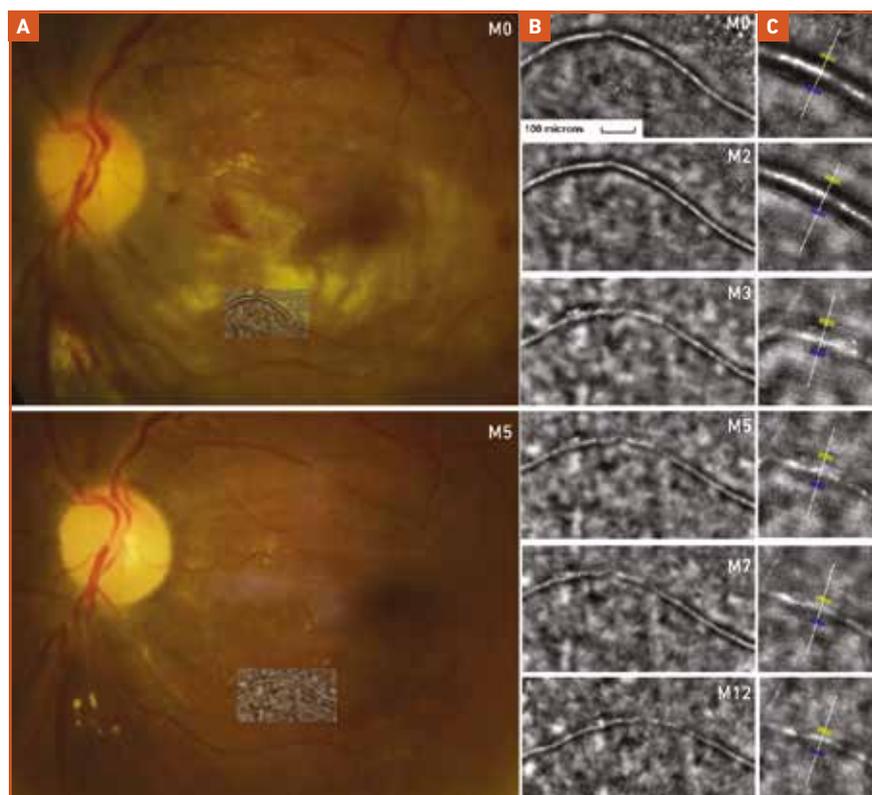


Fig. 4 : Patient de 41 ans avec une HTA maligne essentielle suivi pendant 12 mois. **A :** rétinophotos montrant une rétinopathie hypertensive stade IV selon la classification de Keith et Wagener avec résolution progressive des signes à 5 mois. **B :** optique adaptative montrant une vasoconstriction progressive sur un suivi de 12 mois. **C :** mesure du *wall-to-lumen ratio* (WLR) en optique adaptative avec augmentation du WLR sur un suivi de 12 mois.

L'Année ophtalmologique

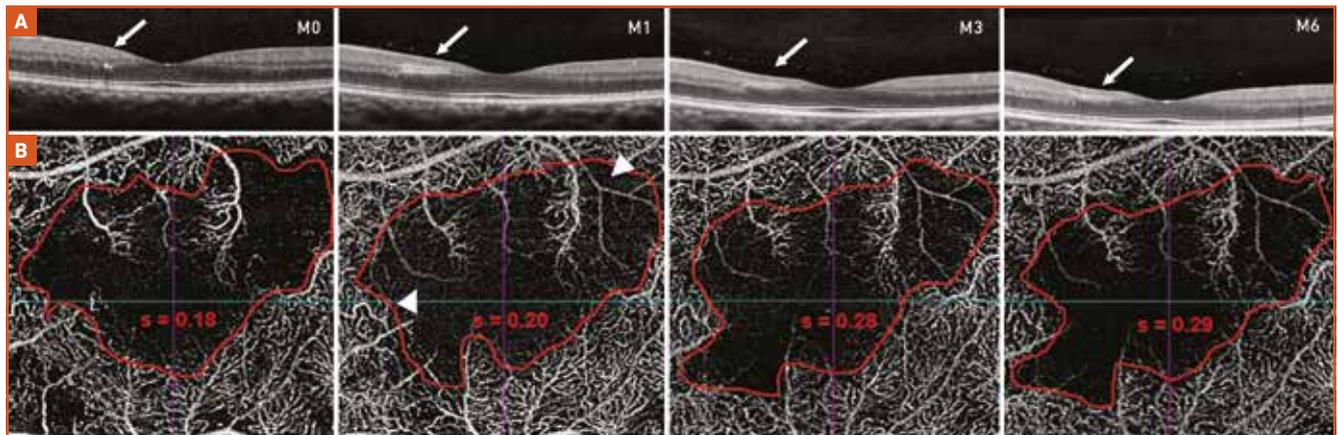


Fig. 5A: OCT maculaire montrant une hyperréflexivité de la couche nucléaire interne (flèche blanche), indiquant une ischémie focale survenant secondairement à 1 mois puis s'atrophiant progressivement. **B:** OCT-angiographie montrant une occlusion transitoire initiale de 2 artérioles avec reperfusion secondaire à 1 mois (têtes de flèche), une diminution progressive de la densité vasculaire dans le plexus capillaire profond et un élargissement de la zone avasculaire centrale (ligne rouge). Ce patient de 47 ans présentait une HTA maligne secondaire à une néphropathie à IgA avec un accident vasculaire cérébral ischémique multiterritorial à l'admission.

d'HTA maligne, nous avons exploré l'évolution post-critique de la vascularisation rétinienne sur 6 mois [7]. Nous observons en optique adaptative une augmentation significative du WLR et une vasoconstriction progressive chez un tiers des patients. Parallèlement, la densité vasculaire des plexus capillaires superficiel et profond diminue significativement en OCT-angiographie. Ces altérations surviennent de manière retardée, malgré un bon contrôle de la pression artérielle. Ainsi, une surveillance précoce des paramètres microvasculaires rétinien pourrait prédire l'évolution à long terme du lit microcirculatoire et détecter les patients à risque d'atteinte d'organes cibles, ce qui représente une avancée diagnostique majeure et non invasive dans cette pathologie sévère.

BIBLIOGRAPHIE

1. AISSOPOU EK, PAPATHANASSIOU M, NASOTHIMIOU EG *et al.* The Keith-Wagener-Barker and Mitchell-Wong grading systems for hypertensive retinopathy: association with target organ damage in individuals below 55 years. *J Hypertens*, 2015;33:2303-2309.
2. WONG TY, MITCHELL P. The eye in hypertension. *Lancet*, 2007;369:425-435.
3. KOCH E, ROSENBAUM D, BROLLY A *et al.* Morphometric analysis of small arteries in the human retina using adaptive

optics imaging: relationship with blood pressure and focal vascular changes. *J Hypertens*, 2014;32:890-898.

4. PAQUES M, MEIMON S, ROSSANT F *et al.* Adaptive optics ophthalmoscopy: Application to age-related macular degeneration and vascular diseases. *Prog Retin Eye Res*, 2018;66:1-16.
5. DE NATTES T, SAAD R, BUOB D *et al.* Retinal arteriolar occlusions and exudative retinal detachments in malignant hypertension: more than meets the eye. *Am J Hypertens*, 2020;34:30-33.
6. TERHEYDEN JH, WINTERGERST MWM, PIZARRO C *et al.* Retinal and choroidal capillary perfusion are reduced in hypertensive crisis irrespective of retinopathy. *Transl Vis Sci Technol*, 2020;9:42.
7. SAAD R, SAAD S, FOUASSIER D *et al.* Longitudinal and quantitative analysis of the retinal microcirculation following malignant hypertension: a prospective study. 2021, in press.

La prise en charge de la rétinopathie post-radique, nouvelles perspectives et avancées en 2021

S. TICK, J. VILLARET, M. PAQUES

La rétinopathie radique est une des pathologies dont la prise en charge évolue très nettement ces dernières années: avancées de la compréhension de la physiopathologie par les nouvelles

techniques d'imagerie, protocoles mis en place de traitements préventifs, nouveaux traitements.

Le traitement conservateur par irradiation (protonthérapie ou curiethérapie) est le traitement de choix des mélanomes choroïdiens de moyenne et de petite taille. Une fois le choix thérapeutique fait, le challenge pour ces yeux irradiés est celui de la préservation visuelle souvent mise en péril par l'œdème ou l'ischémie maculaire, l'ischémie rétinienne périphérique (glaucome néovasculaire [GNV], décollement de rétine tractionnel, hémorragie intravitréenne) et la neuropathie radique.

Cliniquement, la rétinopathie radique est une vasculopathie occlusive progressive qui présente de nombreuses similitudes avec la rétinopathie diabétique. Elle regroupe des manifestations exsudatives, hémorragiques et ischémiques: non-perfusion capillaire, téléangiectasies, microanévrismes, engorgements périvasculaires, hémorragies, exsudats, nodules cotonneux, rupture de la barrière hématorétinienne, infarcissement des couches de fibres optiques, lésions atrophiques et néovasculaires (fig. 6). L'incidence de la rétinopathie radique atteint un taux de plus de 60% à 5 ans [1] et celle de la maculopathie

radique représente, à 5 ans, 40 % de tous les mélanomes traités par irradiation et 20 % des patients traités pour tumeurs de la tête et du cou (*cavum*, sinus maxillaire, encéphale, orbite...). Le délai d'apparition moyen de la rétinopathie radique est de 19 mois après l'irradiation. Les facteurs de risque en dehors de la dose et du fractionnement de l'irradiation sont : la taille (épaisseur et diamètre) et la localisation postérieure tumorale, l'âge et la présence d'autres vasculopathies associées (diabète ++).

Avant l'avènement du traitement par anti-VEGF et injections de corticoïdes en intravitréen ou en sous-conjonctival, la stratégie thérapeutique de la maculopathie radio-induite reposait essentiellement sur la photocoagulation laser avec des résultats visuels limités. La photocoagulation laser reste un des traitements de choix des ischémies rétiniennes périphériques. Cette photocoagulation est orientée par l'angiographie à la fluorescéine (*fig. 7*) qui permet d'identifier les territoires non perfusés. La panphotocoagulation sera indiquée en cas de néovaisseaux pré-rétiniens et accélérée en cas de rubéose irienne ou encore de glaucome néovasculaire en association avec des injections intravitréennes d'anti-VEGF (*fig. 8*).

Une récente méta-analyse a montré une nette supériorité des injections intravitréennes d'anti-VEGF ou de corticostéroïdes sur le traitement focal laser en termes de récupération visuelle dans le traitement des maculopathies post-radiques [2]. En cas d'utilisation des anti-VEGF, le rythme d'injections préconisé selon les études semble être d'une injection d'anti-VEGF tous les 2 mois et d'intensification mensuelle en cas d'œdème ou de décollement séreux rétinien réfractaire, avec un schéma d'injection ajusté en fonction de la réponse thérapeutique. Il ne semble pas y avoir de différence d'efficacité entre les injections intravitréennes d'anti-VEGF et les stéroïdes, notamment les implants intravitréens de corticostéroïdes retards

(dexaméthasone, *fig. 9*) [3]. Mais ces études étaient des études rétrospectives sur de faibles effectifs. Les études évo-

quant une utilisation prophylactique des anti-VEGF dans la prévention de la maculopathie radio-induite sont

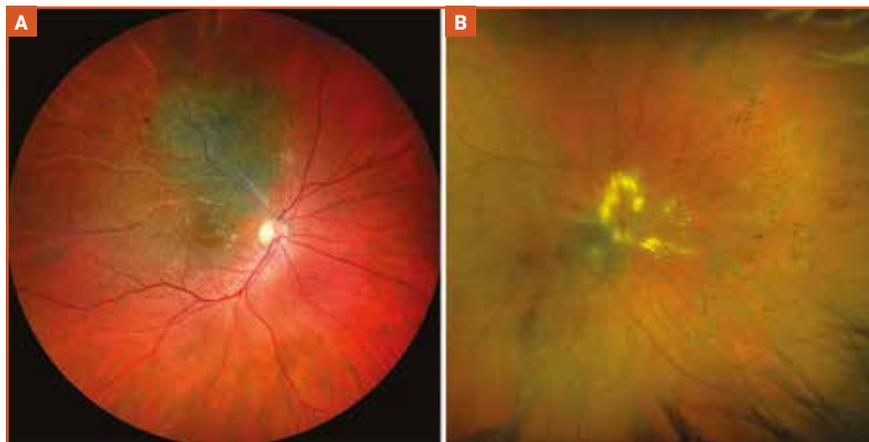


Fig. 6 : Rétinographies couleur montrant deux exemples de rétinopathie radique. **A** (Clarus) : tumeur postérieure pigmentée traitée, vaisseaux déshabités, hémorragies, microanévrisme, cicatrice centrale d'un macroanévrisme traité. **B** (Optos) : neuropathie post-radique après traitement d'une tumeur en contact avec le nerf optique.

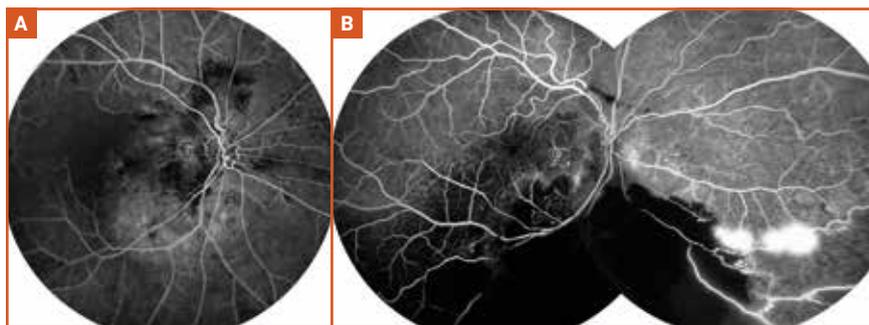


Fig. 7 : Deux exemples de rétinopathie post-radique en angiographie à la fluorescéine. **A** : nombreux territoires de non-perfusion, anastomoses veino-veineuses en regard de la tête du nerf optique. **B** : néovaisseaux pré-rétiniens hyperfluorescents, nombreux microanévrismes et territoires de non-perfusion après irradiation d'un mélanome inférieur.

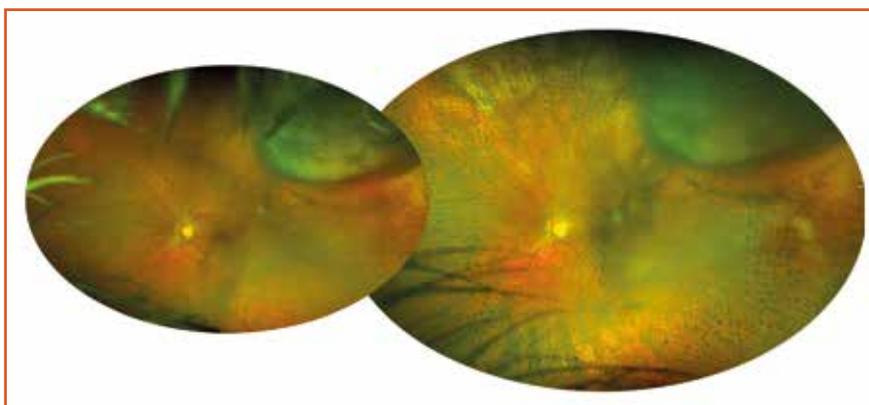


Fig. 8 : Mélanome choroïdien nasal supérieur traité par irradiation. Photocoagulation panrétinienne visible en imagerie couleur grand champ (Optos).

L'Année ophtalmologique

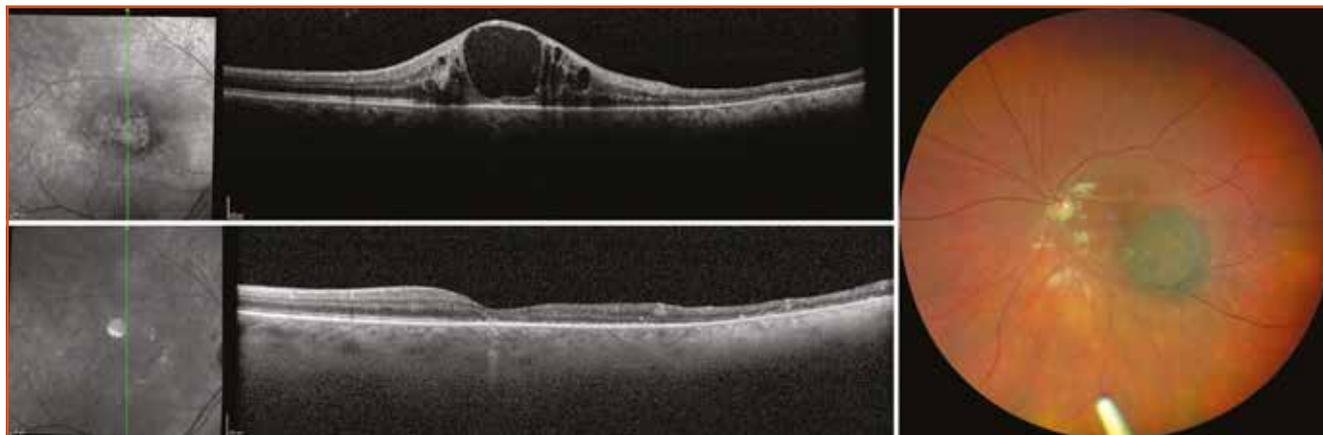


Fig. 9 : Efficacité à un mois après injection d'implant de dexaméthasone sur une maculopathie œdémateuse post-radique.



Fig. 10 : OCT-A grand champ (PLEX Elite) chez un patient présentant une rétinopathie post-radique. À noter les territoires de non-perfusion bien identifiables et pouvant orienter un traitement laser sectoriel.

difficiles à comparer et à uniformiser mais semblent démontrer une efficacité des injections itératives (entre 2 et 4 mois d'intervalle) d'anti-VEGF pendant les 2 premières années après l'irradiation [4]. Cette méta-analyse rappelle également, comme énoncé précédemment, l'importance de la photocoagulation sectorielle et notamment péri-tumorale, permettant une baisse de la sécrétion de VEGF et l'extension des phénomènes ischémiques. Cette photocoagulation pourrait être guidée à l'avenir par des techniques non invasives de type OCT-A grand champ (fig 10).

Deux traitements additionnels pourraient trouver leur place dans la prise

en charge de la maculopathie radique : les injections intravitréennes d'implant d'acétonide de fluocinolone, permettant peut être à terme de diminuer le nombre d'injections nécessaires dans le traitement des œdèmes maculaires réfractaires nécessitant des injections itératives de corticostéroïdes intravitréens, mais aucun remboursement n'est actuellement envisagé dans cette indication rare, et le brolucizumab intravitréen. En effet, une étude récente a montré l'efficacité de cette molécule chez une patiente ayant un œdème maculaire post-radique réfractaire aux autres thérapeutiques connues [5].

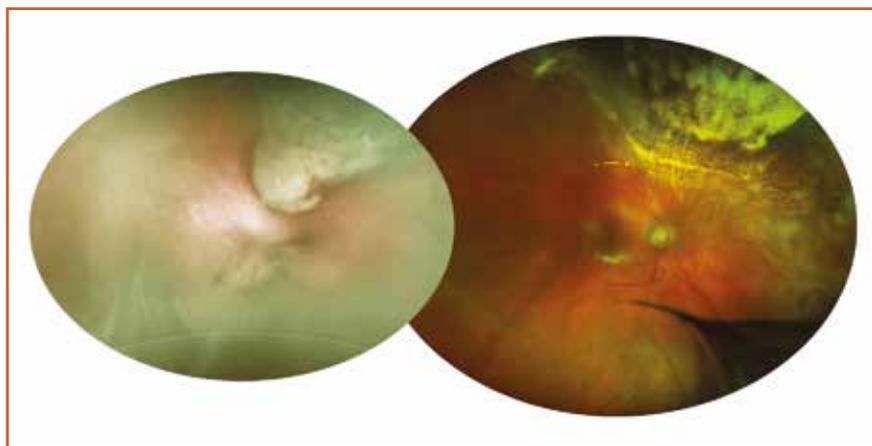


Fig. 11 : Mélanome nasal supérieur hémorragique associé à un décollement de rétine périlésionnel et inférieur exsudatif. Résultats à 6 mois post-endorésection. Noter la cicatrice plane et l'absence de décollement de rétine résiduel.

Il est enfin important de rappeler la différence entre la prise en charge de la rétinopathie ou de l'œdème maculaire post-radique et la prévention de ce que l'on appelle le syndrome de la tumeur toxique : d'un relargage massif et précoce de VEGF au moment de la réduction et de la nécrose tumorale résultent un décollement exsudatif rétinien et un glaucome néovasculaire parfois d'apparition rapide. Cette pathologie, qui nécessite parfois une énucléation secondaire, peut être prévenue dans certains cas par des injections intravitréennes d'anti-VEGF rapidement après la fin de l'irradiation et par une endorésection tumorale chirurgicale dans les 2 à 6 mois post-protonthérapie (fig. 11).

BIBLIOGRAPHIE

1. SEIBEL I, CORDINI D, HAGER A *et al.* Predictive risk factors for radiation retinopathy and optic neuropathy after proton beam therapy for uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016;254:1787-1792.
2. FALICO M, CHRONOPOULOS A, SCHUTZ JS *et al.* Treatment of radiation maculopathy and radiation-induced macular edema: A systematic review. *Surv Ophthalmol*, 2021;66:441-460.
3. BAILLIF S, MASCHI C, GASTAUD P *et al.* Intravitreal dexamethasone 0.7-mg implant for radiation macular edema after proton beam therapy for choroidal melanoma. *Retina*, 2013;33:1784-1790.
4. 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;39:1519-1926.
5. CORRADETTI G, CORVI F, JUHN A *et al.* Short-term outcomes following treatment of recalcitrant cystoid macular edema secondary to radiation maculopathy using intravitreal brolicizumab. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2020;20:100981.

Atteintes rétinienne liées à la COVID-19

S. MREJEN

La maladie appelée COVID-19, pour *Coronavirus Disease 2019*, est due au virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2*). Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN simple brin, de la famille des *Coronaviridae*. Il s'agit d'un recombinant entre coronavirus de chauve-souris et de pangolin, dont la séquence d'événements reste à déterminer. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré le stade de pandémie mondiale depuis le 11 mars 2020 [1].

La principale porte d'entrée est le récepteur membranaire ACE2 [2], présent notamment au niveau de la surface oculaire, de la rétine et de la choroïde [3]. La présentation clinique de la COVID-19

peut être soit asymptomatique, soit associer variablement un rhume, des signes digestifs, des signes neurologiques (anosmie, agueusie, multinévrésie, troubles cognitifs), mais aussi des signes cutanés et vasculaires (pseudo-engelures). Les formes très sévères représentent 2 à 5 % des cas symptomatiques et concernent surtout les patients fragiles ou âgés. Ces formes sévères associent une pneumonie, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une hypercoagulabilité (embolie pulmonaire), une atteinte rénale et hépatique (rhabdomyolyse) et un "orage cytokinique".

Au niveau ophtalmologique, des atteintes à type de conjonctivites et kératoconjonctivites ont été décrites. Au niveau rétinien, plusieurs atteintes ont été suggérées, principalement une microangiopathie (nodules cotonneux), mais aussi des vascularites et enfin des syndromes des taches blanches type neurorétinite maculaire aiguë (AMNR).

Dans une méta-analyse sur la COVID-19 et la conjonctivite, il a été retrouvé une fréquence de PCR conjonctivale COVID positive dans 4 % des cas atteints de COVID. La fréquence des conjonctivites était plus élevée au sein des formes sévères (3 %) que des formes bénignes (0,7 %) [4]. Une première lettre suggérant une microangiopathie rétinienne a été publiée dans le *Lancet* en mai 2020 par une équipe brésilienne, à propos de 12 cas asymptomatiques au niveau ophtalmologique présentant des lésions hyperréfléctives sur l'OCT-SD au niveau des couches ganglionnaire et plexiforme interne, associées à des nodules cotonneux et quelques hémorragies rétinienne dans 4 cas [5]. Les patients étaient atteints de formes symptomatiques de COVID-19 de 11 à 33 jours après le début des symptômes. Cette étude a cependant présenté des images typiques de vaisseaux rétinien physiologiques comme de possibles lésions rétinienne liées à la COVID-19, comme cela a été signifié immédiatement après dans la littérature par d'autres équipes.

Landecheo *et al.* ont rapporté une série de 27 patients atteints de pneumonie COVID sévère évalués par OCT-SD, OCT-angiographie et rétinophotos 14 jours après leur hospitalisation [6]. Ces patients, asymptomatiques au niveau ophtalmologique, ont présenté des nodules cotonneux dans 22 % des cas, sans aucun signe inflammatoire choroïdarien. La découverte de ces nodules cotonneux suggère une microangiopathie rétinienne infraclinique liée au SARS-CoV-2. La prévalence de diabète ou d'HTA au sein des deux groupes de patients avec ou sans nodules cotonneux était comparable dans cet article.

Invernizzi *et al.* ont évalué de façon plus systématique l'incidence d'anomalies microvasculaires rétinienne chez les patients atteints de la COVID-19 en comparant 54 patients atteints de COVID de moins de 30 jours à 113 sujets non exposés [7]. L'analyse est faite sur la mesure du calibre des vaisseaux rétinien péri-papillaires. En analyse multivariée (corrigeant pour l'index de masse corporelle, la tension artérielle, l'âge, le sexe, l'HTA, le diabète), le diamètre veineux était augmenté dans le groupe COVID et corrélé à la sévérité de l'atteinte. Dans le groupe COVID, les auteurs ont noté une augmentation du calibre artériel et veineux, des hémorragies (9 %), des nodules cotonneux (7 %), des veines dilatées (27 %) et des vaisseaux tortueux (12 %). Plusieurs mécanismes sont discutés : une hypercoagulabilité liée au virus, une atteinte vasculaire virale inflammatoire directe ou une atteinte immunitaire post-virale.

Plusieurs cas d'AMNR ou de *paracentral acute middle maculopathy* (PAMM) associées à la COVID-19 ont été rapportés, sans que le rapport de causalité puisse être établi [8, 9]. Par ailleurs, au sein des AMNR, une infection virale est retrouvée dans 47 % des cas avant l'épisode rétinien [10].

On retrouve aussi quelques articles publiés à propos d'un cas seulement à chaque fois. Benito-Pascual *et al.* ont

I L'Année ophtalmologique

rapporté un cas de panuvéite et de névrite optique étant survenu 10 jours avant une pneumonie COVID sévère [11]. Invernizzi *et al.* ont rapporté un cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) survenue 8 jours après un syndrome grippal et une pneumonie COVID-19, mais il ne s'agit que d'un cas, les deux pathologies sont fréquentes et il est difficile d'exclure une association fortuite [12].

Il n'est pas possible dans cette brève mise au point de faire une liste de tous les *case reports* publiés questionnant le lien entre une pathologie rétinienne connue et la COVID-19 survenue soit avant, soit après les signes ophtalmologiques. En résumé, les pathologies rétiniennes liées à la COVID-19 sont surtout des atteintes peu spécifiques de type microangiopathie qui associent des nodules cotonneux, des microhémorragies, des vaisseaux tortueux et des veines dilatées. Ces atteintes rétiniennes sont asymptomatiques. Le mécanisme physiopathologique reste inconnu mais il pourrait s'agir d'une atteinte virale directe, d'une réaction immunitaire liée au virus ou d'une hypercoagulabilité liée au virus. Ces atteintes rétiniennes ne sont décrites qu'à propos de quelques séries de quelques cas alors que nous sommes en

période de pandémie. Cependant, cette microangiopathie rétinienne pourrait servir de marqueur préclinique d'une microangiopathie systémique. Elle reste à préciser sur de plus larges cohortes.

BIBLIOGRAPHIE

1. HUANG C, WANG Y, LI X *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020;395:497-506.
2. WAN Y, SHANG J, GRAHAM R *et al.* Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol*, 2020;94:e00127-20.
3. SENANAYAKE PD, DRAZBA J, SHADRACH K *et al.* Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007;48:3301-3311.
4. LOFFREDO L, PACELLA F, PACELLA E *et al.* Conjunctivitis and COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol*, 2020;92:1413-1414.
5. MARINHO PM, MARCOS AAA, ROMANO AC *et al.* retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*, 2020;395:1610.
6. LANDECHO MF, YUSTE JR, GÁNDARA E *et al.* COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? *J Intern Med*, 2021;289:116-120.
7. INVERNIZZI A, TORRE A, PARRULLI S *et al.* Retinal findings in patients with COVID-19: results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine*, 2020;27:100550.
8. VIRGO J, MOHAMED M. Paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following SARS-CoV-2 infection. *Eye*, 2020;34:2352-2352.
9. GASCON P, BRIANTAIS A, BERTRAND E *et al.* Covid-19-associated retinopathy: a case report. *Ocular Immunol Inflamm*, 2020;28:1293-1297.
10. BHAVSAR KV, LIN S, RAHIMY E *et al.* Acute macular neuroretinopathy: a comprehensive review of the literature. *Surv Ophthalmol*, 2016;61:538-565.
11. BENITO-PASCUAL B, GEGÚNDEZ JA, DÍAZ-VALLE D *et al.* Panuveitis and optic neuritis as a possible initial presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ocular Immunol Inflamm*, 2020;28:922-925.
12. INVERNIZZI A, PELLEGRINI M, MESSENIO D *et al.* Impending central retinal vein occlusion in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ocular Immunol Inflamm*, 2020;28:1290-1292.

S. Tick a déclaré des liens d'intérêts avec Allergan, Horus Pharma, Bayer et Novartis; A. Bennedjai avec Horus Pharma. Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans le glaucome ?



F. APTÉL

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. Cette année, j'ai sélectionné des articles qui permettent d'imaginer nos pratiques futures pour le diagnostic, le suivi et l'évaluation de la progression, le traitement médical et le traitement chirurgical. Bien évidemment, certaines innovations présentées sont à un stade de développement avancé et leur utilisation dans un avenir proche est très probable, alors que d'autres sont encore à un stade plus précoce de leur développement et leur utilisation en pratique courante est encore incertaine.

Le futur du glaucome : diagnostic et suivi

1. La mesure de la pression intraoculaire

L'élévation de la pression intraoculaire (PIO) n'est qu'un facteur de risque de

glaucome parmi d'autres mais reste le seul accessible à une intervention thérapeutique, et le niveau de la PIO avant traitement et sous traitement est un élément pronostique du risque d'évolution future de la neuropathie glaucomeuse. Une évaluation précise et continue de ce paramètre qui varie en permanence est donc importante et source d'informations cruciales pour le clinicien.

Les techniques externes de mesure en continu de la PIO (jauge de contrainte intégrée dans une lentille de contact) présentent certaines limites qui les réservent à une utilisation en recherche clinique et réduisent les possibilités d'usage en pratique courante. Néanmoins, certains travaux récents ont apporté des résultats intéressants : corrélation entre la variabilité nocturne de la PIO et la vitesse de dégradation des déficits du champ visuel [1], corrélation entre la variabilité nyctémérale (notamment entre la différence période diurne/période nocturne) et la vitesse de dégradation du

champ visuel [2], et mise en évidence d'une élévation nocturne de la PIO chez les patients atteints de glaucome à pression normale en comparaison à des sujets sains [3], montrant l'importance d'une évaluation nyctémérale de la PIO incluant la période nocturne.

Des capteurs de pression destinés à être implantés dans l'œil (dans le sulcus ciliaire, dans le sac cristallinien, dans l'espace supra-choroïdien) ont été développés et certains ont été évalués chez l'humain, notamment un dispositif annulaire implanté dans le sulcus ciliaire lors d'une chirurgie de la cataracte appelé Eyemate-IO [4] (**fig. 1**). La PIO est lue de façon ponctuelle ou continue en télémétrie. Les essais cliniques montrent une corrélation imparfaite avec la PIO mesurée avec des méthodes classiques (tonomètre par aplanation), avec souvent des valeurs de PIO plus élevées avec le capteur intraoculaire. Le dispositif reste volumineux, avec parfois un contact entre l'implant et différentes



Fig. 1A : Implantation dans le sulcus ciliaire d'un dispositif de mesure de la PIO annulaire. **B :** mydriase pharmacologique permettant de visualiser un dispositif de mesure de la PIO annulaire localisé dans le sulcus ciliaire (**gauche**) et atrophie irienne liée à un contact entre l'implant et l'épithélium pigmenté irien (d'après [4]).

L'Année ophtalmologique

structures anatomiques, notamment l'épithélium pigmenté irien, responsable d'effets secondaires tels qu'un syndrome de dispersion pigmentaire, une atrophie irienne ou une inflammation intraoculaire prolongée.

Quel que soit l'avenir des dispositifs actuels, la miniaturisation des capteurs et des circuits électroniques (antenne, récepteur, possibilité de lecture de la pression mesurée par induction externe sans source d'énergie interne) et les progrès dans la conception de matériaux biocompatibles rendent très probables, dans un avenir proche, le développement d'implants qui pourront être intégrés et des lentilles utilisées lors d'une chirurgie de la cataracte ou qui pourront être implantées dans l'espace supra-choroïdien.

2. De nouveaux biomarqueurs

Le glaucome est une maladie neuro-dégénérative caractérisée par un dysfonctionnement des cellules ganglionnaires rétiniennes ainsi que d'autres populations cellulaires de la rétine et des voies visuelles. Des travaux ont montré une augmentation de certains biomarqueurs sériques (marqueurs d'inflammation, d'apoptose neuronale, de dysfonction mitochondriale, auto-anticorps, débris membranaires, protéines composant les axones des cellules ganglionnaires rétiniennes, etc.), avec des taux significativement plus élevés chez des sujets atteints de glaucomes primaires à angle ouvert (GPAO) débutants ou de glaucomes à pression normale en comparaison à des sujets sains et des taux plus élevés chez des sujets atteints de GPAO rapidement évolutifs en comparaison à des glaucomes stables sous traitement [5-7]. Certains de ces marqueurs peuvent être facilement dosés et une application pour le diagnostic des formes débutantes ou frustes (glaucomes préperimétriques) ou pour caractériser une évolution de la neuropathie glaucomateuse pourrait être envisagée.

Par ailleurs, l'imagerie de la lame criblée et des différentes parois de l'œil (sclère,

cornée) pourrait fournir des paramètres biométriques constituant des équivalents de biomarqueurs anatomiques (fig. 2). De nombreux travaux ont montré un lien entre une fine épaisseur de la lame criblée, sa déformabilité impor-

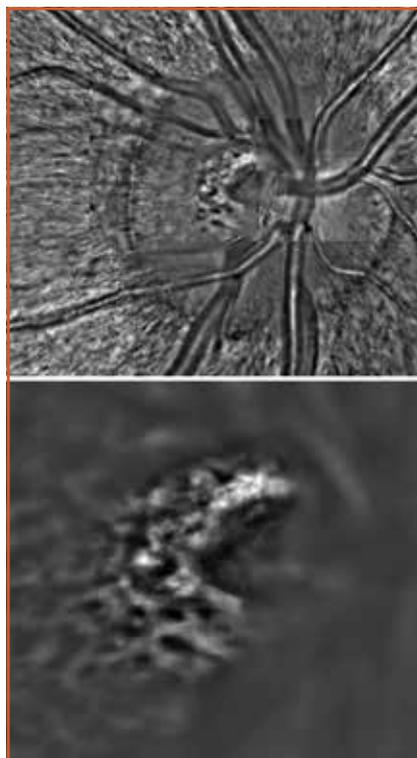


Fig. 2: Image de la papille optique réalisée avec une caméra à optique adaptative (haut), avec vue à fort grossissement des pores de la lame criblée (bas, clichés CHU de Grenoble).

tante (notamment lors des variations de PIO), son déplacement postérieur, la présence de défauts focaux ou la présence de désinsertion de celle-ci à la sclère adjacente et le risque de développement ou d'évolution d'un glaucome. Dans le futur, certains de ces paramètres anatomiques pourraient être utilisés pour estimer le risque d'apparition ou d'évolution d'un glaucome chez des sujets présentant par ailleurs des facteurs de risque de glaucome. De façon similaire, les propriétés biomécaniques de la cornée (hystérèse) qui sont facilement mesurables pourraient être un marqueur des propriétés biomécaniques des parois oculaires et être utilisées dans le même but (fig. 3) [8].

3. L'utilisation de l'intelligence artificielle

De nombreux travaux avaient démontré l'intérêt des algorithmes d'intelligence artificielle pour l'analyse de photographies du fond d'œil et d'images OCT, et ainsi pour le dépistage ou le diagnostic d'un glaucome [9]. 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

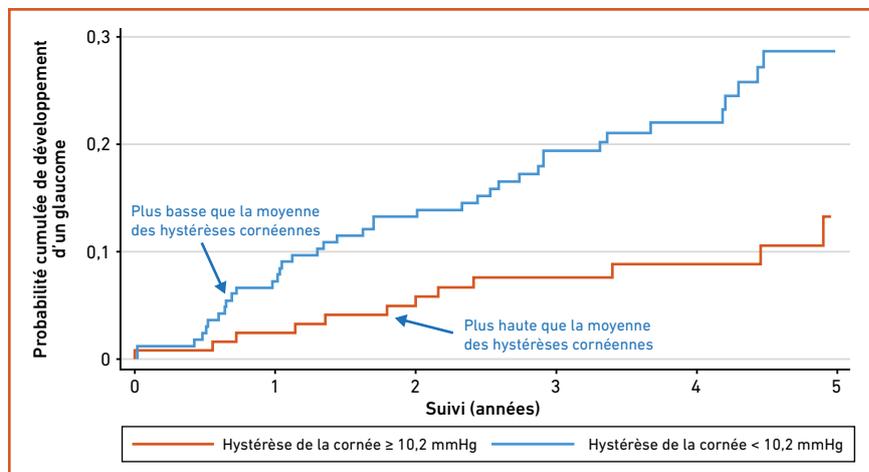


Fig. 3: Relation entre l'hystérèse de la cornée et la probabilité de développement d'un glaucome chez des sujets hypertones ou suspects de glaucome (d'après [8]).

NOUVEAU

COSTEC® est indiqué dans le traitement de la pression intra-oculaire élevée (PIO) chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêta-bloquant administrée par voie oculaire est insuffisante¹

Costec®

Dorzolamide 20mg/mL
et timolol 5mg/mL
collyre en solution

L'HÉRITAGE DE COSOPT® DANS UN FLACON DE 10 ML ET SANS CONSERVATEUR²



1 flacon pour 2 mois de traitement¹

Liste I. Prix public : 14,90 € TTC.
Remboursement Sécurité Sociale : 65%
et agréé aux collectivités.
CIP : 34009 301 584 9 4

Place dans la stratégie thérapeutique²

COSTEC® 20 mg/ml + 5 mg/ml (dorzolamide/timolol), collyre en solution en flacon multidose sans conservateur est un traitement de seconde intention en cas d'échec d'un collyre bêta-bloquant. Étant sans conservateur son utilisation est à privilégier par rapport au même médicament avec conservateur, plus particulièrement pour les patients ayant une sécheresse oculaire ou une autre pathologie de la surface oculaire.



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

*Une vision claire pour la vie.

1- Résumé des Caractéristiques du Produit Costec®.

2- Avis de la Commission de la Transparence de Costec® du 4 novembre 2020.

L'Année ophtalmologique

le risque d'évolution en fonction des valeurs futures de la pression intra-oculaire [10]. 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 PIO lors du suivi sur le risque d'évolution (fig. 4).

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 sujets présentant un angle iridocornéen ouvert et 895 sujets présentant une fermeture de l'angle, classés après un examen gonioscopique) [11]. 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. En parallèle, une 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 éva-

luant les performances diagnostiques de ces paramètres. Les performances diagnostiques des 2 techniques d'analyses (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, fig. 5).

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. Ils illustrent également le fait que l'apprentissage profond permet de reconnaître

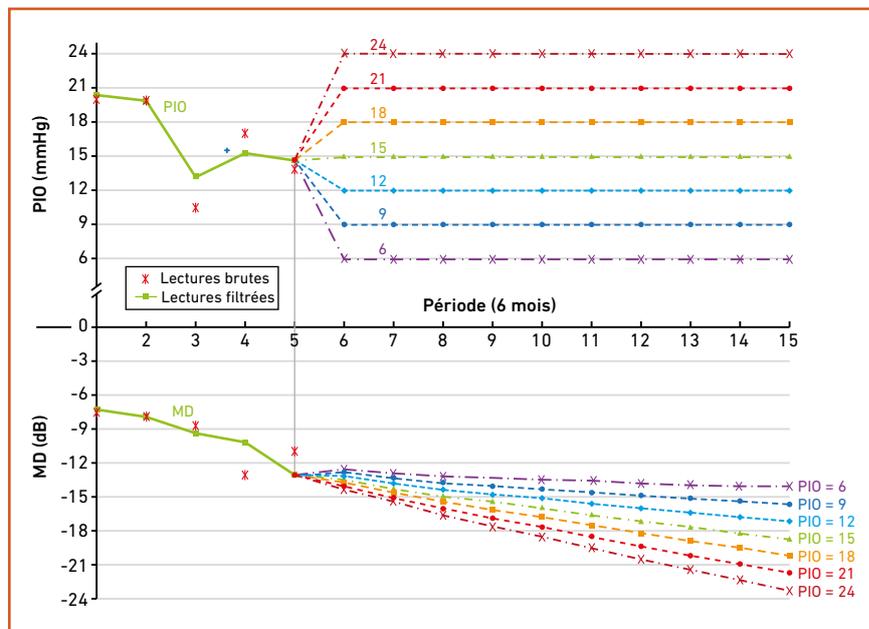


Fig. 4 : Exemples de prévisions de la vitesse de progression d'un glaucome en fonction des valeurs futures de la PIO (d'après [10]).

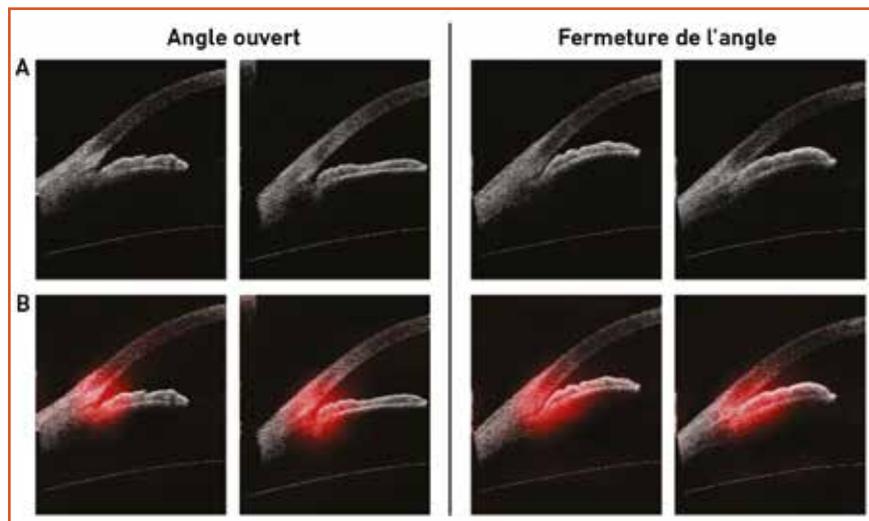


Fig. 5 : Comparaison d'images de sujets présentant un angle ouvert et une fermeture de l'angle. L'intelligence artificielle identifie d'elle-même des aspects discriminants (zones de l'image colorées en rouge, d'après [11]).

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.

Le futur du glaucome : nouveaux traitements médicaux

1. Les nouvelles classes thérapeutiques

Les 4 classes thérapeutiques disponibles actuellement pour réduire la PIO agissent en réduisant la production d'humeur aqueuse (bêtabloquants, alpha-2-agonistes et inhibiteurs de l'anhydrase carbonique) ou en augmentant son évacuation par voie uvéo-sclérale (analogues de prostaglandines), mais aucune n'agit sur la perméabilité trabéculaire alors qu'une réduction de celle-ci est responsable de l'élévation de la PIO en cas d'hypertonie oculaire. Plusieurs nouvelles classes thérapeutiques sont en cours de développement clinique : elles agissent en remodelant le trabéculum et en le rendant plus perméable à l'humeur aqueuse, et proposent de ce fait un mécanisme d'action nouveau. Deux de ces classes ont été évaluées dans des essais cliniques de phase III (donneurs d'oxyde nitrique [NO] et inhibiteurs des rho-kinases) et sont commercialisées aux États-Unis et/ou au Japon.

La classe des donneurs de NO semble particulièrement intéressante, ayant montré dans les études une aptitude à réduire la PIO supérieure à celle du latanoprost, avec une tolérance comparable [12]. Il s'agit de molécules d'analogues de prostaglandines qui sont chimiquement modifiées pour ajouter un radical donneur de NO. L'effet de la prostaglandine sur le muscle ciliaire et la voie uvéo-sclérale est conservé, et s'ajoute l'effet de l'oxyde nitrique qui entraîne une relaxation des cellules musculaires lisses et augmente la perméabilité trabéculaire et uvéo-sclérale. Une formulation de latanoprost donneur

de NO (latanoprostène bunod) est commercialisée aux États-Unis. Les études cliniques montrent une différence d'efficacité modeste avec le latanoprost seul (1 à 1,5 mmHg sur l'ensemble de la période diurne), mais avec un profil de tolérance identique. Les résultats commerciaux sont mitigés, probablement du fait d'un différentiel de prix important avec le latanoprost et, de ce fait, cette classe thérapeutique n'est à ce jour pas disponible en Europe.

Une autre classe thérapeutique a été évaluée dans des essais de phase III, les inhibiteurs des rho-kinases, avec une baisse pressionnelle comparable à celle des bêtabloquants, inférieure à celle des prostaglandines, et une tolérance imparfaite liée à la survenue fréquente d'hyperhémies conjonctivales et d'hémorragies sous-conjonctivales spontanées [13]. Cette classe agit en modifiant les protéines contractiles du cytosquelette des cellules trabéculaires et entraîne un élargissement des espaces entre les mailles du trabéculum. Les effets secondaires fréquents (hyperhémie conjonctivale et hémorragies sous-conjonctivales spontanées) sont probablement liés à l'effet pharmacologique sur les cellules de la paroi des vaisseaux conjonctivaux. La fréquence des effets secondaires limitera probablement l'utilisation de cette classe en monothérapie et en première intention. Cette classe trouvera peut-être un avenir sous forme de combinaisons (faiblement dosées) à un analogue de prostaglandines ou par le développement de nouvelles molécules de cette classe mieux tolérées.

2. Les implants à délivrance prolongée

De nouvelles voies d'administration ? La voie topique qui est actuellement utilisée pour tous les traitements médicaux du glaucome n'est pas sans inconvénients : elle est dépendante de l'observance du patient et de son aptitude à instiller les gouttes, et entraîne fréquemment des effets secondaires sur la surface oculaire qui, au long cours, peuvent altérer la qualité de vie. Plusieurs laboratoires ou



Fig. 6 : Implant de bimatoprost intracaméculaire situé dans l'angle iridocornéen 2 semaines après injection.

équipes de recherche développent des implants intraoculaires permettant une délivrance prolongée de médicaments hypotonisants.

Des essais cliniques ont été réalisés avec un implant intracaméculaire de bimatoprost [14] (fig. 6). Une baisse pressionnelle rapide, proportionnelle à la dose et généralement durable était mise en évidence. À 6 mois, presque deux tiers des yeux injectés n'avaient pas nécessité de nouvelle injection pour contrôler la PIO et l'évolution du glaucome. Une faible portion des yeux traités présentait, 2 ans après l'injection, une diminution significative de la densité cellulaire endothéliale. Cet effet secondaire, possiblement lié à des déplacements de l'implant et des contacts répétés avec l'endothélium cornéen, nécessitera de nouvelles évaluations avant une éventuelle utilisation en pratique courante. Le laboratoire qui développe cet implant évoque également une réduction de la dose de principe actif et ainsi du volume de l'implant.

Le futur du glaucome : nouvelles chirurgies

1. Les chirurgies micro-invasives

Trois dispositifs de chirurgie micro-invasive du glaucome (MIGS) sont disponibles à ce jour sur le marché français.

>>> Xen

Le drain Xen (laboratoires Allergan) est posé par voie *ab interno* et draine

I L'Année ophtalmologique

l'humeur aqueuse sous la conjonctive. Le geste chirurgical est aisé. Le taux de fibrose de la bulle est en revanche significatif, estimé de 25 à 35 % dans l'année suivant l'implantation. La pose de ce drain doit donc être préférée lorsque la conjonctive est de bonne qualité, fine et non fibrosée ou hyperhémiee. Le suivi postopératoire doit être régulier et attentif. Une corticothérapie prolongée (plusieurs mois) doit être envisagée de façon à limiter la prolifération des fibroblastes sous la conjonctive et le risque de fibrose de la bulle.

>>> iStent

Le drain iStent (laboratoires Glaukos) est disponible depuis peu en France sous une forme modernisée, appelée iStent Inject, et composée de deux micro-implants métalliques implantés par voie interne dans le trabéculum, de façon à drainer l'humeur aqueuse de la chambre antérieure vers le canal de Schlemm. Ce drain bénéficie d'une cotation dédiée (acte CCAM) et est remboursé lorsqu'il est utilisé en combinaison à une chirurgie de la cataracte. Il est souvent utilisé en cas de glaucome débutant ou modéré chez un patient présentant une cataracte d'indication opératoire et permet un allègement ou un arrêt des collyres anti-glaucomeux.

>>> Micro-shunt Preserflo

Le drain Preserflo (laboratoires Santen) est posé par voie externe et draine l'humeur aqueuse de la chambre antérieure jusqu'aux espaces sous-conjonctivaux.

Les premiers résultats publiés montrent une efficacité importante et un taux de fibrose de la bulle de filtration moindre qu'avec les autres techniques micro-invasives (10 à 15 % des yeux implantés à 1-2 ans). Il peut donc probablement être proposé en alternative aux chirurgies filtrantes conventionnelles (sclérectomie et trabéculectomie). La commercialisation en France a débuté cette année.

2. Les drains avec différents modes d'action

>>> Drains supra-choroïdiens

Différents laboratoires développent des drains implantés entre la base de l'iris et la sclère qui drainent l'humeur aqueuse vers l'espace supra-choroïdien, avec ensuite une résorption de celle-ci dans les vaisseaux choroïdiens ou au travers de la sclère. L'avantage par rapport aux chirurgies filtrantes (avec une bulle de filtration) est une élimination de l'humeur aqueuse indépendante de l'état de la conjonctive et la possibilité d'utiliser ces dispositifs en cas de glaucome multi-opéré ou avec un long historique de collyres anti-glaucomeux ayant pu altérer la conjonctive. Un inconvénient est la proximité de l'implant avec l'endothélium cornéen et la possibilité de traumatismes endothéliaux – soit lors de la pose du drain, soit après la pose – du fait de contacts directs avec l'endothélium (par exemple lors du clignement des paupières) ou du fait du flux d'humeur aqueuse à proximité de l'extrémité du drain. Une étude européenne d'un drain composé d'une matrice

poreuse et implanté entre la racine de l'iris et la sclère (MINIject) a montré à 6 mois une réduction de la PIO de 42 % ($14,7 \pm 6,0$ mmHg à 6 mois *versus* $24,6 \pm 3,8$ mmHg à *baseline*), avec une réduction du nombre de collyres hypotonisants utilisés ($2,9 \pm 1,2$ à *baseline* *versus* $1,0 \pm 1,3$), sans effets secondaires majeurs et sans perte cellulaire endothéliale significative [15] (**fig. 7**). Le développement de cette famille d'implants supra-choroïdiens risque d'être limité par la nécessité de disposer de résultats à long terme vérifiant l'absence de perte endothéliale cornéenne avant de pouvoir envisager une utilisation en pratique courante.

>>> Drains avec double action mécanique et pharmacologique

Une modification d'un drain de pontage trabéculaire avec ajout d'un réservoir permettant un relargage prolongé d'un analogue de prostaglandine (travoprost) semble permettre une réduction de la PIO supérieure à celle apportée par le drain de pontage trabéculaire seul (**fig. 8**). Des résultats d'une étude de phase IIb récemment présentés rapportent à 24 mois chez 154 sujets glaucomeux une réduction de la PIO de 7,9 et 7,4 mmHg avec l'implant (*fast- et slow-release* iDose TR) *versus* 7,8 mmHg chez les sujets recevant du timolol 0,50 seul (réduction de 29, 28 et 30 %, respectivement) [16]. Aucun effet indésirable fréquent est rapporté et la densité cellulaire endothéliale est stable lors du suivi. Ce type d'implant pourrait être utilisé facilement lors d'une chirurgie de la cataracte chez un sujet glaucomeux.



Fig. 7 : Drain supra-choroïdien MINIject visible sous la forme d'une zone rectangulaire hyperréfléctive angulaire, avec une zone hyporéfléctive en arrière du drain correspondant à un passage d'humeur aqueuse vers l'espace supra-choroïdien (d'après [15]).



Fig. 8 : Implant iDose avec réservoir de travoprost implanté dans le trabéculum.

BIBLIOGRAPHIE

1. YANG Z, MANSOURI K, MOGHIMI S *et al.* Nocturnal variability of intraocular pressure monitored with contact lens sensor is associated with visual field loss in glaucoma. *J Glaucoma*, 2020 [Online ahead of print].
2. TOJO N, HAYASHI A, OTSUKA M. Correlation between 24-h continuous intraocular pressure measurement with a contact lens sensor and visual field progression. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020;258:175-182.
3. KIM YW, KIM JS, LEE SY *et al.* Twenty-four-hour intraocular pressure-related patterns from contact lens sensors in normal-tension glaucoma and healthy eyes: The Exploring Nyctohemeral Intraocular pressure related pattern for Glaucoma Management (ENIGMA) Study. *Ophthalmology*, 2020;127:1487-1497.
4. CHORITZ L, MANSOURI K, VAN DEN BOSCH J *et al.*; ARGOS study group. Telemetric measurement of intraocular pressure via an implantable pressure sensor-12-month results from the ARGOS-02 trial. *Am J Ophthalmol*, 2020;209:187-196.
5. HIROOKA K, YAMAMOTO T, KIUCHI Y. Dysfunction of axonal transport in normal-tension glaucoma: a biomarker of disease progression and a potential therapeutic target. *Neural Regen Res*, 2021;16:506-507.
6. SHIN YJ, KIM E, HAN BK *et al.* Serum biomarkers for the diagnosis of glaucoma. *Diagnostics*, 2020;11:E20.
7. LI S, SHAO M, LI Y *et al.* Relationship between oxidative stress biomarkers and visual field progression in patients with primary angle closure glaucoma. *Oxid Med Cell Longev*, 2020;2020:2701539.
8. SUSANNA CN, DINIZ-FILHO A, DAGA FB *et al.* A prospective longitudinal study to investigate corneal hysteresis as a risk factor for predicting development of glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 2018;187:148-152.
9. 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;137:1353-1360.
10. 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.
11. FU H, BASKARAN M, XU Y *et al.* A deep learning system for automated angle-closure detection in anterior segment coherence tomography images. *Am J Ophthalmol*, 2019; 203:37-45.
12. WEINREB RN, ONG T, SCASSELLATI SFORZOLINI B *et al.*; VOYAGER study group. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bوند and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol*, 2015;99:738-745.
13. SERLE JB, KATZ LJ, MCLAURIN E *et al.*; ROCKET-1 and ROCKET-2 Study Groups. Two phase 3 clinical trials comparing the safety and efficacy of netarsudil to timolol in patients with elevated intraocular pressure: Rho Kinase Elevated IOP Treatment Trial 1 and 2 (ROCKET-1 and ROCKET-2). *Am J Ophthalmol*, 2018;186:116-127.
14. CRAVEN ER, WALTERS T, CHRISTIE WC *et al.* 24-month phase I/II clinical trial of bimatoprost sustained-release implant (bimatoprost sr) in glaucoma patients. *Drugs*, 2020;80:167-179.
15. GARCÍA FEIJÓO J, DENIS P, HIRNEISS C *et al.*; STAR-II Investigators. A european study of the performance and safety of MINInject in patients with medically uncontrolled open-angle glaucoma (STAR-II). *J Glaucoma*, 2020;29:864-871.
16. investors.glaukos.com/investors/press-releases/press-release-details/2021/Glaukos-iDose-TR-Demonstrates-Sustained-IOP-Reduction-and-Favorable-Safety-Profile-Over-24-Months-in-Phase-2b-Study/default.aspx

L'auteur a déclaré être consultant pour les laboratoires Aerie, Allergan, EyeTechCare, Glaukos, Novartis, Santen et Théa.

E-SYMPOSIUM SFO :
Samedi 8 mai de 18h15 à 19h00
« Traitement laser du glaucome :
Évolutions de la prise en charge en 2021 »
 Information : symposium@quantelmedical.fr

vitra 810
SubCycl[®]

GLAUCOME :
CYCLOPHOTOCOAGULATION
SUBLIMINAL[®]



Laser 810 nm



SIÈGE SOCIAL :
QUANTEL MEDICAL

Tél : +33 (0)4 73 745 745

contact@quantelmedical.fr

www.quantel-medical.fr

Le laser VITRA 810 est un laser pour applications ophtalmologiques et est un dispositif médical de classe IIb fabriqué par QUANTEL MEDICAL et dont l'évaluation de conformité a été réalisée par l'organisme LNE/G-MED « CE 0459 ». La sonde SubCyclo est un dispositif médical stérile de classe IIa, conçue par Katalyst Surgical LLC et distribuée par QUANTEL MEDICAL et dont l'évaluation de conformité a été réalisée par l'organisme certifié NSAI, CE 0050.

Ces produits sont destinés aux professionnels de santé dans le cadre d'intervention chirurgicale ophtalmologique. Lire attentivement la notice d'utilisation. Pour le bon usage de ces produits, il est recommandé de suivre les indications et contre-indications détaillées dans la notice d'utilisation du produit. Document publicitaire à destination des professionnels de santé.

18/12/QUANTEMED/PM/005 - Date de réalisation : Décembre 2018
 XL_VIT810_PUB_FR_210419

NOUVEAU

**DISPONIBLE EN
VERSION TORIQUE
PRÉCHARGÉE**



**Une nouvelle
génération
d'implant
monofocal**

**TECNIS Eyhance® IOL est conçu
pour améliorer la vision intermédiaire
par rapport à un implant monofocal
asphérique standard¹.**

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

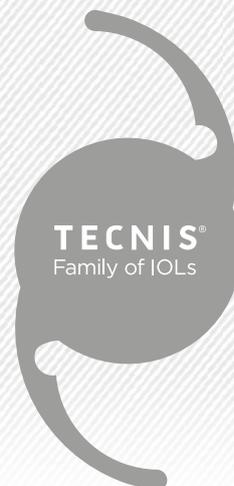
© Johnson & Johnson Surgical Vision, Inc. 2021 - PP2021CT4302
1902AMOPM002 - Mars 2021

N° Vert 0 805 111 326

**TECNIS
Eyhance® IOL**

**TECNIS
Eyhance® Toric II IOL**
with TECNIS SIMPLICITY™ Delivery System

Toric II



Johnson & Johnson VISION

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en chirurgie de la cataracte ?



P. BOUCHUT¹, S. ZALUSKI²

¹ Clinique Thiers, BORDEAUX,
² VISIS, PERPIGNAN.

Environnement de la chirurgie de la cataracte

Nul doute que le contexte sanitaire de l'année 2020 a entraîné des bouleversements majeurs dans la prise en charge de nos patients. Si, en 2019, l'inflation du nombre de cataractes opérées s'est poursuivie, passant de 883 677 cataractes opérées en 2018 à 911 767 en 2019¹, soit une augmentation d'un peu plus de 3 %, en revanche, en 2020, la chute d'activité a été très importante et a touché la planète entière.

Pour la France, l'effet du premier confinement a été drastique sur l'activité de cataracte avec une quasi-cessation de cette chirurgie. L'étude réalisée par la FHF montre une diminution de 99 %

de l'activité durant la période de confinement, puis de 31 % en période post-confinement avec un sursaut d'activité de 16 % durant l'été (fig. 1 et tableau I) [1]. Ce retour d'activité estival a été plus important dans le privé (23 %) que dans le public (1 %), certainement car les hôpitaux publics avaient vu leurs ressources affectées à la priorité de la gestion de la crise sanitaire. Des variations importantes sont apparues également selon les régions (directives des agences régionales de santé [ARS]), selon les groupes

d'établissements privés et au sein même des groupes selon les établissements.

D'après les chiffres fournis par l'industrie, on peut considérer une baisse globale de 15 % de l'activité de 2020 en France par rapport à 2019. Le recensement de l'activité de cataracte de 2020 (en mars 2021, alors que les données du PMSI ne sont pas toutes recueillies) montre un nombre de 734 682 cataractes opérées, soit un recul non consolidé de 19,4 % par rapport à 2019.

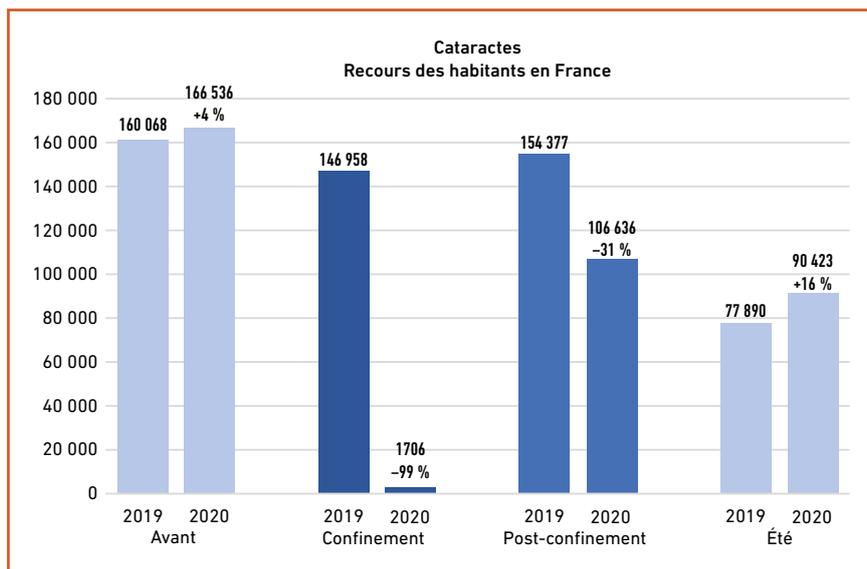


Fig. 1 : Évolution de l'activité en 2020 vs 2019 (d'après [1]).

	TOTAL	Public	ESPIC	Privé
Avant	+3 %	+1 %	+11 %	+2 %
Confinement	-99 %	-98 %	-99 %	-99 %
Post-confinement	-31 %	-44 %	-43 %	-26 %
Été	+16 %	-1 %	+12 %	+23 %

Tableau I : Évolution de l'activité en 2020 vs 2019 (d'après [1]).

¹ Source ATIH: www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-GHM?secteur=MCO.

I L'Année ophtalmologique

En avril 2020, Frédéric Bizard, à la demande de l'Académie nationale de chirurgie², estimait l'impact économique global compris entre 4,2 milliards et 5 milliards d'euros de baisse des dépenses de chirurgie pour l'Assurance Maladie en 2020 et donc une baisse de chiffre d'affaires légèrement plus importante pour les établissements hospitaliers. Cependant, le 6 mai 2020, un arrêté relatif à la garantie de financement des établissements de santé pour faire face à l'épidémie de COVID-19 était publié, qui garantissait aux établissements un montant de recettes à peu près équivalent à celui de 2019 pour la période du 1^{er} mars au 31 décembre 2020³. Cette mesure pourrait contribuer en partie à expliciter la frilosité de certains établissements à reprendre rapidement des activités chirurgicales habituelles dans leurs blocs opératoires.

En Europe, selon l'industrie, les situations sont disparates, la diminution d'activité a été peu sensible en Allemagne, comparable à celle de la France en Espagne, plus marquée en Italie (20-25 %) ou en Grande-Bretagne (30-35 %). Aux États-Unis, sur une période de 2 semaines entre fin mars et début avril, l'ophtalmologie est la spécialité qui a enregistré la plus forte baisse d'activité, de l'ordre de 80 %⁴. Au Québec, une province qui opère environ 110 000 cataractes par an, les listes d'attente sont passées de 115 000 patients en février 2020 à 139 500 début 2021. La liste d'attente à Montréal est de 46 000 patients.

Toro a pointé le fait que le retard ou la suspension de ces interventions pouvait entraîner des troubles visuels importants et rapides [2]. S'il n'est pas réversible, ce processus pourrait entraîner une augmentation spectaculaire des handicaps et des coûts sociaux insoutenables pour de nombreux gouvernements.

Cataracte et nouveaux médicaments ou dispositifs médicaux

L'utilisation des corticoïdes et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est large en post-chirurgie de la cataracte, principalement pour leur efficacité dans la prévention de l'œdème maculaire cystoïde [3]. Parfois utilisés indépendamment, c'est leur association sur une courte période en postopératoire qui reste néanmoins plus efficace d'après Deka [4].

Cependant, ces molécules présentent des effets sur la surface oculaire comme sur le tonus oculaire. L'utilisation en peropératoire dans le liquide d'irrigation d'une combinaison phényléphrine 1 % / kétorolac 0,3 % ou d'un corticoïde injecté en intracamerulaire pourrait donner les mêmes résultats sans les effets secondaires des traitements topiques [5-6]. Ces produits ne sont pas encore disponibles sur le marché français.

Un effet moins connu des anti-inflammatoires sur la prévention de l'opacification capsulaire postérieure a été évalué par l'équipe de Hecht. Il conclut que l'utilisation d'un collyre avec corticoïdes en postopératoire est associée à une diminution du risque de capsulotomie, avec un rapport de risque (RR) de 0,76 (IC 95 % : 0,62-0,93 ; p = 0,009). L'association des corticoïdes avec un AINS n'apportait aucun bénéfice [7].

L'utilisation systématique en routine, lors de chirurgie de cataracte, d'une préparation associant mydriatique et anesthésiant injectée en intracamerulaire présente les mêmes caractères de sécurité et de résultats que l'utilisation préopératoire de collyres. Cependant, le gros avantage de cette préparation est une meilleure fluidité, aussi appelée

cataract work flow, dans l'organisation du flux opératoire [8].

Le gel à base de lidocaïne 2 % en unidoses, distribué par Horus Pharma, a reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'anesthésie topique de la chirurgie de la cataracte. La lidocaïne est un anesthésique topique appartenant au groupe des amides. L'anesthésie est généralement obtenue dans les 20 secondes à 1 minute suivant l'application et persiste pendant 5 à 30 minutes.

■ Cataracte et ressenti patient

Les dysphotopsies négatives principalement représentées par un croissant d'ombre en temporal et bien décrites par les patients sont relativement fréquentes mais s'amendent le plus souvent dans le temps. Simpson a étudié les images formées en périphérie de la rétine [9] : celles-ci sont limitées par le diamètre de l'implant ainsi que par la taille de la pupille. Il a confirmé que les zones d'ombre dépendent de l'angle d'incidence de la lumière et restent dépendantes du diamètre pupillaire. Les images rétinienne périphériques simulées montrent une réelle différence entre un œil pseudophaque et un œil phaqué. L'importance de l'angle kappa est aussi à prendre en compte.

Les dysphotopsies positives (halos, *starbursts*, flashes, arcs lumineux) sont plus liées au matériel de l'implant, à son index de réfraction et à la géométrie de ses bords. Les myotiques améliorent la symptomatologie mais un changement d'implant reste parfois nécessaire.

Pour résumer, les dysphotopsies positives sont plus en relation avec le matériau et le dessin de l'implant alors que les dysphotopsies négatives sont plus liées à la position finale de l'implant, comme le rappellent Masket et Vught [10, 11].

Il est connu que si les implants multifocaux apportent une vision à toute

² www.academie-chirurgie.fr/admin/uploads/media/photo/0001/03/449c6ce34d0001507ad55796085c8a8c38a559be.pdf

³ www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041853566/

⁴ eyewire.news/articles/analysis-55-percent-fewer-americans-sought-hospital-care-in-march-april-due-to-covid-19/

distance, les implants monofocaux génèrent moins de dysphotopies et moins de perte de contraste. L'étude de Law rapporte cependant que la vision de loin reste comparable entre les deux types d'implants et que la différence de perte de contraste a tendance à diminuer après 3 mois, la satisfaction en vision de près et intermédiaire étant bien supérieure dans le groupe multifocal [12].

L'impact de l'angle alpha (entre axe visuel et axe optique limbique) et de l'angle kappa (entre axe visuel et axe pupillaire) sur les résultats postopératoires a été étudié. Il est difficile de conclure à l'heure actuelle sur la manière dont ils affectent les résultats et le confort visuel. Néanmoins, grâce aux études de Wang et Mahr [13, 14], on sait que l'angle kappa est modifié après chirurgie de la cataracte.

■ Cataracte et *cornea guttata*

Le risque de décompensation cornéenne en présence d'une *cornea guttata* est connu mais l'incidence du recours à une greffe l'est moins. Vilberg rapporte un risque estimé 68,2 fois supérieur pour les patients présentant une *guttata* [15]. Cependant, le recours à une greffe de cornée est très rare et le risque de greffe diminue annuellement ensuite. Le risque de devoir recourir à une greffe de cornée est corrélé à la densité de la cataracte et la survenue d'une rupture capsulaire, qu'il existe une *cornea guttata* préopératoire ou non [16].

■ Cataracte et développement durable

Les critères d'amélioration de la qualité des soins et de prévention des infections a conduit au fil des années à des critères drastiques dans l'utilisation des matériaux au bloc opératoire. L'usage unique a envahi les blocs et les spécifications des fabricants sont sans équivoque. Chang a réalisé une enquête sur la position des chirurgiens et des infirmières

au bloc opératoire contre le gaspillage "inutile" [17]. Il en ressort que près de 90 % d'entre eux souhaiteraient plus de produits réutilisables et une réglementation assouplie dans un cadre sécuritaire pour ce qui peut l'être, attitude écoresponsable au bloc opératoire. De la même façon, rappelons que le bilan carbone d'une chirurgie de la cataracte dans un établissement français a été évalué à 19,7 kg de carbone lors d'une présentation à la dernière SFO par l'équipe de l'OphtalmoPôle de Paris.

■ Nouveaux implants en chirurgie de la cataracte

1. Classification

La prise en charge de la presbytie est le challenge des nouveaux implants. La recherche d'une qualité de vision de loin, d'une bonne vision intermédiaire comme de près, sans trop de perte de contraste et avec peu ou pas de phénomènes photiques est le but des nouvelles optiques.

Les changements de mode de vie ces dernières années ont vu s'accroître les besoins et les attentes des patients en vision intermédiaire. Le terme d'implants EDOF (*Extend Depth Of Focus*) est apparu comme un fort argument marketing utilisé par de nombreuses firmes. En réalité, le terme EDOF faisait initialement référence à des caractéristiques bien précises et émises par l'*American Academy of Ophthalmology* en 2017, à savoir : une profondeur de focalisation à 0,2 LogMAR > 0,5 D par rapport à un implant monofocal et une vision intermédiaire (corrégée en vision de loin) > 0,2 LogMAR.

Aujourd'hui beaucoup d'implants se réfèrent au "label" EDOF mais tous n'en sont pas et une nouvelle classification est nécessaire pour s'approcher au mieux de la réalité technologique des implants. Alió a proposé une nouvelle terminologie basée sur les caractéristiques techniques des implants, ce qui permet

de classer les implants et les bénéfices attendus en fonction de la technologie optique utilisée [18].

Le terme d'EDOF sera ainsi réservé aux implants dont l'optique a été modifiée sur le plan aberrométrique uniquement afin d'obtenir une meilleure profondeur de champ. Ce principe est bien connu. Il existe naturellement des aberrations cornéennes sphériques positives qui peuvent être délétères pour la qualité de vision de loin. Cela explique le développement d'implants monofocaux à asphéricité négative depuis plusieurs années. En revanche, cette amélioration de la qualité de vision de loin peut s'accompagner d'une diminution de la profondeur de champ, avec une acuité non corrigée en vision de près inférieure. Par ailleurs, près de 20 % des patients ne présentent pas d'aberrations cornéennes positives, ce qui a conduit aussi au développement d'implants à asphéricité neutre dits *aberration free*. Cependant, de nombreux implants multifocaux ont aussi bénéficié de modifications d'aberrométrie qui s'ajoutent à l'efficacité de leur profil diffractif ou réfractif. Ils devraient alors être qualifiés "d'EDOF hybrides". Les implants EDOF doivent apporter un continuum de vision et se démarquent par l'absence de foyer spécifique. Cela concourt à une diminution des halos, à une amélioration de la vision intermédiaire et rapprochée, tout en préservant théoriquement la vision de loin.

Ainsi il faut donc distinguer les implants EDOF purs, sans multifocalité associée, des EDOF hybrides incluant les implants multifocaux diffractifs et réfractifs de dernière génération [18]. Concernant les implants EDOF purs, les résultats théoriques mesurés au banc optique ne sont pas toujours corrélés avec la vraie vie. Les monofocaux EDOF sont, quant à eux, des implants qui se réfèrent aux qualités des monofocaux quant à la vision de loin et qui peuvent apporter une certaine profondeur de champ qui peut être attendue autour de 1,00-1,25 D, c'est-à-dire inférieure aux EDOF purs.

I L'Année ophtalmologique

2. Implants

>>> Monofocaux EDOF

Ces implants n'entraînent pas de baisses de contraste et sont non délétères sur la vision de loin. La prédictibilité de l'apport en profondeur de champ varie, selon des critères encore à définir, et reste sensible à la taille pupillaire, à l'asphéricité cornéenne, à la kératométrie, etc. Le Eyhance ICB de Johnson & Johnson et l'IsoPure de PhysiOL rentrent dans ce cadre.

>>> EDOF purs

L'implant Mini Well de SIFI, le Synthesis Plus de Cutting Edge, le LuxSmart de Bausch + Lomb, qui combinent sur le plan optique des alternances de zones d'asphéricité opposées, complètent ce tableau. Ce sont des implants dont la vision intermédiaire est efficace, avec notamment un défocus attendu de 1,50-2,00 D. Ces implants sont efficaces mais les importantes modifications d'asphéricité peuvent parfois générer des troubles visuels paradoxaux en vision de loin comme en vision de près.

L'implant Vivivity d'Alcon arrive en France. C'est le premier implant présentant une technologie X-wave qui étire et translate le front d'onde. Les premiers résultats en France sont en cours d'évaluation. Le défocus est contenu pour maintenir une excellente vision de loin et une bonne vision intermédiaire.

>>> EDOF hybrides

De nombreux implants sont apparus en 2020 sur le marché français. Ils combinent tous une multifocalité avec des modifications d'asphéricité. Les principes optiques sont différents selon les compagnies. Le but est une optimisation de performances prédictibles des plateformes des implants diffractifs classiques en associant un travail sur l'asphéricité de l'optique, sur la compensation des aberrations chroma-

tiques ou sur le mode de distribution de la lumière.

Le Lucidis, développé par Swiss Advanced Vision, est un implant réfractif multizones de 5 mm centré sur une zone asphérique de 1 mm.

Le FineVision Triumpf de PhysiOL modifie la répartition d'intensité lumineuse et corrige l'aberration chromatique induite sur une base de structure diffractive.

L'Artis Symbiose de Cristalens Industries possède un système optique diffractif original qui ne présente pas d'inversion de contraste de phase et qui permet, en utilisant deux plateformes complémentaires de l'implant – l'une dénommée MID et l'autre PLUS – une meilleure répartition de contraste et une vision intermédiaire continue.

Le Synergy de Johnson & Johnson combine la technologie diffractive "Echelette" du Symphony ainsi que les compensations d'aberrations chromatiques, avec une incrémentation de la vision de près à 35 cm.

L'Intensity développé par Hanita Lenses présente l'originalité de sa distribution de lumière, dont l'ordre 0 est dédié à la vision intermédiaire. La vision procurée est donc centrée sur la vision intermédiaire et les ordres 1 et 2 sont dirigés pour la vision de loin et de près. L'implant est présenté comme polyfocal pour une vision continue sans hiatus.

■ Conclusion

L'année 2020 a été riche de nouveautés sur le marché français. Les nouveaux implants dits EDOF sont développés avec leur version torique pour la plupart.

Il ne faut pas oublier qu'un résultat visuel et fonctionnel optimal est fortement corrélé avec un résultat réfractif le plus précis possible. Cela est rendu possible aujourd'hui grâce à la précision de nos

appareils de mesure de biométrie associée à une bonne connaissance des formules de calcul d'implant, qui doivent ainsi être choisies et comparées pour chaque cas. L'an prochain verra probablement le retour des résultats des nouvelles formules en cours de développement intégrant l'intelligence artificielle.

BIBLIOGRAPHIE

1. FINKEL S, SÉGURET F, MEUNIER C. Estimation de l'impact à M7 de l'épidémie de COVID-19 sur l'activité Hors Covid en France. Fédération hospitalière de France, 2020.
2. TORO MD, BRÉZIN AP, BURDON M *et al.* Early impact of COVID-19 outbreak on eye care: Insights from EUROCOVCAT group. *Eur J Ophthalmol*, 2021;31:5-9.
3. JUTHANI VV, CLEARFIELD E, CHUCK RS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs versus corticosteroids for controlling inflammation after uncomplicated cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;7:CD010516.
4. DEKA A. Comparative study of topical steroids vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs to control postcataract surgery inflammation. *J Cataract Refract Surg*, 2020;46:1397-1401.
5. WALTER K, KAUFFMAN L, HESS J. Rate of pseudophakic cystoid macular edema using intraoperative and topical non-steroidal anti-inflammatory drugs alone without steroids. *J Cataract Refract Surg*, 2020;46:350-354.
6. SHAH TJ, CONWAY MD, PEYMAN GA *et al.* Intracameral dexamethasone injection in the treatment of cataract surgery induced inflammation: design, development, and place in therapy. *Clin Ophthalmol*, 2018;12:2223-2235.
7. HECHT I, KARESUVU P, ACHIRON A *et al.* Anti-inflammatory medication after cataract surgery and posterior capsular opacification. *Am J Ophthalmol*, 2020;215:104-111.
8. BEN HADJ SALAH W, ROUSSEAU A, M'GARRECH M *et al.* Assessment of the duration of surgery and patient turnover after the incorporation of a standardized intracameral combination of mydriatics and anesthetics for cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2020;46:1487-1494.
9. SIMPSON MJ. Intraocular lens far peripheral vision: image detail and negative dysphotopsia. *J Cataract Refract Surg*, 2020;46:451-458.

NOUVEAU

**DISPONIBLE
EN VERSION TORIQUE
PRÉCHARGÉE**

Nouvel implant pour
vos patients presbytes

TECNIS
Synergy™ IOL

TECNIS Synergy™ IOL

Conçu pour :

Garantir un **champ visuel de haute qualité** avec une sensibilité au contraste accrue, sur un **large éventail de distances**¹.

Obtenir des performances indépendantes de la pupille, **quel que soit l'éclairage**¹.

References

1. Notice de l'implant TECNIS Synergy™ OptiBlue® IOL_Z311372_01.

La lentille TECNIS Synergy™ IOL est indiquée pour une implantation primaire dans la correction visuelle de [1] l'aphakie chez les patients adultes auxquels on a retiré un cristallin atteint de cataracte et [2] l'aphakie consécutive à une lensectomie réfractive chez les adultes presbytes qui pourraient bénéficier d'une vision de près utile et réduire leur dépendance aux lunettes sur un large éventail de distances (dans cette seconde indication, pas de prise en charge GHS).

Ce produit est un dispositif médical de classe IIb. Mandataire : AMO Ireland. Organisme notifié : Dekra N°0344. Lire attentivement la notice du produit.

© Johnson & Johnson Surgical Vision, Inc. 2021
AMO France SAS. Bâtiment Cardiff, 1 Place Gustave Eiffel, F-94150 Rungis, RCS Créteil
441 668 688.

PP2021CT4300 - Mars 2021 - 1911AMOPM002

Réservé aux professionnels de santé.

N° Vert 0 805 111 326

Une innovation
majeure pour une
vision continue et
pupillo-indépendante¹

TECNIS
Synergy™ IOL

TECNIS
Synergy™ IOL

with TECNIS SIMPLICITY™ Delivery System

Toric II

Johnson & Johnson VISION

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en contactologie ?



J.-P. COLLIOT

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

Malgré la pandémie, l'année 2020 a vu arriver sur le marché français de nouvelles lentilles et si, dans un premier temps, le confinement a empêché certains cabinets d'adapter et les porteurs de se réapprovisionner du fait de la fermeture des magasins d'optique, l'activité a repris à la fin du printemps quand les études observationnelles ont montré l'absence de contre-indications au port de lentilles à la condition du strict respect des mesures d'hygiène classiques, pour lesquelles un rappel est toujours utile à chaque consultation !

Les différentes réunions de la Société française des ophtalmologistes adaptateurs de lentilles de contact (SFOALC, sfoalc.info) ainsi que celles organisées par ses sociétés régionales satellites ont parfois eu lieu sous forme virtuelle. Certains opérateurs de renom comme le 15-20 Institute ont pour la première fois diffusé une session de contactologie et

les confrères curieux de débiter ou de progresser dans cette surspécialité vont désormais avoir à disposition les deux modes de conférences.

La prévention de l'évolution myopique est un sujet en constante évolution

1. Les lentilles

L'orthokératologie (OK) reste la référence pour l'effet freinateur [1, 2]. Sa diffusion augmente petit à petit [3]. Les lentilles disponibles en 2020 sont : Sleep & See, Dream Lite, DRL et Prevention (Precilens), Z Night (Menicon), Overnight (Ophtalmic), CRT (LCS) et TopK (LAO). Bien que l'OK soit très appréciée des jeunes porteurs car elle les libère de tout port de correction pendant la journée, du risque de perte, d'hypoxie cornéenne et rassure les parents qui gardent la surveillance de la pose, du retrait et de l'entretien, le côté technique de l'orthokératologie freine son développement, la réservant aux praticiens capables d'en maîtriser l'adaptation et le suivi, nécessairement équipés d'un topographe spéculaire.

Pour débiter, la lecture du rapport de la SFOALC de 2017 sur l'orthokératologie donnera les bases, les principes et détaillera les différentes étapes de l'adaptation. Un travail en collaboration avec un assistant permettra d'optimiser le temps passé en déléguant certaines tâches chronophages comme les topographies avec transfert au logiciel d'adaptation, la réfraction à chaque contrôle, l'apprentissage de la manipulation et de l'entretien. L'assistance technique des laboratoires

complète la formation spécifique aux lentilles qu'ils fabriquent ou distribuent par des cours en ligne et/ou des ateliers présentiels : Menicon pour l'adaptation en Z Night [4], LCS pour l'adaptation en CRT [5], Precilens pour l'adaptation en DRL [6].

Pour augmenter le nombre d'adaptateurs de solutions de ralentissement myopique, plusieurs laboratoires se consacrent à trouver des solutions alternatives en port diurne pour ralentir l'évolution myopique, l'adaptation étant plus classique et peu ou pas différente de celle d'une lentille plus courante (**fig. 1**). Ainsi Menicon, par le rachat du fabricant américain Natural Vue, envisage la commercialisation d'une lentille souple jetable journalière en hydrogel basée sur le principe de l'augmentation de la profondeur de champ (*enhanced depth of focus* ou EDOF).

Autre solution en lentille sphérique sur ce même principe, mensuelle cette fois, mais en silicone hydrogel, la **Mylo** de Mark Ennovy, avec une limite à -15, des diamètres et des rayons variables, propose un design doux qui limite la gêne visuelle (halos, sensation de brouillard) liée à la défocalisation myopique en moyenne périphérie et présente sur d'autres types de lentilles. À noter cependant que l'aberration sphérique en périphérie doit être le plus positive possible afin d'avoir le plus d'effet : on cherche donc l'équilibre entre tolérance réfractive et efficacité de la freination.

Johnson & Johnson a présenté à l'ARVO les résultats d'une étude de progression et obtenu l'agrément *Food and Drug Administration* (FDA) pour une lentille de contrôle myopique [7, 8].

L'Année ophtalmologique

Depuis 6 ans, CooperVision a lancé une étude mondiale multicentrique concernant la lentille **MiSight**, dont les résultats

montrent une efficacité comparable à celle de l'OK. Rappelons que cette lentille jetable journalière en hydrogel (phospho-

rylcholine, matériau de la Proclear) doit, comme tous les systèmes défocalisants, qu'ils soient en lentilles ou en lunettes, être portée 10 heures quotidiennement et 7 jours par semaine. Plusieurs sites internet pour l'information sur le contrôle de la myopie en général et sur cette lentille en particulier existent, notamment un site grand public [9] et un site professionnel de formation en ligne accessible avec un numéro de client ou sur demande au laboratoire.

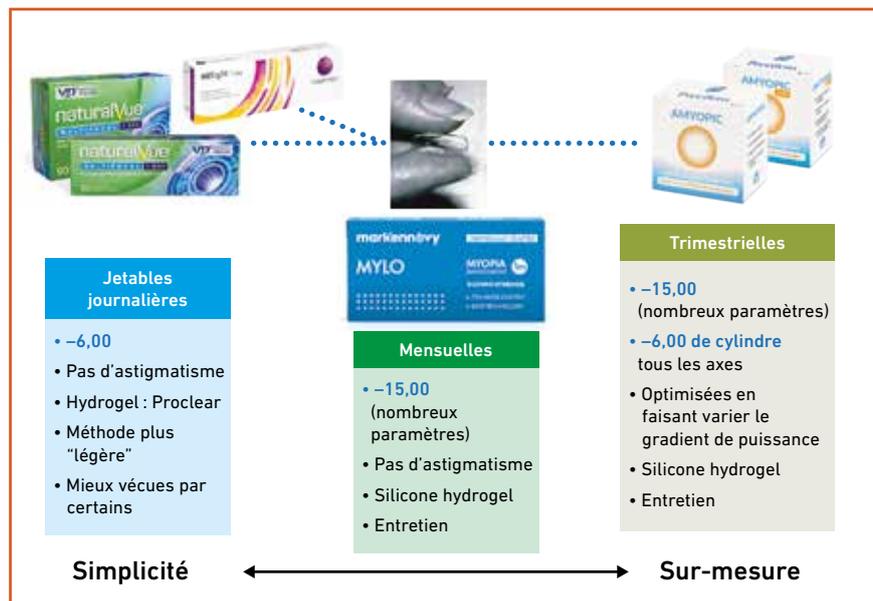


Fig. 1 : Place des lentilles souples pour le contrôle myopique en 2020 (Dr Hélène Bertrand).

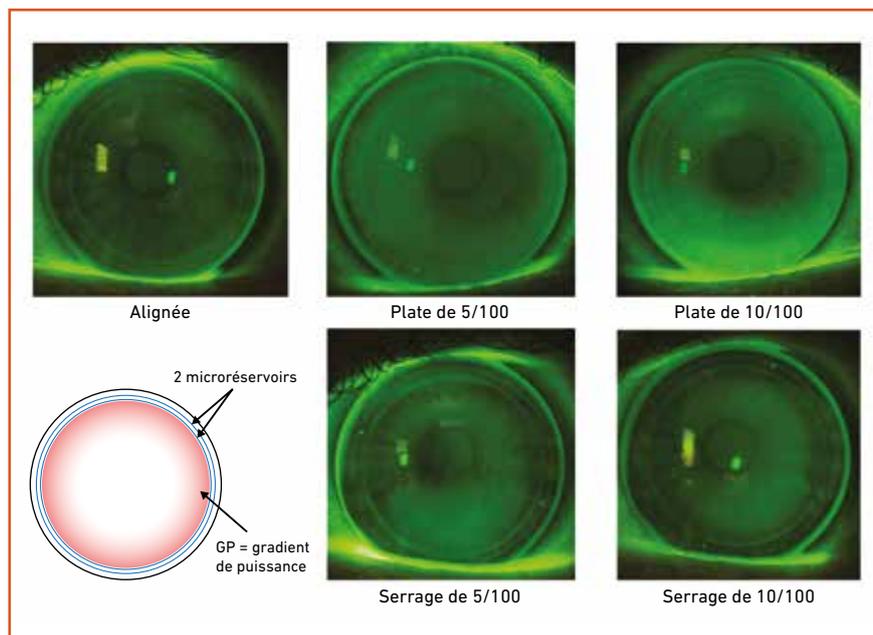


Fig. 2 : Pré-Amyopic. 2 microréservoirs périphériques permettent une plus grande stabilité de la lentille, une bonne vision et un confort augmenté. Le gradient de puissance crée la défocalisation myopique en rétine périphérique permettant de contrôler l'évolution de la longueur axiale et de la myopie. Alignée : pas de lac fluo en central, deux réservoirs bien visibles et bien définis. Plus l'aplatissement est important et plus nous voyons apparaître un "toucher" en cornée centrale et les réservoirs deviennent de plus en plus flous et larges. Plus le serrage augmente et plus nous voyons un lac fluo central apparaître et une disparition progressive du 2^e réservoir (cornée avec Ast direct, serrage plus important dans le méridien horizontal, disparition du 2^e réservoir plus visible dans l'axe horizontal [source Precilens]).

Precilens propose 2 types de lentilles de freination myopique à port diurne **Amyopic** : les lentilles rigides Pré-Amyopic (myopie jusqu'à -20, **fig. 2**) pouvant répondre aux demandes des myopes astigmatés avec, en cas de besoin, une géométrie torique interne (8 δ) et externe (4 δ) ; les lentilles souples à renouvellement trimestriel Amyopic Silicone (jusqu'à -15), seules lentilles souples à intégrer une correction torique (jusqu'à 6 δ).

2. Les autres solutions (non contactologiques)

>>> Lunettes à périphérie défocalisante

Hoya commercialise en France depuis septembre 2020 un verre de lunette **Miyosmart** (technique *Defocus Incorporated Multiple Segments* [DIMS] mise au point par Hong Kong Polytechnic University) [10]. 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 δ , chacune d'environ 1 mm en périphérie sur 33 mm de diamètre autour de la zone centrale. Il agit en diminuant le défocus hypermétropique et en ramenant la focalisation en avant de la rétine périphérique, pour stopper le signal d'élongation du globe.

Sa place dans la stratégie freinatrice se situe avant l'âge de première adaptation des lentilles d'orthokératologie ou des lentilles défocalisantes à port journalier, ou en alternative en cas de refus

ou d'échec de port (**fig. 3**). L'efficacité se jugera, comme pour toute thérapeutique de freinage, sur l'évolution de la longueur axiale et de la réfraction sous cycloplégique avec un contrôle biennuel.

>>> Atropine à faible dosage

Elle est disponible uniquement dans les pharmacies centrales de certains CHU, sur ordonnance (y compris de médecins de ville) [11]. Le dosage de 0,05 % augmente l'effet freinateur par rapport au 0,01 % dans les cas où ce dernier est insuffisant. Bien que l'atropine soit peu dosée, il convient néanmoins de s'assurer de l'absence de cycloplégie et de mydriase symptomatiques et d'argumenter avec les parents pour ce traitement hors autorisation de mise sur le marché (AMM).

Une étude de prédictibilité de l'effet freinateur de ces différents types de traitement devrait orienter les recherches vers l'augmentation de l'épaisseur choroïdienne [12]. Plus cette augmentation est importante dès les premières semaines de l'adaptation, meilleur serait l'effet freinateur.

■ Pour les cornées irrégulières

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

1. En lentilles rigides

L'**AirKone LD** (LCS) est une option de l'**AirKone**, lentille asphérique à dégagements modulables. Les diamètres de l'**AirKone** sont dépendants du rayon de courbure, donc non modifiables. La LD propose un diamètre augmenté de 0,4 mm pouvant résoudre par exemple un décentrement ou un inconfort.

2. De nouvelles lentilles scléales

L'**AirKone sclérale AKS** (LCS) vient compléter le catalogue de ce fabricant qui a successivement mis sur le marché

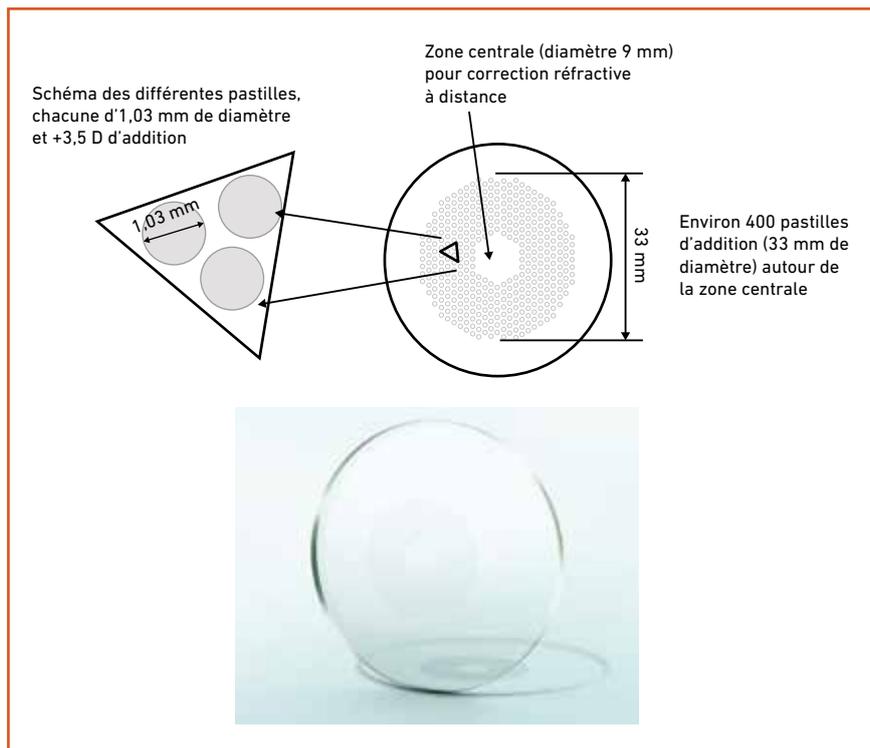


Fig. 3 : Verre bifocal à défocalisation simultanée Miyosmart (d'après [10]).

la SL puis l'ICD et l'ICD HD. Une boîte d'essai avec étuis à pince 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 actuellement avec un DK/e supérieur à 100 pour le diamètre 15 mm. Le traitement lubrifiant Hydra-PEG est possible pour limiter les dépôts gras, fréquents chez les patients souffrant de syndrome sec.

On observe 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 l'ICD). Le dégagement torique (appelé Tore) peut être asymétrique et ne toucher qu'un quadrant (ATD, **fig. 4**). Une collerette permet de gérer une bulle de filtration ou une pin-

guécule (plusieurs grades disponibles, **fig. 5**). Une table de conversion pour la migration des porteurs d'ICD-HD vers

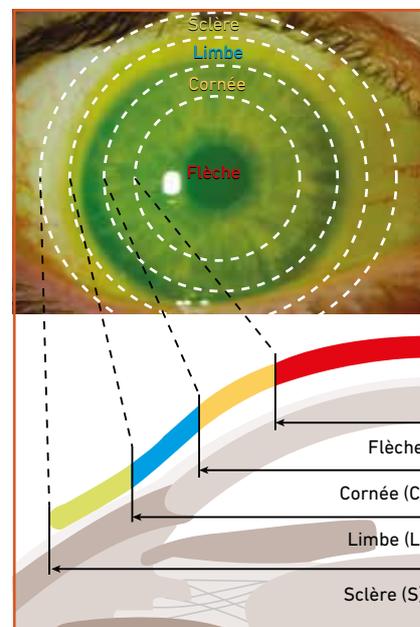


Fig. 4 : AirKone sclérale.

L'Année ophtalmologique

L'AKS est à disposition sur demande au laboratoire (le prix de l'AKS est inférieur de 30 % environ par rapport à celui de l'ICD).

Lentilles rigides pour cornées régulières

Precilens, fort de son expérience avec la DRL dont les 2 réservoirs la stabilisent parfaitement, a d'abord mis au point l'Amyopic, lentille rigide de jour pour la prévention de la myopie (cf. supra), et a gardé cette géométrie pour une nouvelle lentille rigide pour cornées régulières, la **Pré-Perform** (fig. 6). Elle garde les 2 réservoirs qui optimiseront le centrage et a un dégagement au bord plus réduit que les autres lentilles de la gamme pour améliorer le confort. Alignée, elle ne présentera pas de lac fluo en central, les deux réservoirs seront bien visibles et bien définis. Trop serrée, une fluorescence centrale apparaîtra et le 2^e réservoir ne sera plus visible. Trop plate, il y aura un toucher central et un flou au niveau des réservoirs. Elle peut également être torique interne, externe et prochainement bitorique.

En presbytie, la **MVB** a été modifiée (fig. 7) : il y a toujours une progression sur la face postérieure et une zone de vision de loin centrale et de près stabilisée avec une zone intermédiaire progressive, mais il existe une possibilité de tore interne et de tore externe.

Toujours en presbytie, on dispose enfin d'une solution en orthokératologie pour les myopes avec la **DRL Near** (fig. 8). L'utilisation de l'aberration sphérique créée par la sphérisation de la zone optique déplace la focalisation en plusieurs points focaux (c'est la profondeur de champ). Sur l'œil préféré en vision de loin sera adaptée une DRL M ou T classique (vision de loin centrale et vision intermédiaire sur la pente de l'anneau) et, sur l'œil adelphe, une DRL Near M ou T où la vision intermédiaire sera centrale et la vision de près sur la pente de l'anneau.



Fig. 5 : AirKone sclérale à collerette. Géométrie asymétrique à utiliser lors d'une compression très localisée au bord de la lentille comme lors d'une pinguécula proéminente.

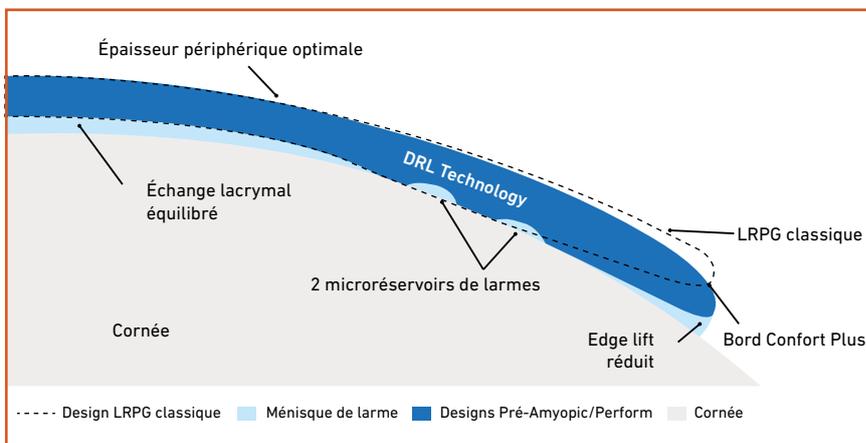


Fig. 6 : Pré-Perform et Pré-Amyopic. 2 microréservoirs périphériques qui permettent une plus grande stabilité de la lentille, une bonne vision et un confort augmenté.

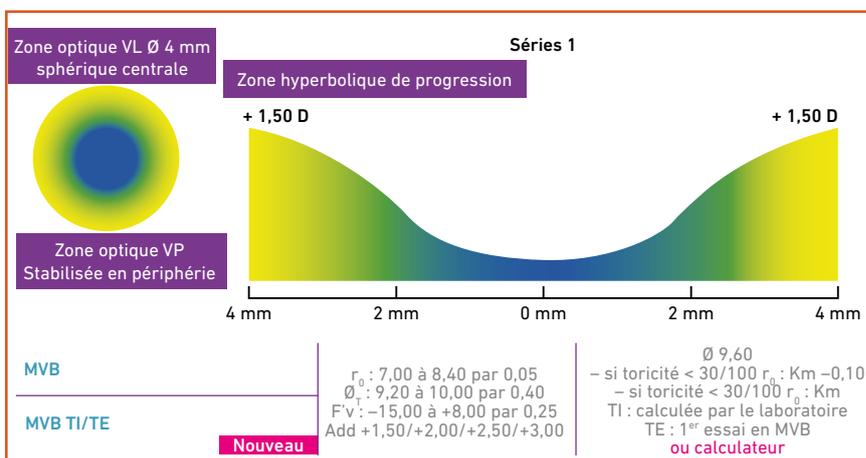


Fig. 7 : MVB. Vision de loin centrale stabilisée, vision intermédiaire progressive, vision de près périphérique stabilisée.

Pour les hypermétropes, la **DRL H** compense déjà en addition la moitié de la valeur de l'hypermétropie. L'œil en charge de la vision de loin aura une

vision intermédiaire centrale et une vision de loin en proche périphérie, sur la pente descendante du cône créé par la pression négative centrale nocturne.

Œil préféré VL : le design DRL corrige la VL et génère naturellement une profondeur de champ pour une VI confortable.

Œil préféré VP : le design DRL Near, spécifique pour corriger la VP, procure également une VI confortable grâce à la profondeur de champ.

Protocole d'adaptation :

- Réfraction subjective maximum convexe
- Addition lunettes
- Détermination de l'œil préféré VP (œil le moins gêné par un verre de +0,75 D sur la correction VL)
- Envoyer à technique@precilens.com :
 - les paramètres DRL calculés par Click & Fit + Add lunettes + œil préféré VP ou VL ;
 - ou l'ensemble de vos examens.

Fig. 8 : Correction de la presbytie en DRL/DRL Near (source Precilens). VI : vision intermédiaire ; VL : vision de loin ; VP : vision de près.

L'autre œil, équipé en DRL H Near, aura une vision de près centrale et une vision intermédiaire en moyenne périphérie.

Innovations en lentilles souples

1. Pour les lentilles en silicone hydrogel

Alcon travaille sur plusieurs axes concernant l'amélioration du confort et présente **Precision 1** (Verofilcon A),



Fig. 9A : Precision 1, le noyau en silicone hydrogel est déjà hydraté à 51 %, pas de gradient mais une fine couche de surface. **B :** Total 1, noyau en silicone hydrogel hydrophobe et gradient d'eau (source Alcon).

une lentille jetable journalière en silicone hydrogel (**fig. 9**). Différente de la Dailies Total 1 qui allie un cœur en silicone hydrogel à une couche de matériau hydrogel de surface, créant ainsi un gradient d'eau, et contenant un phospholipide polaire, la DPMC ou phosphatidylcholine, éluee dans les larmes pour favoriser la stabilité du film lacrymal et réduisant l'évaporation, la Precision 1 revendique une technologie SmartSurface, couche très fine (2,5 µm) et très hydrophile (80 %) de surface liée à un cœur en silicone hydrogel. Parmi

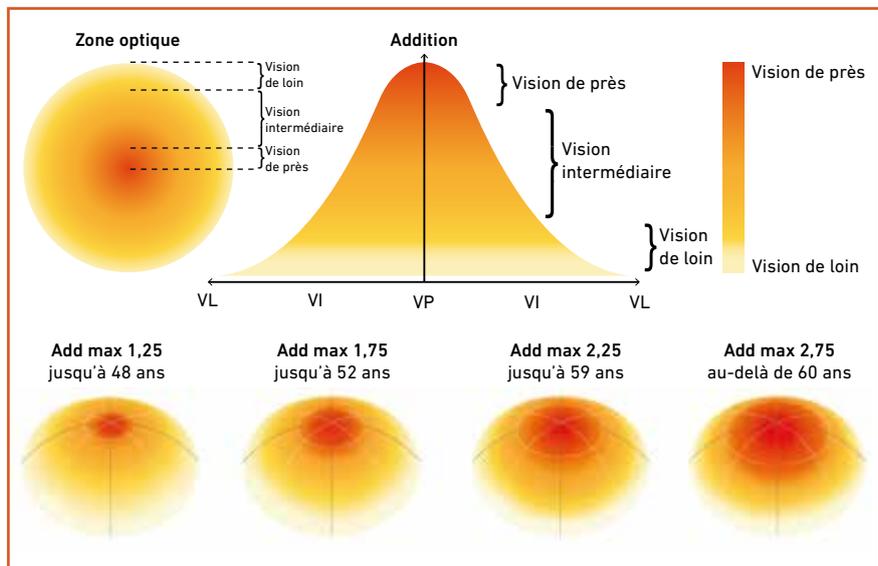


Fig. 10 : Sweet progressive. **En haut,** profil entièrement asphérique (adaptation facilitée). **En bas,** les surfaces de vision de près centrale sont croissantes, l'addition à choisir en premier est l'addition lunettes (source Ophtalmic).

ses caractéristiques, un module de 0,6 rend sa manipulation simple, le DK/e est à 100 (pour une puissance de -3) et la gamme de puissance est étendue de -12 à +8, avec une face antérieure tricourbe et postérieure sphérique à dégagement inversé pour en améliorer la stabilité, ainsi qu'un filtre UV. Les process de fabrication ont été optimisés pour obtenir un prix de revient 15 % inférieur à la Total 1, sans diminuer la qualité du produit. Une version torique va rapidement compléter la gamme.

Ophtalmic commercialise une nouvelle gamme baptisée **Sweet** inaugurée, une fois n'est pas coutume, par la progressive et suivie des toriques et sphériques. Le matériau Innofilcon A est lié en surface au hyaluronate afin d'obtenir un confort de port optimal ressenti par une majorité de porteurs. Autre originalité, le laboratoire a choisi un renouvellement à 15 jours pour limiter les problèmes liés à l'encrassement et recommande pour les patients en multifonction son produit récent Jazz Comfort, contenant lui aussi du hyaluronate (et de l'allantoïne) et qui prolonge l'effet de celui recouvrant la lentille. La version progressive a une vision de près centrale (**fig. 10**)

I L'Année ophtalmologique

entièrement asphérique non stabilisée et possède 4 additions qui permettent d'adapter au plus près des besoins du porteur presbyte (+1,25, +1,75, +2,25 et +2,75). Le protocole d'adaptation conseille de commencer par la formule lunettes (ramenée au sommet de la cornée au-delà de 4 dioptries) et l'addition la plus proche de celle trouvée pendant la réfraction. Comme pour les sphériques et toriques, le module de 0,6 permet une manipulation facile, le DK/e est à 100 (pour une puissance de -3) le diamètre de 14,2, le rayon de 8,6 et l'hydrophilie de 45 %. Les puissances de la Sweet spheric vont de -12 à +10, la torique de -9 à +6 avec 4 cylindres (-0,75, -1,25, -1,75 et -2,25) et tous les axes par 10°, et la progressive de -12 à +6.

Une lentille longtemps attendue chez CooperVision est la **Biofinity multifocal toric**, qui combine les caractéristiques déjà connues (avec la Biofinity multifocale) de la multifocalité en face avant avec une vision de loin centrale pour l'œil préférentiel et une vision de près centrale pour l'œil adelphe, et celles de la torique en face arrière avec une stabilisation par péri-ballast (fig. 11). Ainsi, le patient astigmatique déjà équipé en Biofinity torique aura

exactement la même stabilisation de sa lentille. Les constantes physiques de la lentille restent celles bien connues de la Biofinity avec un DK/e de 128, une hydrophilie de 48 % et un module de 0,75. Les puissances sphériques vont de - à +10 et les cylindres de 0,75 à 5,75 par pas de 5°, et elle possède les 4 additions déjà présentes sur la Biofinity multifocale (+1, +1,5, +2 et +2,5).

Mark'Ennovy a commercialisé sa lentille à profondeur de champ augmentée **EDOF** dans l'indication de la presbytie, avec 3 additions de profils dissemblables (fig. 12). Le protocole d'adaptation est radicalement différent des autres lentilles pour presbytes, car il privilégie les fortes additions sur l'œil dominant. Un calculateur en ligne permet de déterminer la première lentille en fonction non seulement de la kératométrie mais également du diamètre cornéen et de l'excentricité (qui joue sur le choix du rayon). Les additions modifient l'emplacement des zones réfringentes mais pas leur hauteur qui reste faible, 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.

Johnson & Johnson prépare une lentille du type **Oasys** à renouvellement tous les 15 jours avec une géométrie voisine de celle existant sur l'Acuvue 1 Day Moist multifocale.

Menicon, laboratoire leader en lentilles rigides perméables au gaz, n'est pas en reste dans les innovations en lentilles souples et hybrides : la lentille mensuelle **Miru torique** complète sa gamme pour aller en sphère de +4 à -10, tous les axes par 10° dans les 3 cylindres courants (0,75, 1,25 et 1,75) et pour le cylindre de 2,25 sur les axes horizontaux ± 10 et



Fig. 11 : La Biofinity multifocal toric est la réunion de la géométrie torique en face arrière avec stabilisation par péri-ballast et de la multifocalité en face avant, avec le choix entre une correction centrale de loin ou de près (source CooperVision).

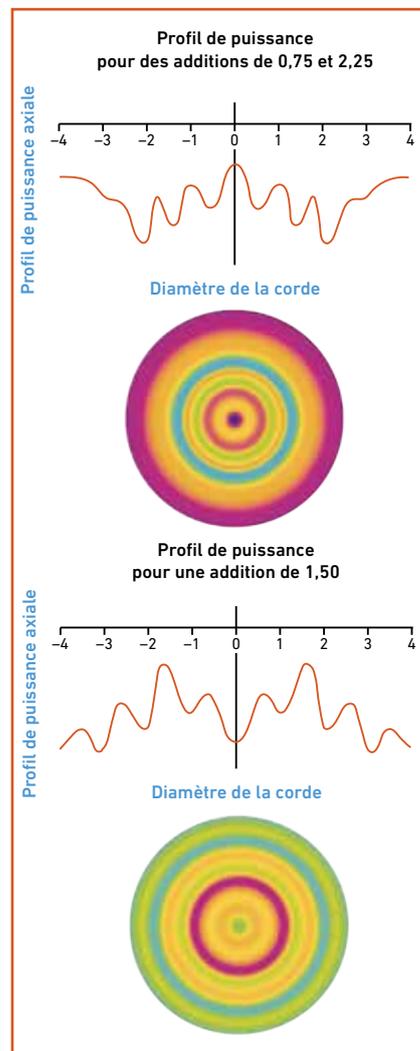


Fig. 12 : Particularité de l'EDOF : des courbes de défocalisation sans pic, avec des profils différents selon les additions (source Mark'Ennovy).

20° et sur l'axe vertical 90°. En lentilles journalières, la **Miru 1 Day UpSide multifocal** est une lentille en silicone hydrogel dont la géométrie est voisine de sa cousine Miru 1 month progressive Addition LOW. Une optimisation de la règle d'adaptation permet d'équiper les presbytes jusqu'à une addition de +2 ou +2,25 avec cette lentille à correction de près centrale. Et l'étui Smart Touch permet aux porteurs (après une période d'apprentissage) de la saisir par la face antérieure, évitant ainsi de contaminer la face interne qui sera apposée sur la cornée (**fig. 13**).

Toujours dans le domaine de la correction de la presbytie, une avancée importante en lentilles hybrides est faite avec la **SynergEyes Duette progressive** (distribuée par Menicon) : le profil D avec la vision de loin centrale. Le choix est ainsi donné à l'adaptateur d'équiper son patient presbyte avec 2 lentilles à vision de près centrale (*Central Near*, CN) chez les presbytes confirmés ou à vision de loin centrale chez les presbytes débutants ou de panacher entre les 2, surtout chez les myopes presbytes. Cerise sur le gâteau, cette lentille D a une zone de vision de loin stabilisée adaptable en diamètre entre 1,8 et 4 mm par 0,1 mm et une grande possibilité d'additions de +0,75 à +5 par pas de 0,25, avec une puissance sphérique de +5,5 à -10, alors que les profils N sont fixes et ont 3 additions (+1, +1,75 et +2,5, **fig. 14**). Rappelons qu'en l'absence de profil torique interne, il est possible d'équiper les astigmatismes cornéens antérieurs jusqu'à 5 Δ en cambrant la partie rigide (et en rajoutant une compensation négative correspondant au ménisque de larmes positif sous lentille ainsi créé), voire également en augmentant l'épaisseur (0,19 mm) pour limiter la déformation de la lentille liée à un fort astigmatisme. On peut s'interroger sur l'addition supérieure à 2,5 de la *Central Distance* (CD) qui ne concerne pas la presbytie mais le contrôle myopique ! En France, nous n'avons pas encore cette indication pour cette lentille. La taille

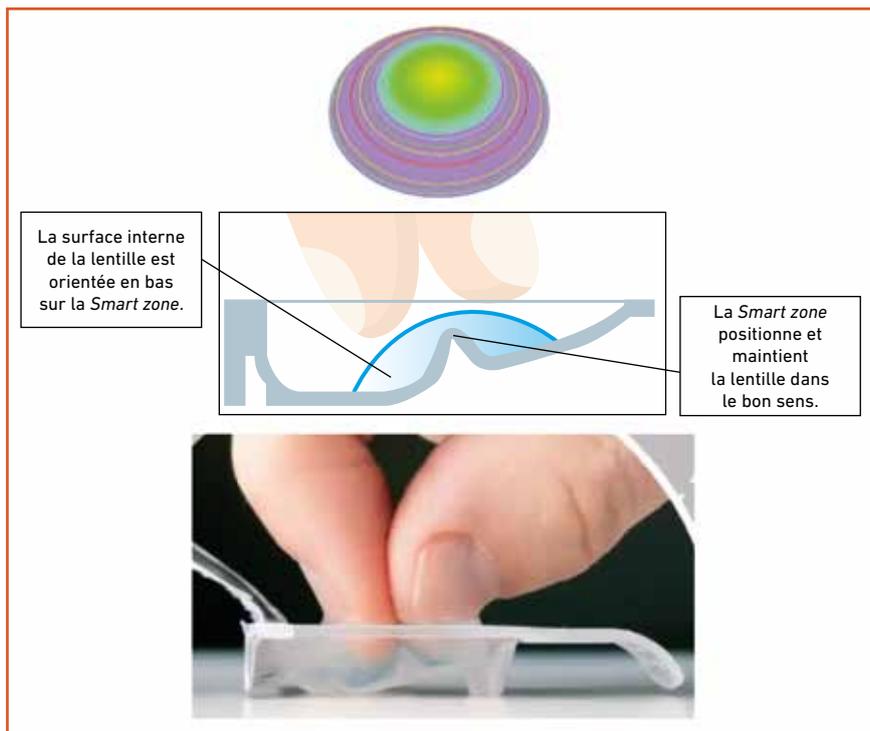


Fig. 13 : La lentille est toujours positionnée face externe vers le haut pour éviter toute contamination par les doigts sur la face interne.

de la zone de loin centrale sera égale au diamètre pupillaire moins 1 mm, que l'on peut augmenter de 0,3 mm en cas de halos ou de vision de loin insuffisante et diminuer de 0,3 à 0,6 mm en cas de vision de près insuffisante malgré une addition idéale.

2. Pour les lentilles en hydrogel

Les lentilles toriques jetables journalières **Biotrue** de Bausch + Lomb augmentent régulièrement le nombre d'axes des 4 cylindres mis à disposition, dans les sphères de -9 à +4.

Toujours en lentilles toriques, Mark' Ennovy remplace sa journalière Versa, arrêtée l'an dernier, par une lentille hebdomadaire tournée de même matériau, la **Seven**, en sphérique, torique, multifocale et multifocale torique avec des sphères jusqu'à $\pm 30 \Delta$, des cylindres jusqu'à -7,75 sur tous les axes par 5° et des additions entre 1,25 et 2,5 (CN ou CD).

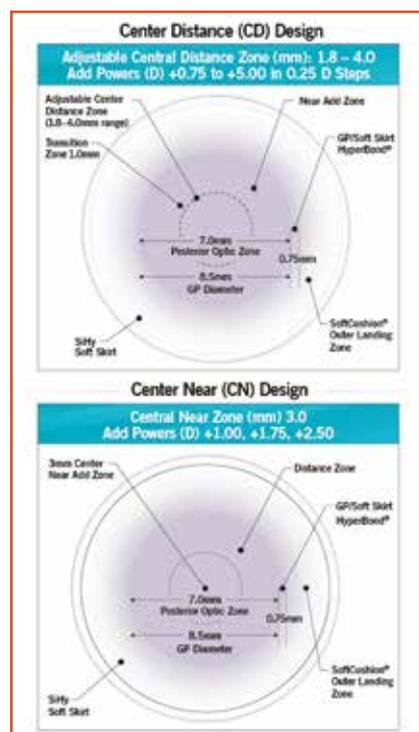


Fig. 14 : Deux géométries asymétriques : correction de loin centrale en haut et de près centrale en bas.

I L'Année ophtalmologique

Menicon complète sa gamme de lentilles à étui plat par une lentille torique **Miru 1 Day Flat Pack Toric**. Son blister d'environ 1 millimètre d'épaisseur n'autorise pas le réemploi (pas de cavité de trempage) et offre une lentille toujours dans le bon sens, le porteur ne touche ainsi pas la surface interne de la lentille pour éviter une contamination de la face interne.

■ Côté entretien

1. Packs de départ

Ils permettent aux adaptateurs de donner à l'appui de leurs conseils aux nouveaux porteurs un panel de produits, étuis et accessoires.

Il existe ainsi un **kit de départ pour lentilles sclérales** chez Menicon 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.

Le **pack Rose K** est à nouveau disponible pour les porteurs de lentilles pour cornées irrégulières, qui ont dépassé l'âge des packs Junior et Étudiant.

Chez LCS, l'inscription sur l'ordonnance "**kit de départ Cleadew**" va générer un envoi en rapport avec les lentilles prescrites, même s'il s'agit de lentilles d'essai. À noter le Cleadew SL pour lentilles sclérales avec un espace pour insérer la pastille enzymatique de neutralisation et un pack avec le savon Oté Clean, comme pour les autres présentations du Cleadew : Soft et GP.

CooperVision propose un kit primoprotecteur destiné aux enfants avec lentilles de freination myopique MiSight "**Mes premiers pas en lentilles de contact journalières**", mais également disponible pour toutes ses lentilles jetables journalières.

2. Entretien par oxydants

Mark'Ennovy propose un nouvel oxydant à effet ultra-rapide, **Peroxide System**, système d'entretien à base de peroxyde en 1 seule étape mais 2 temps. Le comprimé possède une couche de surface qui va empêcher la neutralisation pendant un temps initial de 12 min pour laisser au peroxyde sa fonction désinfectante, suivi d'une neutralisation une fois la couche de surface du comprimé dissoute en moins d'une heure, attestée par une couleur jaune.

Menicon a complété sa gamme de produits d'entretien avec un oxydant appelé **PlatinCare**, neutralisé par un disque de platine solidaire des paniers.

■ Formation et assistance technique

La plupart des laboratoires fabricants proposent une assistance technique pour le choix ou l'optimisation des lentilles, ainsi qu'une formation généraliste ou spécifique [13].

■ Conclusion

Malgré la pandémie, les innovations ont continué à améliorer le confort des porteurs et à simplifier les adaptations. Une intensification des communications virtuelles permet à présent d'obtenir un support en ligne pour une formation initiale ou une mise à niveau des connaissances, que ce soit par les pairs ou par chaque laboratoire. La contactologie, bien qu'ayant déjà 130 ans d'existence et concurrencée par l'évolution des techniques de chirurgie réfractive, est toujours présente et dynamique, travaille à relever les défis du confort et de la sécurité, et reste la surspécialité incontournable pour les cornées irrégulières et la prévention de l'évolution myopique.

BIBLIOGRAPHIE

1. WALLINE JJ, LINDSLEY KB, VEDULA SS *et al.* Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020;1:CD004916.
2. LI X, FRIEDMAN IB, MEDOW NB *et al.* Update on orthokeratology in managing progressive myopia in children: efficacy, mechanisms, and concerns. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2017; 54:142-148.
3. MORGAN PB, WOODS CA, TRANOUDIS IG *et al.* International contact lens prescribing in 2020. *Contact lens spectrum*, issue: january 2021.
4. campusmenicon.fr
5. laboratoire-lcs.com ; lcsorders.com
6. lentilledenuit.com/espace-professionnels
7. reviewoffmm.com/johnson-johnson-vision-gets-fdas-breakthrough-device-designation-for-myopia-control-lens/
8. www.jjvision.com/press-release/johnson-johnson-vision-presents-new-myopia-progression-findings-one-largest-studies
9. controlemyopie.fr ; elearning.coopervision.fr ; [calculateur de lentilles OptiExpert](http://calculateur-de-lentilles-OptiExpert) : coopervision.fr/outils-et-calculatrices ; [programme Form#: servicetechnique@coopervision.com](http://programme-Form#:servicetechnique@coopervision.com)
10. 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*, 2020;104:363-368.
11. BEAUJEU P. Prise en charge de la myopie de l'enfant et enjeu du contrôle de la myopie dans la pratique quotidienne des ophtalmologues. *Réflexions Ophtalmologiques*, 2020;25:29-32.
12. LI Z, HU Y, CUI D *et al.* Change in subfoveal choroidal thickness secondary to orthokeratology and its cessation: a predictor for the change in axial length. *Acta Ophthalmol*, 2019;97:e454-e459.
13. BAÏZ H. Se former en contactologie : ressources. *Réflexions Ophtalmologiques*, 2020;25:32-37.

L'auteur a déclaré être consultant pour Precilens, LCS, Menicon, Bausch + Lomb, Johnson & Johnson, Alcon, Ophtalmic, CooperVision et TRB Chemedica.

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en allergie oculaire ?



É. DARRIGADE, B. MORTEMOSQUE
Centre d'Ophtalmologie Foch, BORDEAUX.

L'allergie oculaire est un problème majeur de santé publique du fait de son impact sur la qualité de vie des patients et l'augmentation de sa prévalence ces dernières années. Ses mécanismes ne sont pas élucidés et font l'objet de nombreuses études. Cet article a pour ambition de résumer les principales nouveautés de 2020 sur le sujet et de mettre en lumière certaines perspectives d'avenir.

■ Quoi de neuf en épidémiologie ?

1. KCV et VIH

De rares cas d'apparition tardive de kératoconjunctivites vernaies (KCV) typiques sont observés chez de jeunes adultes. Dans une étude prospective menée en Afrique du Sud, Kritzing et son équipe incluent les patients de plus de 15 ans sans antécédent d'atopie dont le diagnostic de KCV est posé aux urgences du KwaZulu-Natal et examinent leur statut immunitaire [1]. 78 % des patients pré-

sentent une sérologie VIH positive et une association significative existe entre la sévérité de l'atteinte ophtalmologique et le niveau d'immunodéficience.

Physiopathologiquement, nous savons que la KCV est associée à une expression augmentée des lymphocytes Th2 *helper* et des IgE. La dysrégulation immunitaire du VIH conduit à une augmentation du niveau total d'IgE et à une augmentation des Th2 aux dépens des Th1. Ainsi, la KCV peut être une des manifestations oculaires du VIH et la manifestation inhabituellement tardive de la maladie peut orienter vers une dysrégulation immunitaire sous-jacente, particulièrement dans les pays à haute prévalence comme dans cette étude.

2. Vitamine D

Le faible taux de vitamine D sanguin chez les patients atteints de KCV comparativement aux sujets sains avait déjà été démontré dans de précédentes études. Sorkhabi *et al.* confirment cette différence significative entre les deux groupes et mettent en évidence une corrélation inverse entre le niveau de vitamine D sanguin et la sévérité de la KCV [2]. De plus, les formes de KCV mixtes (papillaire et limbique) sont corrélées à des taux de vitamine D inférieurs aux formes simples.

3. Microparticules PM2,5

La pollution atmosphérique est classiquement incriminée comme pourvoyeuse d'allergie oculaire. Dans une étude écologique menée à Shenghen, Mu *et al.* démontrent une corrélation positive entre les changements de concen-

tration en microparticules inférieures à 2,5 microns (PM2,5) et le nombre d'enfants présentant un tableau de conjonctivite allergique (CA) en consultation [3].

4. PACS : *penalty-adjusted CFS score*

En vue de l'essai clinique d'évaluation du collyre à la ciclosporine 0,1 % chez les patients atteints de KCV sévère (étude VEKTIS), le score PACS a été établi. Sa particularité repose sur la pénalisation du score lorsque la situation clinique nécessite l'utilisation d'un traitement de crise ou lors de l'apparition d'un ulcère vernal. Ce score prend en compte le score *Corneal Fluo Staining* (CFS selon l'échelle d'Oxford) à l'état de base et à chaque mois ainsi que la pénalité (-1) selon la formule :

Composite efficacy score at month X = CFS baseline - CFS month X + pénalité.

Selon Leonardi, ce score PACS est fiable, valide et cliniquement pertinent comme critère de jugement principal de l'étude VEKTIS [4].

5. DECA

Afin d'améliorer le diagnostic et le traitement de la CA, un critère d'évaluation de la maladie doit être utilisé. C'est l'objet de la publication d'une équipe espagnole dans laquelle le critère DECA est validé pour objectiver la sévérité et le contrôle de la conjonctivite allergique, indépendamment de celui de la rhinite allergique [5] (*tableau I*).

6. Microscopie confocale

Modugno *et al.* utilisent la microscopie confocale *in vivo* (MCIV) pour comparer

L'Année ophtalmologique

A		B	
INTERMITTENTE ≤ 4 jours par semaine OU ≤ 4 semaines consécutives		PERSISTANTE > 4 jours par semaine ET > 4 semaines consécutives	
FAIBLE	MODÉRÉE (1-3 items)	NON CONTROLÉE (au moins un des éléments ci-dessous)	
<ul style="list-style-type: none"> Les signes et symptômes ne sont pas dérangeants Pas d'effet sur la vision Pas d'interférence avec l'école ou le travail Pas de difficultés pour les activités de tous les jours, la lecture et/ou le sport 	<ul style="list-style-type: none"> Les signes et symptômes sont dérangeants Effet sur la vision Interférence avec l'école ou le travail Difficultés pour les activités de tous les jours, la lecture et/ou le sport 	<ul style="list-style-type: none"> Les signes et symptômes sont dérangeants Effet sur la vision Interférence avec l'école ou le travail Difficultés pour les activités de tous les jours, la lecture et/ou le sport 	
Symptômes (prurit, larmes, inconfort visuel)		Symptômes quelle que soit l'intensité si présents plus de 2 jours/semaine	
Échelle visuelle analogique		< 5 cm	
Hyperhémie (score d'Efron)		0-1	

Tableau I : Critère DECA pour objectiver la sévérité et le contrôle de la conjonctivite allergique (d'après [5]). **A** : critères de sévérité. **B** : critères de contrôle.

A	Paramètres	KCV (T0)	Contrôles	P	B	T0	T1	T2	P
Épithélium superficiel	Diamètre des cellules (µm)	28,2 ± 3,3	20,5 ± 3,0	< 0,05	28,2 ± 3,3	24,4 ± 3,0	25,8 ± 3,3	< 0,001	
	Réflectivité (UI)	49,5 ± 13,1	37,3 ± 4,4	< 0,001	49,5 ± 13,1	44,0 ± 8,4	36,4 ± 9,0	0,001	
	Activation des cellules (% de présence)	54,5	10,0	0,001	54,5	38,7	34,1	0,125	
Épithélium basal	Densité (cellules/mm ²)	4 696 ± 663	6 770 ± 290	< 0,001	4 696 ± 663	4 947 ± 825	4 772 ± 587	0,049	
	Plexus nerveux sous-basal cornéen								
	Densité des fibres nerveuses	10 410 ± 5 105	13 670 ± 2 535	0,001	10 410 ± 5 105	11 190 ± 3 435	10 230 ± 4 685	0,39	
	Nombre de fibres	4,8 ± 2,2	6,4 ± 1,5	0,001	4,86 ± 2,2	4,86 ± 1,7	4 685	0,692	
	Nombre d'anomalies veineuses en chapelet (beadings)	10,2 ± 2,5	12,5 ± 1,5	0,001	4,86 ± 2,2	11,91 ± 1,7	5,11 ± 2,9	0,001	
	Tortuosité des fibres (% de présence, grade 3-4)	24,4	0,0	0,002	10,2 ± 2,5	13,0	11,27 ± 2,5	< 0,05	
	Cellules inflammatoires (% de présence)	66,7	10,0	0,001	26,1	17,7	0,0	< 0,001	
Stroma antérieur	Réflectivité (UI)	49,8 ± 12,1	44,4 ± 5,9	0,012	49,7 ± 12,0	45,5 ± 11,0	42,8 ± 11,3	0,001	
	Cellules inflammatoires (% de présence)	57,4	0,0	< 0,001	57,4	31,9	65,9	0,061	
	Kératocytes activés (% de présence)	57,4	10,0	0,001	57,4	57,4	29,8	0,464	
Nerfs du stroma	Épaisseur (% d'altération)	47,6	11,0	0,001	47,6	26,0	19,5	0,049	
	Tortuosité (% d'altération)	35,9	13,9	0,040	35,9	23,0	19,0	0,330	
	Ramifications (% de présence)	43,4	13,9	0,008	43,4	23,9	21,7	0,140	
	Déviation (% de présence)	32,0	0,0	< 0,001	32,0	19,0	8,0	0,001	
Endothélium	Densité (cellules/mm ²)	3 157 ± 365	3 179 ± 233	0,743	3 157 ± 365	3 153 ± 359	3 136 ± 329	0,867	
	Questionnaire QUICK				67,17 ± 17,2	10,89 ± 8,0	34,57 ± 22,4	< 0,05	

Tableau II : **A** : comparaison des résultats de la microscopie confocale *in vivo* (MCIV) entre les patients atteints de kératoconjonctivite vernale (KCV) avant traitement par ciclosporine et le groupe contrôle. **B** : résultats de la MCIV de patients atteints de KCV à différents temps de traitement (d'après [6]).

les cornées des patients atteints de KCV avant traitement par ciclosporine à celles des patients sains [6]. Une 2^e analyse montre les résultats de la MCIV de patients atteints de KCV à différents temps de traitement. Ceux-ci confirment que toutes les couches cornéennes sont atteintes, excepté l'endothélium (**tableau II**).

7. Chambres d'exposition environnementales

Les chambres d'exposition environnementales (CEE) sont largement utilisées dans l'étude de la rhinite allergique. Ehret et son équipe évaluent leur potentiel intérêt dans l'étude de la CA [7]. Une bonne corrélation est retrouvée entre les scores oculaires dans la CEE et ceux observés lors de l'exposition naturelle. Le développement des CEE permettrait une alternative au test de provocation conjonctival et pourrait être utile à l'évaluation de l'efficacité des traitements de la CA.

8. Prick tests

Masrur et son équipe montrent dans leur étude qu'il n'existe pas d'association ou de corrélation entre les résultats des *prick tests* et la sévérité de la CA [8].

Quoi de neuf en physiopathologie ?

1. Microbiome conjonctival

Le microbiome oculaire est au cœur de nombreux sujets d'actualité. Liang a comparé le microbiome de sujets sains à celui de sujets atteints de conjonctivite allergique (CA saisonnière, perannuelle et KCV) [9]. La **figure 1** illustre la franche différence de répartition des espèces du microbiome des sujets sains et du microbiome des sujets atteints de CA. Les résultats suggèrent que la dysbiose du microbiome oculaire peut être associée à une atteinte de CA.

2. Gène *miR-19b*

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) est une cytokine pro-allergisante dont l'effet est diminué par l'expression du gène *miR-19b*. Dans l'étude de Guo *et al.*, les globes oculaires et la conjonctive de souris expérimentales atteintes de CA sont recueillis [10]. Ces souris expérimentales avec CA induite affichent une expression de *miR-19b* diminuée alors que le taux de TSLP, de pSTAT3 et de cytokines pro-Th2 augmente. Ces taux s'inversent par l'apport exogène de microARN *miR-19b*, inhibant ainsi JAK/STAT3 *via* la diminution de TSLP. Il découle de cette étude l'idée d'étudier en pratique clinique des thérapies basées sur l'apport de *miR-19b* chez des patients atteints de CA.

3. TLR4 et alpha-MSH

Neto *et al.* mettent en évidence dans leur étude l'implication de *Toll Like Receptor 4* (TLR4) et de l'*alpha-Melanocyte Stimulating Hormone* (alpha-MSH) chez des patients atteints de CA perannuelle [11]. Les résultats indiquent une augmentation

des CD4+ TLR4+ chez les patients allergiques comparés aux sujets sains. De plus, dans les larmes, l'alpha-MSH est augmentée chez les patients allergiques. L'ajout d'alpha-MSH dans la culture fait diminuer significativement les taux d'IL4 et d'IL6, restaurant ainsi leurs fonctions aux LT régulateurs et diminuant l'activation des LTCD4. Une piste à étudier...

4. Oncostatine M

Mashimo mesure une augmentation de la concentration d'oncostatine M (OSM) dans les larmes de patients atteints de KCV comparativement aux contrôles et une forte expression de l'ARNm OSM dans les papilles géantes [12]. L'OSM activerait STAT1 et STAT3 et induirait ainsi l'expression des gènes de remodelage (*MMP-1*, *MMP-3*, *IL24*, *IL20*, *S100A7*, *SOC33*...), aboutissant à la formation des papilles géantes.

5. Biomarqueurs

La recherche de nouveaux biomarqueurs de l'allergie oculaire dans les larmes et

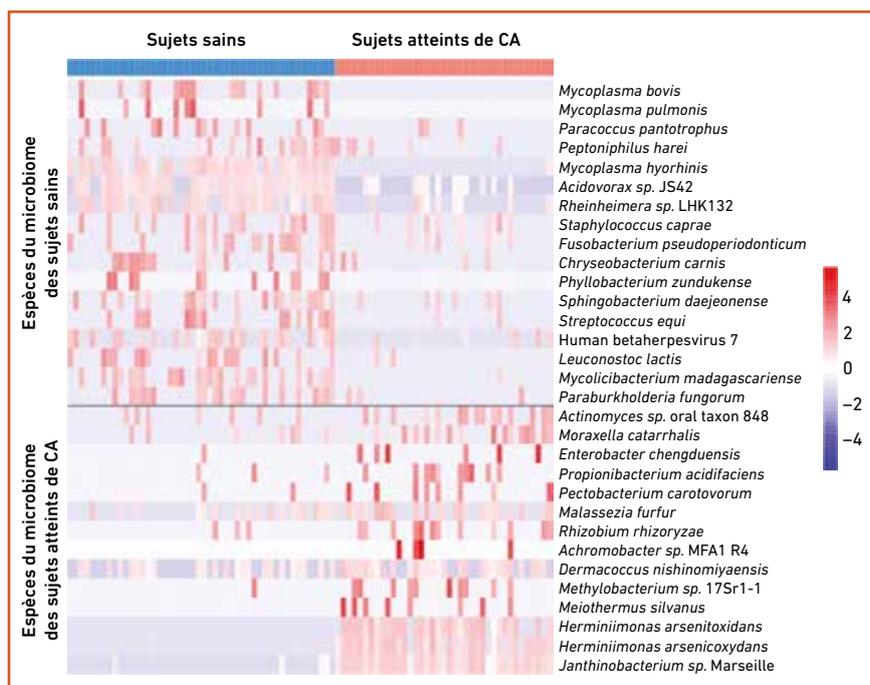


Fig. 1 : Différence de répartition des espèces du microbiome des sujets sains et du microbiome des sujets atteints de CA (d'après [9]).

I L'Année ophtalmologique

sur la surface oculaire est l'enjeu au cœur de l'étude de Shoji [13]. Certains biomarqueurs ont déjà démontré leur efficacité chez des patients présentant une allergie oculaire : spécifiquement ECP et éotaxine 2 comme biomarqueurs de l'inflammation éosinophile, IL4, CCL17 et TARC comme biomarqueurs de l'inflammation Th2, éotaxine, TNF α et IL6 α comme biomarqueurs des papilles géantes, et ostéopontine et périostine comme biomarqueurs de l'inflammation allergique et du remodelage. Les résultats sont confirmés et précisés, mais il manque toujours au tableau des biomarqueurs de la phase précoce de réaction d'hypersensibilité immédiate pour mettre en évidence une potentielle allergie oculaire au début ou même avant les signes cliniques de la maladie.

Ces découvertes pourraient également aboutir à de nouvelles cibles thérapeutiques et feront l'objet de futures études très attendues.

■ Quoi de neuf en thérapeutique ?

1. Collyre à la ciclosporine 0,1 %

L'année 2020 est marquée par la mise sur le marché du collyre en émulsion contenant de la ciclosporine 0,1 %. Ce médicament est instillé 4 fois par jour (dose-dépendant) dans le traitement de la KCV sévère corticodépendante chez les enfants de 4 ans à l'adolescence. Après la fin de la saison estivale, le traitement peut être maintenu à la dose recommandée ou à une dose réduite à 2 fois par jour dès lors que les signes et symptômes sont contrôlés.

2. Combinaison de ciclosporine et tacrolimus

Chez des patients en phase d'exacerbation de KCV et intolérants aux corticoïdes, la combinaison de deux immunomodulateurs topiques paraît être une alternative thérapeutique. Dans une étude rétrospective, Maharana *et al.* analysent 11 patients

dans cette situation d'impasse thérapeutique, chez qui l'introduction initiale de ciclosporine est insuffisante pour juguler l'inflammation à 2 semaines et nécessite l'ajout de tacrolimus 0,03 % [14]. Les diminutions des scores de sévérité subjectifs et objectifs étaient bien plus élevés après l'ajout de la 2^e molécule.

Cependant, il faut noter que l'efficacité de la ciclosporine ne peut être évaluée après seulement 2 semaines de traitement, son délai d'action étant aux alentours de 3 semaines, ce qui pourrait expliquer l'absence de résultats initiaux.

3. Ciclosporine et tacrolimus sans éthanol

Devant la mauvaise tolérance de la ciclosporine A et du tacrolimus chez les patients atteints de KCV, Ghiglioni teste la stabilité et compare des formulations de ciclosporine A et de tacrolimus sans éthanol par rapport aux produits classiquement utilisés contenant ces deux molécules [15]. L'analyse par spectrométrie de masse haute résolution montre un profil stable au cours du temps, stérile et potentiellement aussi efficace des galéniques sans éthanol. Cependant, des essais cliniques sont nécessaires pour appuyer leur utilisation en pratique.

4. Omalizumab

Dans une première étude, Rossberg présente rétrospectivement 3 cas de garçons atteints de KCV sévère réfractaire chez qui l'omalizumab, un anticorps monoclonal anti-IgE, a été introduit. Ces trois patients ont diminué leur grade de sévérité clinique en 1 à 3 cures [16]. Selon cette étude, l'omalizumab semble être une approche prometteuse en 3^e ligne thérapeutique et des essais cliniques contrôlés randomisés sont nécessaires pour lui donner sa place dans l'arsenal thérapeutique de la KCV.

Une deuxième étude de Gatta *et al.* relate le cas d'un patient atteint de KCV depuis l'âge de 5 ans [17]. Suite à l'aggravation de

sa KCV sous traitement maximal, l'omalizumab est introduit, conforté par le taux élevé d'IgE totales. Une diminution des symptômes oculaires est objectivée initialement mais, après 19 mois de traitement, les symptômes de brûlures et douleurs réapparaissent, ainsi qu'un ulcère vernal, signant l'échec du traitement.

Les résultats de ces deux études diffèrent, de même que l'âge d'introduction de l'omalizumab : entre 7 et 10 ans pour la première contre 24 ans pour la deuxième.

5. Tofacitinib, un inhibiteur de JAK

In vitro, le tofacitinib diminue la dégranulation et la production de cytokine pro-inflammatoire en inhibant l'activation de la voie JAK3/STAT. Le tofacitinib réduit les symptômes d'allergie chez les souris expérimentales dans l'étude de Liu [18].

6. Lentille en forme de donut

L'olopatadine HCl est un antiallergique utilisé en collyre dans le traitement des CA ayant une très mauvaise biodisponibilité. L'objectif de Xue et son équipe est de créer une lentille de contact imbibée d'olopatadine en périphérie (d'où appellation *doughnut contact lens*) afin de délivrer la molécule de façon durable, sans altérer les propriétés optiques dans l'axe visuel [19]. Les résultats de leur lentille sont encourageants avec des durées de délivrance *in vivo* supérieures au collyre, sans altération optique ou œdème de la lentille.

7. Corticoïdes oraux

Fernando *et al.* proposent dans leur étude un plan de traitement de la KCV en fonction de son grade de sévérité, incluant l'utilisation de corticoïdes oraux [20]. Ce plan de traitement est basé sur une étude rétrospective de 15 enfants traités (en plus des collyres) par 1 mg/kg/jour de prednisone sur 3 jours. L'indication de la corticothérapie

orale était la présence d'une ulcération ou d'une kératite ponctuée superficielle (KPS) sévère présageant d'une ulcération imminente. La durée de réépithélialisation avec cure de corticothérapie orale varie entre 14 et 28 jours (avec kératectomie pour 9 patients avec plaques vernaes). Les auteurs concluent à une efficacité de la corticothérapie orale en complément des traitements standards, cependant l'absence de groupe contrôle limite considérablement l'utilisation des résultats et une nouvelle étude comparative prospective randomisée contrôlée serait intéressante.

8. Corticoïdes topiques et grossesse

Hashimoto *et al.* étudient dans une étude l'association entre l'exposition aux corticoïdes topiques oculaires pendant la grossesse chez des patientes atteintes de CA et les effets indésirables néonataux [21]. L'étude repose sur 6847 patientes dont 13 % avaient reçu des corticoïdes topiques pendant la grossesse. Il n'y a pas de différence significative des taux de prématurité, d'anomalie congénitale et de naissance de faible poids entre les femmes exposées et non exposées aux corticoïdes pendant la grossesse.

Conclusion

Les recherches dans le domaine de l'allergie oculaire suscitent beaucoup d'intérêt et de nouvelles thérapeutiques sont attendues pour stopper ou atténuer les retentissements grandissants de cette pathologie.

BIBLIOGRAPHIE

1. KRITZINGER A, ZABOROWSKI AG, SIBANDA W *et al.* The role of human immunodeficiency virus in the pathogenesis of vernal keratoconjunctivitis-like disease in adults: A demographic and epidemiological study. *Indian J Ophthalmol*, 2020;68:1551-1554.
2. SORKHABIR, AHOORMH, GHORBANIHAGHO A *et al.* Serum vitamin D levels in patients with vernal keratoconjunctivitis and its relationship with disease severity. *Eur J Ophthalmol*, 2020;1120672120978886.
3. MU JF, ZENG D, YU SY *et al.* [Time-series analysis on the relationship between ambient PM2.5 and daily outpatient visits due to allergic conjunctivitis among children in Shenzhen]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2020;56:608-614.
4. LEONARDI A, DUPUIS-DENIAUD M, BREMOND-GIGNAC D. Clinical efficacy assessment in severe vernal keratoconjunctivitis: preliminary validation of a new penalties-adjusted corneal fluorescein staining score. *J Mark Access Health Policy*, 2020;8:1748492.
5. SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ MC, NAVARRO AM, COLÁS C *et al.* Validation of the DECA criteria for allergic conjunctivitis severity and control. *Clin Transl Allergy*, 2020; 10:43.
6. MODUGNO RL, SCALORA T, BONALDO A *et al.* Corneal microstructural changes by confocal microscopy in vernal keratoconjunctivitis patients treated with topical cyclosporine. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020;1-7.
7. EHRET M, BOURCIER T, DOMIS N *et al.* Intérêt des chambres d'exposition environnementale dans l'évaluation des conjonctivites allergiques. *J Fr Ophthalmol*, 2020;43:920-928.
8. MASRUR A, ADNAN M, KHAN FA *et al.* Association of severity of allergic conjunctivitis with skin prick test. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2020;30: 1166-1169.
9. LIANG Q, LI J, ZHANG S *et al.* Characterization of conjunctival microbiome dysbiosis associated with allergic conjunctivitis. *Allergy*, 2020; 76:596-600.
10. GUO C, LIU J, HAO P *et al.* The potential inhibitory effects of miR-19b on ocular inflammation are mediated upstream of the JAK/STAT pathway in a murine model of allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020;61:8.
11. NIETO JE, CASANOVA I, SERNA-OJEDA JC *et al.* Increased expression of TLR4 in circulating CD4+T cells in patients with allergic conjunctivitis and in vitro attenuation of Th2 inflammatory response by Alpha-MSH. *Int J Mol Sci*, 2020;21:7861.
12. MASHIMO K, OUCHI A, ITO Y *et al.* Role of oncostatin M in the pathogenesis of vernal keratoconjunctivitis: focus on tissue remodeling. *Jpn J Ophthalmol*, 2021;65:144-153.
13. SHOJI J. Ocular allergy test and biomarkers on the ocular surface: Clinical test for evaluating the ocular surface condition in allergic conjunctival diseases. *Allergol Int*, 2020;69:496-504.
14. MAHARANA PK, SINGHAL D, RAJ N *et al.* Role of combined immunomodulator therapy in severe steroid intolerant vernal keratoconjunctivitis. *Eye*, 2020;35:979-987.
15. GHIGLIONI DG, MARTINO PA, BRUSCHI G *et al.* Stability and safety traits of novel cyclosporine a and tacrolimus ophthalmic galenic formulations involved in vernal keratoconjunctivitis treatment by a high-resolution mass spectrometry approach. *Pharmaceutics*, 2020;12:378.
16. ROSSBERG S, PLEYER U, LAU S. Omalizumab in three children with severe vernal keratoconjunctivitis. *Allergol J Int*, 2020;29:181-186.
17. GATTA A, DELLA VALLE L, FARINELLI A *et al.* Vernal keratoconjunctivitis: a case of anti-IgE treatment with short-lasting remission. *Case Rep Ophthalmol*, 2020; 11:268-275.
18. LI Y, LIU X, YU J *et al.* Tofacitinib suppresses mast cell degranulation and attenuates experimental allergic conjunctivitis. *Int Immunopharmacol*, 2020;86:106737.
19. XUE Y, ZHANG W, LEI Y *et al.* Novel polyvinyl pyrrolidone-loaded olopatadine HCl-laden doughnut contact lens to treat allergic conjunctivitis. *J Pharm Sci*, 2020;109:1714-1724.
20. FERNANDO P, MARZIALI E, CHLUBEK M *et al.* Pulsed oral corticosteroids for the treatment of vernal and atopic keratoconjunctivitis: a management plan. *Eye*, 2020 [online ahead of print].
21. HASHIMOTO Y, MICHIHATA N, YAMANA H *et al.* Ophthalmic corticosteroids in pregnant women with allergic conjunctivitis and adverse neonatal outcomes: propensity score analyses. *Am J Ophthalmol*, 2020;220:91-101.

Les auteurs ont 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.

Imagerie cornéenne

La cornée "s'image" de plus en plus précisément. L'OCT cornéen autorise déjà une visualisation anatomique de chaque couche, des opacités et des dépôts dystrophiques. Il permet des reconstructions topographiques, pachymétriques totales et distinctes, épithéliales et possiblement à venir de la couche de Bowman (**fig. 1**) [1]. L'OCT de demain, dans nos consultations, pourrait approcher l'échelle cellulaire en complément ou en remplacement (car non contact) de la microscopie spéculaire. Des acquisitions volumétriques d'OCT en face avec reconstruction ultra-haute résolution permettent une analyse fine ultrastructurale (**fig. 2 et 3**) [2, 3], avec un intérêt potentiel non exhaustif dans les kératopathies neurotrophiques (visualisation de l'innervation cornéenne), le kératocône, les dystrophies, endothéliales notamment, mais également les atteintes de surface du film lacrymal.

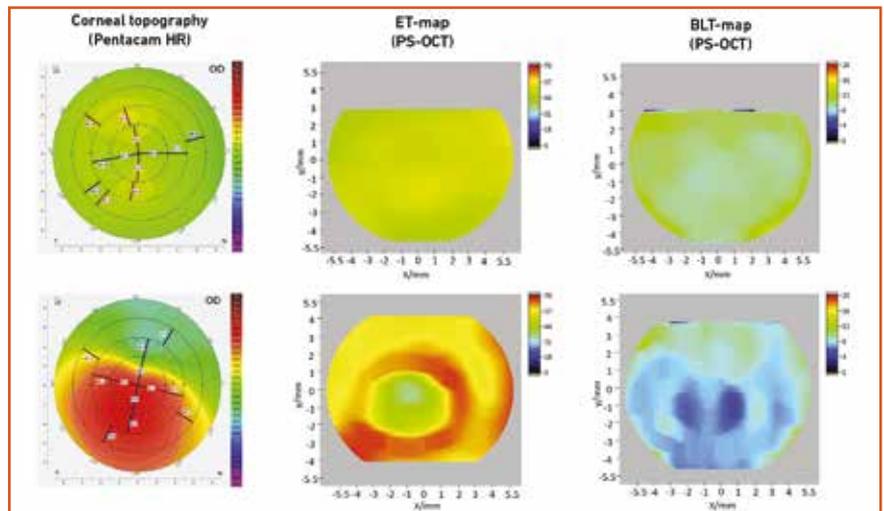


Fig. 1 : Cartographie pachymétrique à l'aide d'un prototype PS-OCT (*polarization sensitive OCT*). Amincissement épithélial avec image en "donut" sur la pachymétrie épithéliale (ET-map) en cas de kératocône (**en bas**). L'image en donut est bien vue en raison de la carte épithéliale sur 11 mm par rapport aux cartes "classiques" des OCT actuels sur 7 à 9 mm. Cette image correspond à un amincissement épithélial au sommet du kératocône, entouré par un épaissement adjacent à la base du cône. 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.* [1]).

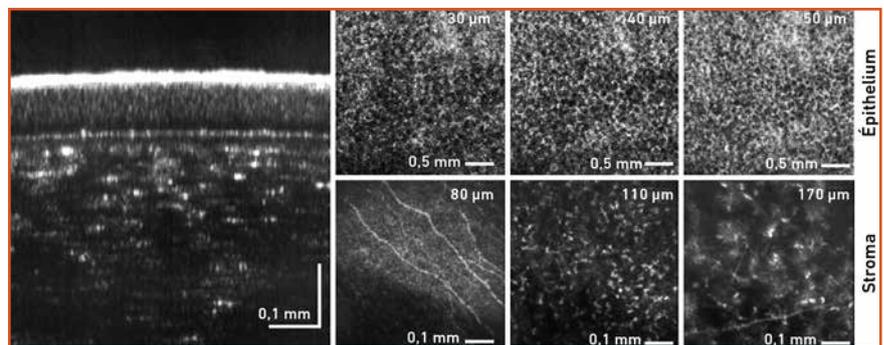


Fig. 2 : Imagerie OCT ultra-haute résolution par technique FD-FF-OCT (*Fourier-domain full-field OCT*). Images en face de l'épithélium cornéen à 30, 40 et 50 μm de profondeur, nerfs sous-épithéliaux à 80 μm , stroma antérieur à 110 μm et nerfs stromaux à 170 μm (d'après Auksoorius *et al.* [2]).

Endothélium cornéen

1. DMEK

Le recul sur les greffes endothéliales rend compte de leur bon pronostic sur

le long terme en plus de leurs avantages sur le court terme (récupération visuelle rapide, moindre risque de rejet et faible variation réfractive). Sur une série de 68 et 57 DMEK (*Descemet membrane endothelial keratoplasty*) à 5 et 10 ans, le taux

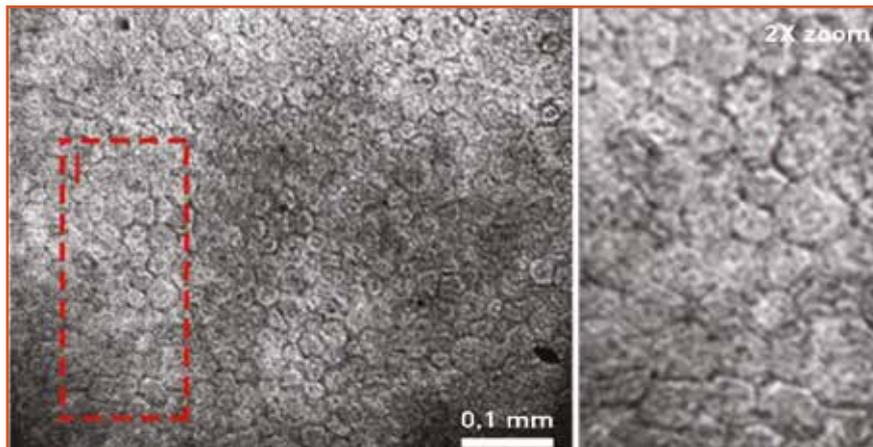


Fig. 3 : Imagerie OCT ultra-haute résolution par technique FD-FF-OCT (*Fourier-domain full-field OCT*). Mosaïque cellulaire endothéliale proche de l'image observée par microscopie spéculaire (d'après Aukorius *et al.* [2]).

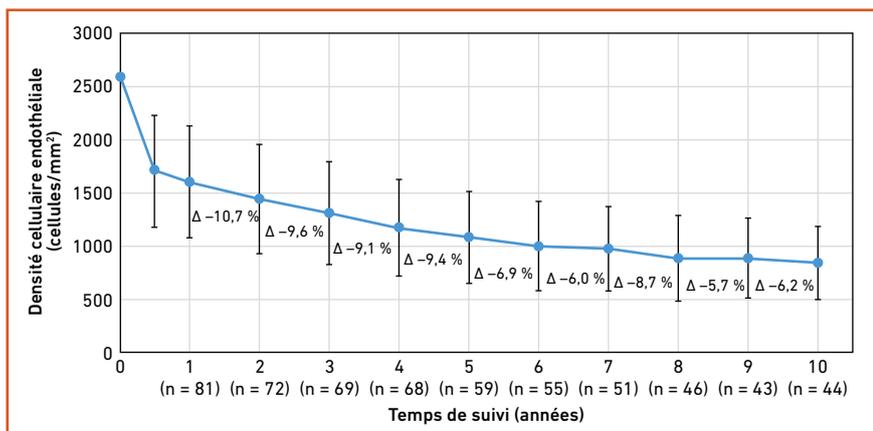


Fig. 4 : Perte de la densité cellulaire endothéliale à 10 ans après DMEK (d'après Vasiliauskaitė *et al.* [4]).

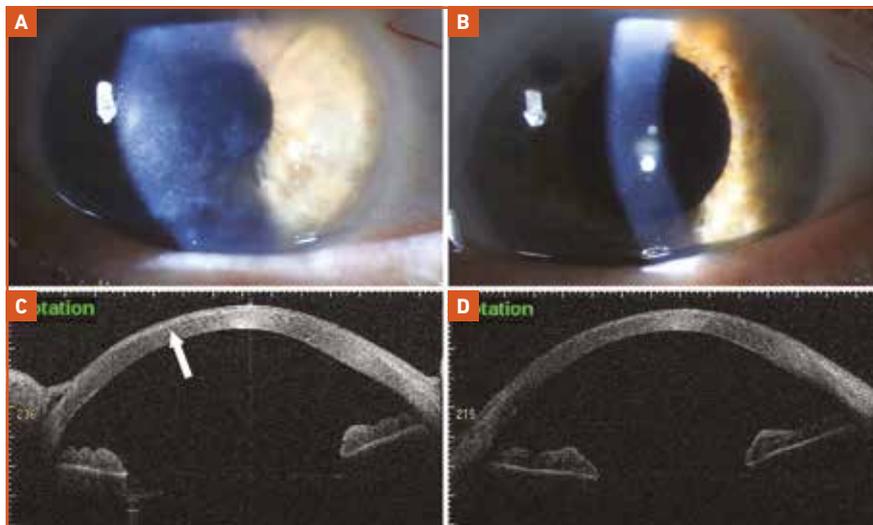


Fig. 5A et C : Fibrose sous-épithéliale (flèche) post-DMEK. **B et D :** après une photoablation thérapeutique de 25 µm de profondeur sur une zone optique de 8 mm (d'après Maier *et al.* [6]).

de survie des greffons était respectivement de 83 et 79 % [4]. La perte cellulaire endothéliale était de 59 % à 5 ans et de 68 % à 10 ans, avec des courbes proches de celles observées après greffes transfixiantes (**fig. 4**), témoignant du très bon pronostic de ces greffes. Cette déperdition semble plus importante en cas de décollement partiel du greffon (sur moins d'1/3 de sa surface) à 6 mois [5]. Les autres facteurs de déperdition endothéliale, plus classiques, sont les rejets de greffe, les hypertonies oculaires post-opératoires, ainsi qu'un stade plus sévère de dystrophie de Fuchs au moment de la greffe en raison du moindre réservoir cellulaire périphérique [5].

L'acuité visuelle était supérieure à 8/10 dans 82 % des cas à 5 ans et dans 89 % des cas à 10 ans [4]. Une récupération incomplète, en l'absence de cause non cornéenne, doit faire évaluer le degré de fibrose cornéenne stromale par OCT, qui peut bénéficier dans certains cas d'une photokératectomie thérapeutique parfois associée à de la mitomycine C selon la profondeur d'ablation (**fig. 5**) [6].

2. DSAEK

Une étude hollandaise multicentrique randomisée comparant 29 DMEK et 25 *ultrathin* DSAEK (*Descemet stripping automated endothelial keratoplasty*) épaisseur moyenne du greffon de 101 µm [90-112 µm] ne retrouvait pas de différence d'acuité visuelle à 3, 6 et 12 mois malgré 66 % des patients avec une acuité supérieure ou égale à 8/10 dans le groupe DMEK contre 33 % dans le groupe DSAEK [7]. Les 2 techniques induisent un *shift* hypermétropique, de +0,22 D après DMEK et de +0,58 D après DSAEK.

L'épaisseur du greffon endothélial ne semble pas influencer sur la récupération visuelle mais sur la rapidité de récupération visuelle. Une étude portant sur 150 greffes endothéliales (DMEK et différentes épaisseurs de DSAEK) retrouvait une rapidité de récupération visuelle

I L'Année ophtalmologique

postopératoire d'au moins 5/10, supérieure en cas de meilleure acuité visuelle préopératoire et en cas de DMEK et de greffons DSAEK d'épaisseur entre 15 et 49 μm [8].

3. Alternatives à la greffe endothéliale

Les techniques plus récentes d'alternatives à la greffe de cornée endothéliale DMEK ou DSAEK nécessitent d'affiner les indications opératoires et d'augmenter le recul [9]. La DSO pour *Descemet Stripping Only* (descemetorhexis central de 4 ou 5 mm de diamètre sans greffe) s'applique à la dystrophie de Fuchs uniquement et nécessite un contingent de cellules endothéliales périphériques. La résorption de l'œdème cornéen apparaît moins bonne quand la pachymétrie centrale préopératoire est supérieure à 625 μm et quand la densité cellulaire endothéliale périphérique est inférieure à 1 800 cellules/ mm^2 [9].

Des études randomisées comparant la récupération visuelle après utilisation d'un collyre inhibiteur de Rho-Kinase versus placebo sont en cours. Le principe repose sur les progrès de la "médecine régénérative", en favorisant la migration ou la prolifération des cellules endothéliales cornéennes humaines. Plusieurs faisceaux d'arguments expérimentaux convergent vers la présence de progéniteurs cornéens endothéliaux à la périphérie de l'endothélium cornéen et dans la zone de transition adjacente (**fig. 6**) [10].

■ Kératocône

1. Épidémiologie

Une étude épidémiologique menée par l'équipe de Bordeaux confirme le risque plus important de développer un kératocône chez les apparentés de 1^{er} degré d'un patient atteint de kératocône [11]. Parmi 221 apparentés de 1^{er} degré de patients avec un kératocône, 9,05 % avait un kératocône avéré et 15,4 % un

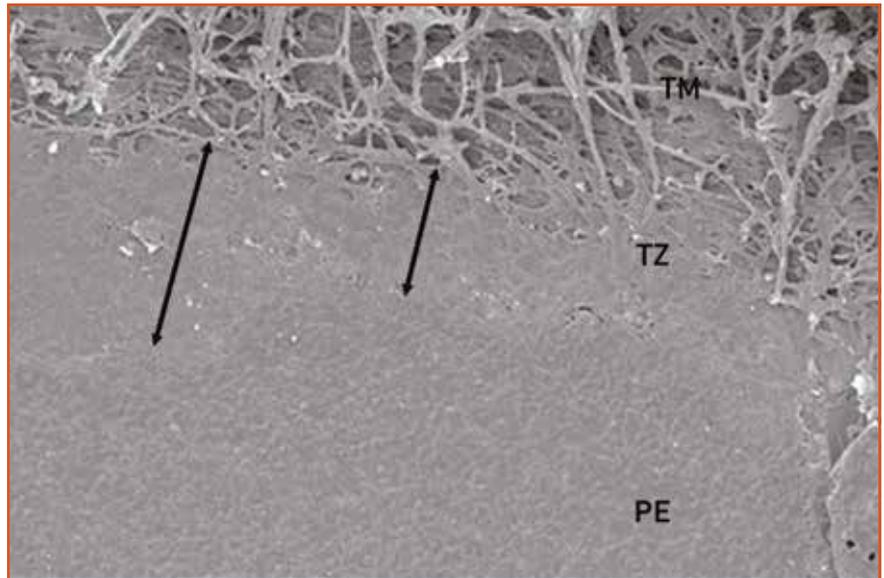


Fig. 6 : Imagerie microscopique de la zone de transition (TZ : transition zone ; flèches) entre le trabéculum (TM : trabeculum meshwork) et la périphérie de l'endothélium (PE : peripheral endothelium, d'après Sie et al. [10]).

kératocône infraclinique. La prévalence du kératocône était de 0,14 % chez les parents, 0,03 % chez les enfants et 0,10 % chez les frères et sœurs. Le jeune âge et les frottements oculaires étaient corrélés à un risque plus élevé de développer la maladie. Il apparaît important de sensibiliser les apparentés de 1^{er} degré à ce risque, notamment les plus jeunes, et de leur conseiller d'éviter les frottements oculaires excessifs.

2. Cross-linking cornéen

Le *cross-linking* epi-On avec supplémentation en O_2 affiche un potentiel intéressant sur les résultats préliminaires. Les résultats à 1 an retrouvent une ligne de démarcation, reflet de la profondeur du traitement, identique à celle observée après *cross-linking* epi-Off, à $316 \pm 63 \mu\text{m}$, avec une diminution du K_{max} de $1,56 \pm 1,71 \text{ D}$ [12].

3. Biomécanique

La biomécanique cornéenne reste un sujet d'actualité, même si l'utilisation en pratique quotidienne est limitée. Si plusieurs outils sont toujours à l'étude, la plupart des données cliniques reposent

aujourd'hui sur la réponse de la tonométrie non contact (Corvis ST). Les applications cliniques possibles concerneraient notamment des domaines comme le glaucome, le bilan préopératoire de candidats à la chirurgie réfractive, le dépistage du risque de développer une ectasie, le kératocône et notamment les effets du *cross-linking* cornéen [13]. Le couplage de données biomécaniques aux données tomographiques permet d'améliorer la sensibilité des mesures et notamment de dépistage des cornées à risque (**fig. 7**).

L'intégration de données supplémentaires aberrométriques, biométriques, OCT par analyse segmentée des couches épithéliales et de Bowman, ainsi qu'à plus long terme une analyse multimodale incluant, en plus de ces données biomécaniques et d'imagerie, des données issues de la biologie moléculaire ou de la génétique sont envisageables à plus long ou moyen terme avec une aide de l'intelligence artificielle pour intégrer un grand nombre de variables à analyser [13].

4. Greffes

Une étude comparant 362 greffes lamellaires antérieures profondes à 307 greffes

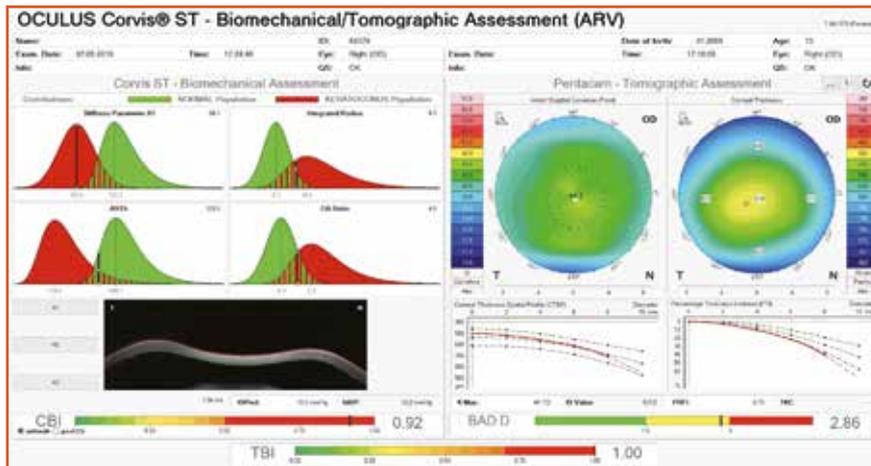


Fig. 7 : Analyse d'une cornée "suspecte" sur l'indice tomographique Scheimpflug (Pentacam) BAD-D (Belin Ambrosio display), corrélé à l'indice biomécanique CBI (Corvis biomechanical index), avec un indice couplé TBI (tomographic biomechanical index) anormal (d'après Esporcatte et al. [13]).

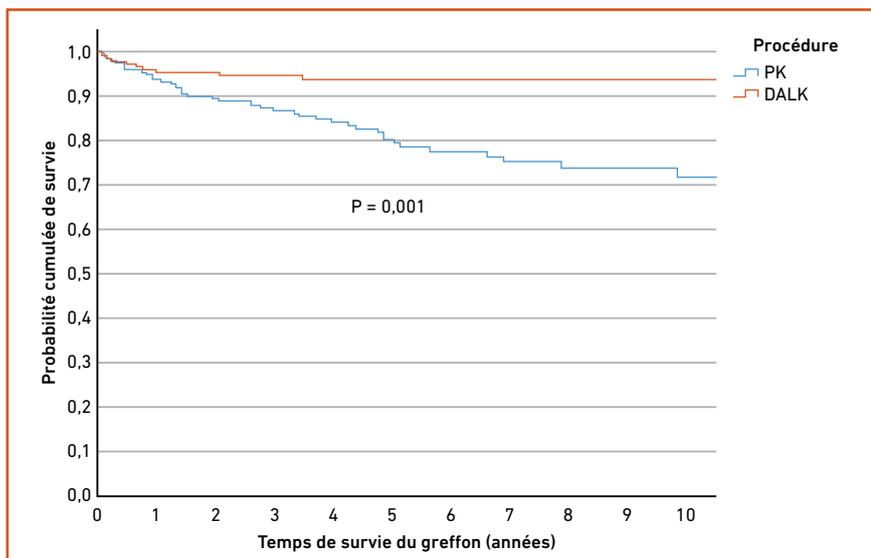


Fig. 8 : Probabilité de survie de greffes de cornée lamellaires antérieures profondes de 95,8 % à 1 an, 93,9 % à 5 ans et 93,9 % à 10 ans contre respectivement 94,4, 80,4 et 72 % après greffes transfixiantes (d'après Arundhati et al. [14]). DALK : kératoplastie antérieure lamellaire ; PK : kératoplastie pénétrante.

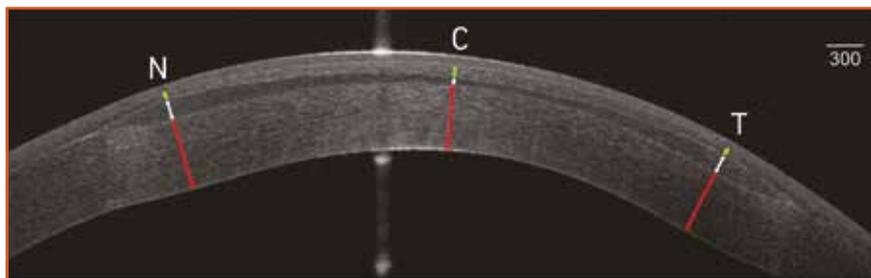


Fig. 9 : Coupe OCT d'une cornée après insertion dans une poche stromale d'un lenticule cornéen en ménisque négatif (SLAK pour stromal lenticule addition keratoplasty), plus fin au centre (C) qu'en périphérie nasale (N) et temporale (T, d'après Nubile et al. [16]).

transfixiantes, avec un recul de 10 ans, confirme la supériorité des greffes lamellaires dans les atteintes cornéennes qui épargnent l'endothélium, dont le kératocône [14]. Le taux de survie du greffon à 10 ans était de 93,9 contre 72 % (fig. 8) avec, en faveur des greffes lamellaires : 11,6 % de glaucome contre 29,3 %, 1,7 % de rejet de greffe contre 7,8 % et 1,9 % d'échec de greffe non immunologique contre 7,8 % [14].

Bien que les greffes lamellaires antérieures profondes donnent d'excellents résultats dans le kératocône, des alternatives conservatrices additives de lentilles cornéens sont à l'étude. Ces techniques ont pour objectif d'épaissir et remodeler le stroma du kératocône par l'adjonction, dans une poche stromale préparée par laser femtoseconde, de tissu cornéen prélevé sur des lentilles de Smile [15] ou de greffons cornéens [16]. Ces lentilles sont travaillées sous forme circulaire [15] ou de ménisques négatifs (fig. 9) [16] pour "mimer l'effet des anneaux intracornéens" avec un aplatissement central, un épaissement périphérique et un remodelage épithélial.

Intelligence artificielle et cornée

L'intelligence artificielle infiltre tous les domaines de l'ophtalmologie. La cornée ne fait pas exception en raison de l'imagerie cornéenne polymorphe (photographies, topo-/tomographies, OCT, microscopie confocale, microscopie spéculaire) et du grand nombre de données générées. Les domaines d'application sont multiples [17] : détection/dépistage de kératocône, aide à la décision thérapeutique (amélioration des nomogrammes d'implantation d'anneaux intracornéens par exemple), risque de survenue d'ectasie après chirurgie réfractive, amélioration postopératoire des nomogrammes de traitement, aide au diagnostic des kératites infectieuses bactériennes ou fongiques, aide à la décision thérapeutique dans la prise en charge

L'Année ophtalmologique

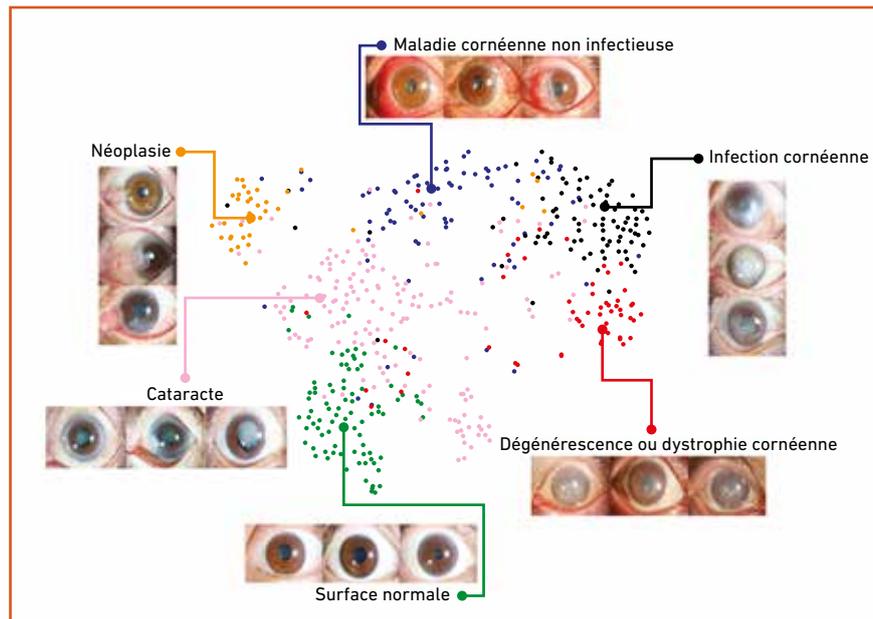


Fig. 10 : Algorithme de classification de photographies de la surface oculaire dans des groupes nosologiques, dans une optique possible de dépistage de masse (d'après Gu *et al.* [18]).

des décollements descémétiques après greffe endothéliale DMEK, dépistage et surveillance évolutive des dystrophies stromales et endothéliales.

Il en ressort le plus souvent des aides au diagnostic ou à la prise de décision thérapeutique ou des améliorations de traitement, mais également des possibilités de dépistage “plus généralistes” avec, sous-tendue, la possibilité de déléguer un dépistage d’atteintes de la surface cornéenne à partir de photographies permettant de les “classer” dans la normalité ou la pathologie et de définir des sous-groupes : ptérygions, néoplasies, infections cornéennes, dégénérescences ou dystrophies [18]. La finalité pourrait être de dépister puis d’orienter vers un spécialiste en cas d’anomalies détectées (fig. 10) [18]. Cette perspective pourrait s’intégrer dans une première ligne d’un dépistage automatisé intégrant la surface oculaire pour adressage ou pas au spécialiste.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.

2. AUKSORIUS E, BORYCKI D, STREMPLEWSKI P *et al.* In vivo imaging of the human cornea with high-speed and high-resolution Fourier-domain full-field optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*, 2020;11:2849-2865.
 3. MAZLIN V, XIAO P, SCHOLLER J *et al.* Real-time non-contact cellular imaging and angiography of human cornea and limbus with common-path full-field/SD OCT. *Nat Commun*, 2020;11:1868.
 4. VASILIAUSKAITĖ I, OELLERICH S, HAM L *et al.* Descemet membrane endothelial keratoplasty: ten-year graft survival and clinical outcomes. *Am J Ophthalmol*, 2020;217:114-120.
 5. OELLERICH S, HAM L, FRANK LE *et al.* Parameters associated with endothelial cell density variability after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*, 2020;211:22-30.
 6. MAIER P, REINHARD T. Phototherapeutic keratectomy for anterior stromal fibrosis following DMEK. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;19:100849.
 7. DUNKER SL, DICKMAN MM, WISSE RPL *et al.* Descemet membrane endothelial keratoplasty versus ultrathin Descemet stripping automated endothelial keratoplasty: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Ophthalmology*, 2020;127:1152-1159.

8. TOURABALY M, CHETRIT Y, PROVOST J *et al.* Influence of graft thickness and regularity on vision recovery after endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol*, 2020;104:1317-1323.
 9. BLITZER AL, COLBY KA. Update on the surgical management of Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Ophthalmol Ther*, 2020;9:757-765.
 10. SIE NM, YAM GH, SOH YQ *et al.* Regenerative capacity of the corneal transition zone for endothelial cell therapy. *Stem Cell Res Ther*, 2020;11:523.
 11. LAPEYRE G, FOURNIE P, VERNET R *et al.* Keratoconus prevalence in families: a French study. *Cornea*, 2020;39:1473-1479.
 12. MATTHYS A, CASSAGNE M, GALIACY SD *et al.* Transepithelial corneal cross-linking with supplemental oxygen in keratoconus: 1-year clinical results. *J Refract Surg*, 2021;37:42-48.
 13. ESPORCATE LPG, SALOMÃO MQ, LOPES BT *et al.* Biomechanical diagnostics of the cornea. *Eye Vis*, 2020;7:9.
 14. ARUNDHATI A, CHEW MC, LIM L *et al.* Comparative study of long-term graft survival between penetrating keratoplasty and deep anterior lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol*, 2020;224:207-216.
 15. DOROODGAR F, JABBARVAND M, NIAZI S *et al.* Customized stromal lenticule implantation for keratoconus. *J Refract Surg*, 2020;36:786-794.
 16. NUBILE M, SALGARI N, MEHTA JS *et al.* Epithelial and stromal remodelling following femtosecond laser-assisted stromal lenticule addition keratoplasty (SLAK) for keratoconus. *Sci Rep*, 2021; 11:2293.
 17. TING DSJ, FOO VH, YANG LWY *et al.* Artificial intelligence for anterior segment diseases: Emerging applications in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*, 2021;105:158-168.
 18. GU H, GUO Y, GU L *et al.* Deep learning for identifying corneal diseases from ocular surface slit-lamp photographs. *Sci Rep*, 2020;10:17851.

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 la myopie évolutive de l'enfant ?



A. SAUER
Service d'Ophtalmologie,
CHU de STRASBOURG.

■ Prévalence de la myopie

La myopie s'installe soit dans la petite enfance, soit à l'adolescence et progresse régulièrement (de 0,5 à 1 dioptrie par an) pour se stabiliser vers l'âge de 25 ans [1]. Le degré final de myopie est d'autant plus fort que le déclenchement est précoce. Ainsi, les myopies déclenchées dans l'enfance ont un fort potentiel d'évolution vers la myopie forte et son contingent de complications. Un des enjeux actuels du dépistage visuel est ainsi la mise en évidence précoce de la myopie. Par ailleurs, la prévalence de la myopie connaît une nette augmentation partout dans le monde.

Les études épidémiologiques les plus anciennes ont été réalisées en Asie de l'Est, la prévalence de la myopie à l'âge de 20 ans était ainsi aux alentours de 20 % à Taïwan, à Singapour ou en Corée du Sud dans les années 1950 et

atteignait 80 % en 2010. La prévalence globale (tous âges confondus) de la myopie en 2010 était de 30 % en Europe de l'Ouest, de 35 % en Amérique du Nord et de 50 % en Asie. En tenant compte de l'âge des patients, une étude européenne récente a mis en évidence, en 2015, une prévalence de la myopie de 46 % pour la tranche des 25-29 ans contre 15 % chez les 70-74 ans [2]. L'augmentation de la prévalence dans les populations jeunes et le vieillissement de cette même population conduit au remplacement des sujets "normaux" emmétropes initialement majoritaires par des sujets myopes. En suivant ces modèles, la prévalence attendue de la myopie en 2050 serait ainsi de 55 % en Europe de l'Ouest, 60 % en Amérique du Nord et 65 % en Asie, soit une estimation d'environ 5 milliards de myopes en 2050 [3].

L'augmentation de prévalence de la myopie est aussi associée à une augmentation moyenne de son degré de gravité : on dénombre de plus en plus de myopes atteints de myopies de plus en plus sévères. Ainsi, la prévalence de la myopie forte (supérieure ou égale à -6 dioptries) est de 7 % chez les 25-29 ans contre 1 à 2 % chez les 70-74 ans [2]. Les pathologies liées à la myopie forte (essentiellement le décollement de rétine et les néovaisseaux du myope fort) peuvent représenter près de 40 % de la pathologie chirurgicale d'un service de rétine spécialisé, ce qui implique davantage de ressources médicales. Cette évolution va conduire à la prise en charge de plus de myopes, avec des atteintes plus sévères. Par exemple à Singapour, qui compte 5 millions d'habitants, le coût annuel des complications de la myopie est de l'ordre de 750 millions de dollars [4].

Au total, la prévalence de la myopie augmente de manière très importante au cours des dernières années. Il s'y ajoute une augmentation remarquable de la prévalence de la myopie forte, associée à de nombreuses complications. La prise en charge de la myopie (corrections optiques) et de ses complications constitue ainsi un enjeu majeur de santé publique. De plus, tous les moyens susceptibles de freiner l'évolution de la myopie (donc de limiter la prévalence des myopies fortes) doivent être développés pour en limiter les conséquences.

■ Influence de la génétique

La physiopathologie de l'augmentation de la prévalence de la myopie reste actuellement très discutée. L'hypothèse génétique a été avancée initialement pour expliquer l'augmentation du risque de myopie devant les antécédents familiaux de myopie et la forte prévalence en Asie de l'Est par rapport aux populations européennes ou nord-américaines. Le risque relatif de devenir myope est de 1,98 avec un parent myope et de 2,98 avec les deux parents myopes [5]. Kempen *et al.* ont mis en évidence une forte disparité de prévalence de la myopie en fonction de l'origine ethnique de patients nés en Amérique du Nord : 37 % chez les Asiatiques, 31 % chez les Caucasiens, 21 % chez les Hispaniques et 12 % chez les Afro-Américains [6].

Ces constats ont orienté la recherche vers des mutations prédisposant à la myopie. Les premières études se sont intéressées aux mutations associées aux myopies extrêmes. Ainsi, quelques gènes impliqués dans la production de protéine

I L'Année ophtalmologique

de structure ont été mis en évidence. Dans une méta-analyse récente regroupant les analyses complètes de génome, 24 *loci* prédisposant à un risque relatif augmenté de myopie ont été identifiés à partir de 37 382 patients européens et 8 376 patients asiatiques. 8 de ces *loci* sont partagés entre les Européens et les Asiatiques [7]. Aucune corrélation entre le degré de myopie et certains *loci* n'a pu être mise en évidence.

L'absence de relation claire entre le génotype et le phénotype fait relativiser la part génétique dans la physiopathologie de la myopie. Le rôle joué par l'environnement paraît ainsi prépondérant.

■ Influence de l'environnement

L'augmentation de la prévalence et du degré de gravité de la myopie serait en grande partie due à un changement des activités au cours des dernières décennies : réduction des activités physiques en extérieur, augmentation du travail de près, urbanisation... Certaines études ont souligné l'importance des modifications de mode de vie en comparant des populations sur 3 générations : la première vivant à Singapour, et la deuxième et la troisième ayant émigré aux États-Unis. La prévalence de la myopie est ainsi plus importante dans la troisième puis la deuxième par rapport à la première génération. Les différences principales entre les générations résident dans le caractère urbain et le degré d'études supérieur des populations émigrées [8]. Tenant compte du fait que les changements environnementaux pourraient être les principaux éléments en cause dans l'augmentation de la prévalence de la myopie, de nombreuses études ont été publiées ces dernières années afin de mettre en évidence les facteurs influençant l'évolution de la myopie.

L'exposition à la lumière (accentuée par la pratique du sport en extérieur) est un facteur de freination de la myopie. Il est intéressant de noter que le risque

de développer une myopie devient identique chez les enfants pratiquant une activité sportive en extérieur plus de 14 heures par semaine quels que soient les antécédents familiaux (0, 1 ou 2 parents myopes). D'autres études ont montré qu'une exposition à la lumière supérieure à 2 heures par jour diminue le risque d'évolution myopique par 3 et que la myopie évolue moins vite durant les périodes ensoleillées (0,14 dioptrie d'avril à septembre contre 0,35 dioptrie d'octobre à mars). De même, des études réalisées en Asie montre une augmentation de l'incidence de la myopie chez les enfants obligés de rester en classe pour les périodes de récréation et, à l'inverse, une diminution de l'incidence de la myopie chez les enfants bénéficiant d'une période de récréation en extérieur d'au moins 40 minutes par jour. Ces résultats ont été confirmés dans plusieurs méta-analyses récentes.

Les hypothèses physiopathologiques soulignent le rôle potentiel de la dopamine [9]. Les études chez l'animal ont ainsi mis en évidence une aggravation de la myopie chez des poulets exposés à des faibles luminosités (500 *versus* 15 000 lux), ainsi qu'une aggravation de la myopie en cas d'injection intravitréenne d'un antagoniste dopaminergique, la spipérone.

Le travail de près serait un autre facteur important de progression de la myopie. Il serait dû au défocus hypermétrope en périphérie de la rétine induit par la myopie forte. La déformation du globe oculaire étant essentiellement antéro-postérieure (ovalisation du globe oculaire), la projection des images est imparfaite. La partie centrale d'une image est ainsi projetée sur la rétine, tandis que la partie périphérique de cette image est projetée en arrière de la rétine, induisant un flou visuel de la bordure des objets et un effort constant d'accommodation pour rendre le globe moins ovale. Ce phénomène serait exacerbé en vision de près où l'accommodation est constamment sollicitée [10, 11]. Il

est aussi démontré que la prévalence de la myopie et le degré de sévérité de la myopie sont corrélés au niveau d'études : plus le niveau d'études est élevé, plus la myopie augmente [12].

Les études récentes relèvent en parallèle une augmentation de l'usage des tablettes et smartphones avec diverses répercussions neuropsychologiques. Même si les écrans sollicitent particulièrement la vision de près, aucune étude à ce jour n'a pu mettre en évidence un lien avec l'augmentation de prévalence de la myopie.

Le rôle respectif de chaque facteur (lumière, travail de près, niveau d'études) est complexe à établir du fait de leur étroite corrélation.

■ Méthodes de freination

Au-delà de ces éléments d'environnement, sur lesquels le praticien peut uniquement apporter des aménagements, des tentatives de freination mécanique ou pharmacologique de la myopie ont été entreprises.

1. Méthodes optiques

Les méthodes optiques ont des résultats controversés. Reprenant l'hypothèse du défocus hypermétrope, divers procédés optiques visant à limiter l'accommodation en vision de près des myopes ont été mis en place. L'intérêt d'une sous-correction myopique est nul ou très faible dans la littérature actuelle [13, 14]. La prescription de verres bifocaux ou progressifs montre des résultats variables. L'efficacité maximale est une limitation de 0,25 dioptrie de l'évolution myopique sur un an avec des verres bifocaux et un prisme incorporé [15]. Côté lunettes, l'avenir de la freination est peut-être dans la technologie DIMS (*Defocus Incorporated Multiple Segments*). Les études récentes semblent en effet montrer une freination marquée [16, 17].

La prescription de lentilles monofocales souples ou rigides ne ralentit pas l'évolution à long terme de la myopie. En revanche, la prescription de lentilles de contact bifocales ou multifocales montre des résultats intéressants à la fois sur la progression de la myopie et sur l'augmentation de la longueur axiale [18], probablement par la correction du défaut hypermétrope.

Une autre technique de contactologie, l'orthokératologie, qui vise à aplatir la cornée par un port nocturne de lentilles, semble montrer des résultats prometteurs. La freination de la myopie est effective, mais l'effet rebond reste relativement marqué. De plus, l'adaptation nécessite une certaine expertise eu égard au risque infectieux dans la population pédiatrique [19, 20].

2. Méthodes pharmacologiques

À côté de ces techniques optiques, des interventions pharmacologiques ont été proposées. Les premiers essais avec le timolol ou d'autres hypotonisants ont été un échec. Les études récentes mettent en évidence un intérêt tout particulier pour l'atropine en collyre instillée de manière quotidienne sur une durée prolongée.

Concernant l'atropine comme traitement freinateur de la myopie, 18 études avec un niveau de preuve de 1 à 3, incluant notamment les études ATOM 1 et 2, sont recensées à partir d'une recherche dans les bases de données PubMed ou Cochrane Library. Dans une méta-analyse récente, Huang *et al.* ont mis en évidence l'efficacité de l'atropine à 1, 0,5 ou 0,01 % et de la pirenzépine sur la freination de la myopie en équivalent sphérique [21]. Dans une autre méta-analyse à partir de 19 articles publiés sur l'utilisation de l'atropine pour freiner la myopie, Gong *et al.* ont mis en évidence une efficacité pondérée à l'absence de traitement de 0,50 dioptrie par an (IC 95 % : 0,24-0,76) pour l'atropine à 0,01 %, 0,57 dioptrie par an (IC 95 % : 0,43-0,71) pour l'atropine à 0,1 % et

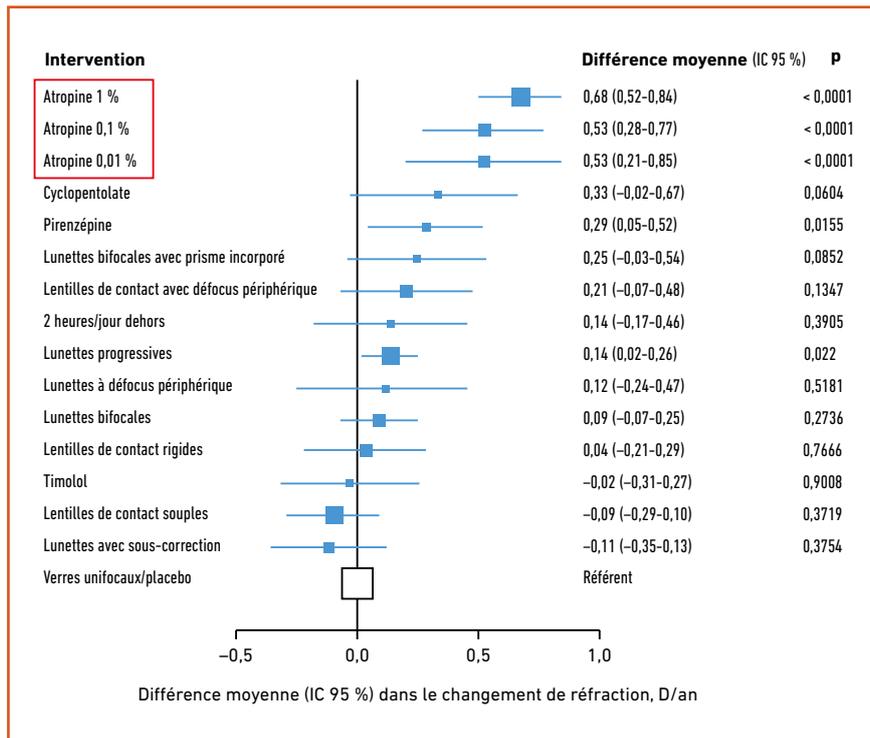


Fig. 1 : Modalités de freination de la myopie : méta-analyse (d'après [21]).

0,62 dioptrie par an (IC 95 % : 0,45-0,79) pour l'atropine à 0,5 ou 1 %. Les hautes doses d'atropine sont associées à davantage d'effets indésirables que les dosages à 0,01 ou 0,1 % [22].

Ainsi, l'efficacité de l'atropine pour freiner la myopie est bien établie. En revanche, le meilleur dosage reste à trouver. Les études actuelles comparent les dosages à 0,01, 0,02 et 0,05 % et cherchent à déterminer le meilleur protocole [23, 24].

La **figure 1** présente les différentes méthodes de freination comparées dans une méta-analyse.

Conclusion

Le contrôle de la myopie évolutive est devenu un élément majeur des consultations de pédiatrie. Les solutions sont aujourd'hui nombreuses. Les mesures préventives doivent toujours être rappé-

lées : exposition à la lumière, limitation des activités en vision de près. Les solutions de freination doivent ensuite être envisagées selon l'évolutivité de la myopie. Les possibilités sont nombreuses et très évolutives, de la prescription de lentilles (multifocalité ou orthokératologie) aux solutions pharmacologiques (atropine) en passant par les lunettes DIMS. Mieux, ces solutions peuvent aujourd'hui être associées.

BIBLIOGRAPHIE

1. COMET-Group. Myopia stabilization and associated factors among participants in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:7871-7884.
2. WILLIAMS KM, VERHOEVEN VJ, CUMBERLAND P *et al.* Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E(3)) Consortium. *Eur J Epidemiol*, 2015;30:305-315.
3. HOLDEN BA, FRICKE TR, WILSON DA *et al.* Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000

I L'Année ophtalmologique

- through 2050. *Ophthalmology*, 2016; 123:1036-1042.
4. ZHENG YF, PAN CW, CHAY J *et al.* The economic cost of myopia in adults aged over 40 years in Singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:7532-7537.
 5. MCKNIGHT CM, SHERWIN JC, YAZAR S *et al.* Myopia in young adults is inversely related to an objective marker of ocular sun exposure: the Western Australian Raine cohort study. *Am J Ophthalmol*, 2014;158:1079-1085.
 6. KEMPEN JH, MITCHELL P, LEE KE *et al.* The prevalence of refractive errors among adults in the United States, Western Europe, and Australia. *Arch Ophthalmol*, 2004;122:495-505.
 7. VERHOEVEN VJ, HYSI PG, WOJCIECHOWSKI R *et al.* Genome-wide meta-analyses of multiancestry cohorts identify multiple new susceptibility loci for refractive error and myopia. *Nat Genet*, 2013; 45:314-318.
 8. PAN CW, ZHENG YF, WONG TY *et al.* Variation in prevalence of myopia between generations of migrant indians living in Singapore. *Am J Ophthalmol*, 2012;154:376-381.e1.
 9. XIONG S, SANKARIDURG P, NADUVILATH T *et al.* Time spent in outdoor activities in relation to myopia prevention and control: a meta-analysis and systematic review. *Acta Ophthalmol*, 2017;95: 551-566.
 10. BENAVENTE-PEREZ A, NOUR A, TROILO D. Axial eye growth and refractive error development can be modified by exposing the peripheral retina to relative myopic or hyperopic defocus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;55:6765-6773.
 11. BERNTSEN DA, MUTTI DO, ZADNIK K. The effect of bifocal add on accommodative lag in myopic children with high accommodative lag. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:6104-6110.
 12. MIRSHAHI A, PONTO KA, HOEHN R *et al.* Myopia and level of education: results from the Gutenberg Health Study. *Ophthalmology*, 2014;121:2047-2052.
 13. LI SY, LI SM, ZHOU YH *et al.* Effect of undercorrection on myopia progression in 12-year-old children. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015;253: 1363-1368.
 14. SUN YY, LI SM, LI SY *et al.* Effect of uncorrection versus full correction on myopia progression in 12-year-old children. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017;255:189-195.
 15. CHENG D, WOO GC, DROBE B *et al.* Effect of bifocal and prismatic bifocal spectacles on myopia progression in children: three-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132: 258-264.
 16. LAM CSY, TANG WC, TSE DY *et al.* Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomized clinical trial. *Br J Ophthalmol*, 2020;104:363-368.
 17. LI Y, FU Y, WANG K *et al.* Evaluating the myopia progression control efficacy of defocus incorporated multiple segments (DIMS) lenses and Apollo progressive addition spectacle lenses (PALs) in 6- to 12-year-old children: study protocol for a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *Trials*, 2020;21:279.
 18. KANG P, MCALINDEN C, WILDISOET CF. Effects of multifocal soft contact lenses used to slow myopia progression on quality of vision in young adults. *Acta Ophthalmol*, 2017;95:e43-e53.
 19. CHO P, TAN Q. Myopia and orthokeratology for myopia control. *Clin Exp Optom*, 2019;102:364-377.
 20. VILLA-COLLAR C, CARRACEDO G, CHEN Z *et al.* Overnight orthokeratology: technology, efficiency, safety, and myopia control. *J Ophthalmol*, 2019;2019: 2607429.
 21. HUANG J, WEN D, WANG Q *et al.* Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children: a network meta-analysis. *Ophthalmology*, 2016; 123:697-708.
 22. 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.
 23. BRENNAN NA, TOUBOUTI YM, CHENG X *et al.* Efficacy in myopia control. *Prog Retin Eye Res*, 2020;100923.
 24. ZHAO C, CAI C, DING Q *et al.* Efficacy and safety of atropine to control myopia progression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*, 2020;20:478.

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 oculoplastie ?



A. MARTEL

Service d'ophtalmologie, Hôpital Pasteur 2, CHU de NICE.

Bonne nouvelle : la COVID n'a pas contaminé l'oculoplastie ! Bien au contraire, cette année 2020 a été marquée par un grand dynamisme. Peu de nouvelles technologies mises en avant cette année, contrairement à l'année précédente. Le cru 2020 a plutôt été marqué par des articles cliniques dont certains ont abordé des sujets particulièrement controversés. Par exemple : faut-il préférer des implants couverts ou nus en cas d'énucléation ? La radiothérapie orbitaire est-elle vraiment efficace dans l'orbitopathie dysthyroïdienne ? Y a-t-il un quelconque rationnel à prescrire des pommades antibiotiques sur nos cicatrices en postopératoire ? Ganglion sentinelle : quel intérêt en oculoplastie ? L'examen extemporané est-il indispensable dans la prise en charge du carcinome basocellulaire ? Bonne lecture !

Énucléation : faut-il privilégier les implants nus ou couverts ?

En voilà un sujet hautement controversé ! Dans la pratique, en congrès, en diplôme interuniversitaire (DIU), chacun a son avis. D'un côté, les défenseurs des implants couverts avancent que le fait de recouvrir l'implant (par un treillis de Vicryl, de l'aponévrose temporale, de la sclère) permettrait de diminuer l'irritation du plan conjonctivo-ténonien et réduirait le taux d'exposition de l'implant. De l'autre, les défenseurs des implants nus avancent que la première cause d'exposition est la mauvaise vascularisation de l'implant, cette dernière étant ralentie lorsque l'implant est recouvert d'un matériau, quel qu'il soit (**fig. 1**). Recouvrir l'implant entraîne également un surcoût voire un allongement de la durée opératoire. Malgré la controverse, aucune étude randomisée comparant implants nus *versus* couverts n'a été conduite. À ce jour, la plus grande étude conduite avec des implants couverts (n = 802 patients, Yoon *et al.*, 2008) [1] et la plus grande étude conduite avec des implants nus (n = 234 patients, Ye *et al.*, 2016) [2] retrouvaient des taux d'exposition similaires, aux alentours de 2 %.

Une récente étude écossaise publiée dans la revue *Eye* rapporte les résultats

de 347 patients énucléés dont la cavité anophtalme a été reconstruite par des implants d'hydroxyapatite (HA) nus (non couverts) [3]. La technique chirurgicale était classique : énucléation, insertion la plus postérieure possible de l'implant d'HA nu, suture des 4 muscles oculomoteurs entre eux (*end to end*), fermeture de la Tenon, fermeture conjonctivale. Le suivi moyen était de 3,5 ans. Des implants de 22 et 20 mm de diamètre étaient positionnés chez 70 et 24,6 % des patients respectivement. Seuls 4 patients (1,2 %) ont présenté une exposition de l'implant.

Étonnement, en 2016, Lin *et al.* rapportaient un taux d'exposition de 24,7 % au long cours avec des implants d'HA nus [4]. Ce résultat (isolé dans la littérature) est loin des 1,2 % retrouvés dans cette étude écossaise. Cela peut s'expliquer par un *follow-up* plus long dans l'étude de Lin *et al.* Mais, en réalité, au-delà du type d'implant utilisé (matériau, implant couvert ou nu), c'est la technique chirurgicale qui est le facteur déterminant le plus important. 3 points apparaissent capitaux dans la prévention de l'exposition et sont soulignés dans l'article :

– insertion de l'implant la plus postérieure possible dans l'orbite ;



Fig. 1A : Implant de Medpor "nu". **B :** implant d'hydroxyapatite recouvert de sclère autologue (éviscération sur table). **C :** implant d'alumine recouvert d'un treillis de Vicryl.

I L'Année ophtalmologique

– suture *end to end* (à privilégier par rapport à la suture orthotopique);
– fermeture en 3 plans (muscles, Tenon, conjonctive).

Cet article mettra-t-il fin à la controverse, à cette époque où l'essai randomisé est roi ? Rien n'est moins sûr.

Chirurgie palpébrale : pommade antibiotique ou pas ?

Récemment, 2 études avec de grands effectifs ont démontré l'inutilité des antibiotiques par voie orale en post-opératoire d'une chirurgie orbitaire. Ces études ont également souligné les effets secondaires des antibiotiques prophylactiques (effets secondaires digestifs ou hématologiques). Les antibiotiques oraux ne sont pas prescrits en post-opératoire d'une chirurgie palpébrale programmée. En revanche, de nombreux oculoplasticiens (jusqu'à 85 % des oculoplasticiens selon une étude questionnaire publiée en 2014) prescrivent des pommades antibiotiques à appliquer sur les cicatrices afin de prévenir une infection du site opératoire. Pourtant, aucune étude clinique ou microbiologique ne soutient cette attitude, d'autant que le taux d'infection en chirurgie palpébrale est connu pour être faible.

Une étude américaine randomisée, contrôlée, sans aveugle, publiée dans *Ophthalmology* a comparé 401 patients traités par pommade antibiotique (à base d'érythromycine, de bacitracine ou de polymyxine B) *versus* pommade sans antibiotique à raison de 4 applications/jour pendant 7 jours en postopératoire d'une chirurgie orbito-palpébrale programmée "propre" [5]. Les chirurgies réalisées comprenaient les chirurgies palpébrales (ptosis, ectropion, entropion, tumeurs), la dacryocystorhinotomie (DCR) externe et les orbitotomies par voie transcutanée. À noter que les patients avec chalazions ou sous antibiotiques oraux pendant la période d'étude étaient exclus. Tous les patients

bénéficiaient d'une désinfection préopératoire classique. Les patients fumeurs ou immunodéprimés étaient considérés à haut risque d'infection et étaient équitablement répartis entre les 2 groupes. 201 patients étaient inclus dans le groupe antibiotique et 187 dans le groupe sans antibiotique.

5 patients (2,7 %) ont présenté une infection du site opératoire dans le groupe sans antibiotique *versus* 0 (0 %) dans le groupe antibiotique ($p = 0,025$). L'infection était constatée entre le 3^e et le 12^e jour postopératoire. L'infection était traitée par antibiotiques locaux ou généraux avec des suites simples dans tous les cas. Une désunion cicatricielle était constatée chez 2,7 et 3,5 % des patients des groupes sans et avec antibiotique, respectivement ($p = 1,00$). La principale limitation de cette étude est son manque de données microbiologiques (développement de résistances dans le groupe antibiotique?).

Cette étude rentre en contradiction avec plusieurs méta-analyses réalisées en dermatologie. Sans pour autant recommander la prescription de pommades antibiotiques, elle pose pour la première fois les bases de leur justification.

Orbitopathie dysthyroïdienne et radiothérapie orbitaire : où en est-on, 20 ans après ?

La radiothérapie externe (20 Gy) est utilisée dans l'orbitopathie dysthyroïdienne (ODT) active depuis près d'un siècle. Le rôle supposé de la radiothérapie est son effet anti-inflammatoire, parfois retardé. De nombreuses études se sont intéressées à l'efficacité de la radiothérapie dans les ODT actives, c'est-à-dire avec un score d'activité clinique (CAS) ≥ 3 . En 2020, la revue *Ophthalmology* a republié un article de la Mayo Clinic à Rochester (États-Unis) sorti initialement en 2001 [6]. À cette époque, l'article avait jeté un pavé dans la mare en démontrant que la radiothérapie n'avait aucun inté-

rêt dans l'ODT. Pour rappel, cet article avait inclus 42 patients présentant une ODT active et plusieurs autres symptômes (diplopie, exophtalmie, rétraction palpébrale). Le protocole prévoyait une radiothérapie (20 Gy) sur la première orbite et une fausse radiothérapie (*sham*) sur l'autre orbite. 6 mois après, le traitement était inversé. L'intérêt de cette étude était de disposer d'une orbite traitée et de l'autre non traitée. Cela permettait de prendre en compte l'effet de l'évolution naturelle de l'ODT. À l'issue de l'étude, aucune amélioration clinique n'était constatée en termes de réduction du score d'activité clinique, de la diplopie et de la rétraction palpébrale. Les auteurs notaient une légère amélioration scanographique de l'exophtalmie et du volume musculaire dans les orbites traitées par radiothérapie, sans traduction clinique. Aucun effet secondaire en rapport avec la radiothérapie n'était retrouvé.

20 ans plus tard, le débat n'est toujours pas clos. Entre temps, d'autres études ont retrouvé des résultats favorables avec la radiothérapie, notamment sur la diplopie. Notons qu'une récente méta-analyse publiée dans le *British Journal of Ophthalmology* concluait que le traitement le plus efficace était la radiothérapie orbitaire couplée aux bolus de corticoïdes (loin devant le teprotumumab, nouvel antagoniste du récepteur de l'IGF1) [7].

Les plus suspicieux d'entre nous s'étonneront de ce *reprint* d'une étude publiée il y a 20 ans "démontant" la radiothérapie l'année même où le teprotumumab démontre son efficacité dans la prestigieuse revue *The New England Journal of Medicine* [8] (étude financièrement soutenue par le laboratoire pharmaceutique Horizon therapeutics) et obtient son autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis (le 21 janvier 2020). Il est à noter que le prix d'une injection de teprotumumab est d'environ 15 000 \$ et que le protocole recommandé est de 8 injections au total.

Ganglion sentinelle : y a-t-il un intérêt en oculoplastie ?

La technique du ganglion sentinelle (GS) a été introduite en 1992. Elle consiste à injecter un traceur radioactif ± couplé à un colorant autour de la tumeur puis à repérer les premiers relais ganglionnaires à l'aide d'une caméra gamma en peropérateur. En oculoplastie, le Cancer Centre de Houston a été le premier en 2001 à étudier son intérêt dans les tumeurs conjonctivo-palpébrales. L'intérêt du GS est cependant controversé.

L'Académie américaine d'ophtalmologie (AAO) a diligenté une revue de la littérature visant à établir l'utilité ou pas du GS dans les tumeurs conjonctivo-palpébrales [9]. Cette revue a inclus 27 études et environ 200 patients. Les principales conclusions sont les suivantes :

>>> Aucune conclusion ne peut être tirée ! En effet, les 27 études étaient de faible qualité d'un point de vue méthodologique (séries de patients rétrospectives). Cependant, quelques informations importantes sont à retenir.

>>> La localisation du GS est imprédictible. On apprend souvent que la paupière supérieure et le tiers latéral de la paupière inférieure se drainent vers les ganglions parotidiens ou pré-auriculaires. Les études sur le GS ont démontré que cela était finalement rarement le cas, rendant imprévisible la localisation du GS. Cela souligne l'intérêt de pratiquer la technique du GS avec un collègue ORL car les drainages cervicaux premiers sont possibles.

>>> La technique du GS fonctionne bien. La plupart des équipes utilisaient le même traceur : le technétium 99m (Tc99m). Ce marqueur radioactif était très efficace puisqu'un GS était retrouvé chez plus de 95 % des patients. Ce taux élevé peut être expliqué par le fait que la plupart des équipes pratiquaient une lymphoscintigraphie préopératoire afin

de mieux visualiser le GS. Cela rajoute une contrainte organisationnelle.

>>> Généralement, entre 1 et 5 GS étaient retrouvés par patient.

>>> Le taux de positivité du GS était de 15 % environ, toutes tumeurs confondues. Logiquement, ce taux était plus important dans les tumeurs très lymphophiles (25 % de positivité dans le carcinome épidermoïde et 50 % de positivité dans le Merkel).

>>> Le taux de faux négatif (GS négatif mais examen clinique ou d'imagerie positif) était de 4,6 %.

>>> Certaines équipes utilisaient aussi un colorant bleu couplé au Tc99m. Ce colorant peut provoquer des colorations conjonctivales chez près d'un tiers des patients. Cette coloration pouvait rester visible jusqu'à 1 an après l'intervention. L'utilisation du colorant bleu apparaît inutile.

>>> Les effets secondaires étaient rares. Quelques cas de paralysie faciale, tous transitoires, étaient à noter.

En résumé, la technique du GS en oculoplastie n'a toujours pas fait la preuve de son efficacité. Elle pourrait s'avérer utile dans la prise en charge de tumeurs particulièrement lymphophiles (mélanome avec indice de Breslow élevé, carcinome épidermoïde, Merkel).

Exentération orbitaire en France : état des lieux

Le carcinome basocellulaire (CBC) palpébral est la première cause d'exentération orbitaire. En 2013, le vismodégib, un inhibiteur de SMO surexprimé dans le CBC, a reçu l'AMM en France. Plusieurs études ont démontré l'efficacité du vismodégib dans les volumineux CBC péri-oculaires, permettant de surseoir à une chirurgie d'exentération. Une étude publiée en 2018 par le Cancer

Center de Houston a même retrouvé une diminution statistiquement significative du nombre d'exentération orbitaire pour CBC localement avancé dans le centre depuis l'autorisation du vismodégib [10].

Dans une étude publiée dans *Ophthalmic Epidemiology*, notre équipe s'est intéressée à l'incidence de la chirurgie d'exentération orbitaire en France sur une période de 10 ans (2006 à 2017) [11]. 1 057 patients ont été inclus. En moyenne, 88 (63-117) exentérations sont réalisées en France annuellement. Le pic d'incidence se situe entre 75 et 79 ans. 92 % des indications étaient tumorales. Sur la période d'étude, aucune diminution statistique du nombre d'exentération n'était retrouvée. En ne retenant que les patients opérés pour cancer palpébral envahissant l'orbite et en dichotomisant ces patients en 2 groupes (patients opérés avant l'autorisation du vismodégib en France en 2013 *versus* patients opérés après 2013), aucune différence en termes de nombre d'exentération réalisée n'était constatée ($p = 0,686$).

Même si aucune conclusion ne peut vraiment être tirée (prescription de vismodégib non connue dans cette étude), l'autorisation du vismodégib en France ne semble pas avoir fondamentalement changé le nombre annuel d'exentération orbitaire en France. Cela peut indiquer que soit le CBC est une indication assez rare d'exentération en France (dépistage précoce ?), soit l'utilisation des thérapies ciblées anti-SMO ne s'est pas encore démocratisée, soulignant l'intérêt de discuter de chaque cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Orbitopathie dysthyroïdienne : quoi de neuf au niveau épidémiologique ?

Une récente étude publiée dans la revue britannique *Eye* rapportait les caractéristiques démographiques et cliniques de 3 620 patients chinois présentant une

I L'Année ophtalmologique

orbitopathie dysthyroïdienne sur une période de 10 ans [12]. L'intérêt de cette étude est son effectif impressionnant et son caractère monocentrique permettant de réduire les biais de mesure d'un centre à l'autre. 78 % des patients présentaient une orbitopathie bilatérale, le sexe ratio femme/homme était aux alentours de 2, le pic de survenue se situait entre 40 et 50 ans, 71 % des patients étaient en hyperthyroïdie biologique et 20 % étaient en euthyroïdie. L'orbitopathie survenait de manière différée (47 %) ou concomitante à l'hyperthyroïdie (39 %), mais pouvait être inaugurale dans 14 % des cas (entre 6 à 12 mois précédant le diagnostic de dysthyroïdie).

Parmi les patients traités par IRAtérapie (environ un tiers de l'effectif), 60 % des patients ont développé une orbitopathie dans les suites de ce traitement. Le *lid lag* (84 %), la rétraction palpébrale supérieure (70 %) et l'exophtalmie (68 %) étaient les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés. Un tiers des patients présentaient une diplopie et 11 % (407 patients) avaient une orbitopathie active (CAS \geq 3). La durée moyenne et médiane de la phase active était de 11 et 9 mois respectivement. Environ 3 % des patients présentaient des complications graves à type de neuropathie optique (1 %) et d'ulcère cornéen (2 %). L'imagerie orbitaire (si réalisée) retrouvait majoritairement une forme musculaire (63 %) avec des muscles droit inférieur, droit supérieur et droit médial atteints dans 80, 55 et 50 % des cas respectivement. Au niveau thérapeutique, 46 % des patients bénéficiaient d'injections locales de triamcinolone (pour la rétraction et/ou l'activité), 16 % de radiothérapie orbitaire, 1,3 % de bolus de corticoïdes et seulement 0,2 % d'une décompression orbitaire.

Les 2 principales limites de cette étude sont le manque de données concernant les diagnostics différentiels (maladie à IgG4...) qui pourraient constituer des biais de confusion et la population chinoise dont les caractéristiques sont

différentes d'une population caucasienne. Cependant, 4 informations marquantes peuvent être retenues :

>>> Statut thyroïdien : 20 % des patients étaient en euthyroïdie (ce qui est beaucoup plus que précédemment rapporté) et 14 % avaient une orbitopathie précédant la dysthyroïdie (généralement dans l'année précédente).

>>> Il est confirmé que le *lid lag* et la rétraction palpébrale supérieure sont les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés. Leur absence est atypique et doit faire évoquer des diagnostics différentiels.

>>> Les durées moyennes et médianes de la phase inflammatoire chez 407 patients étaient de 11 et 9 mois. Ces chiffres sont inférieurs aux 18 mois généralement avancés (courbe de Rundle), ce qui semble indiquer que le traitement de l'orbitopathie (par injections locales ou systémiques de corticoïdes) permet de réduire l'évolution naturelle de la maladie.

>>> Sur l'imagerie, le muscle droit supérieur était atteint dans 55 % des cas. Son épaissement pourrait donc être plus fréquent qu'on ne le croyait.

Orbitopathie inflammatoire et hypertonie intraoculaire : prostaglandines first ?

Les orbitopathies inflammatoires (dysthyroïdiennes ou pas) s'accompagnent volontiers d'une hypertonie intraoculaire en rapport avec une gêne au retour veineux. Les collyres à base de prostaglandines et leurs effets secondaires sont bien connus. Cependant, un effet secondaire est plus méconnu et sous-estimé : l'orbitopathie aux prostaglandines. Cet effet secondaire a été observé avec toutes les prostaglandines, mais plus particulièrement avec le bimatoprost. L'orbitopathie aux prostaglandines consiste en une lipoatrophie orbitaire conduisant à une énophtalmie,

un pseudo-ptosis et un creux sus-tarsal marqué. La physiopathologie sous-jacente est incertaine : des récepteurs aux prostaglandines F2 ont été retrouvés dans les tissus orbitaires. L'activation de ces récepteurs conduirait à une inhibition de l'adipogenèse. Or, l'adipogenèse est souvent au premier plan des orbitopathies inflammatoires, dont l'orbitopathie dysthyroïdienne.

Un *case report* publié dans l'*European Journal of Ophthalmology* rapporte le cas d'un patient présentant une orbitopathie inflammatoire idiopathique (biopsiée) unilatérale présentant une hypertonie intraoculaire [13]. Un traitement de fond par méthotrexate (résistance aux stéroïdes) a été introduit ainsi qu'une trithérapie locale hypotonisante (latanoprost, timolol, dorzolamide). À 3 mois, une réduction de l'exophtalmie en rapport avec une lipoatrophie attribuée au latanoprost était retrouvée. Évidemment, le rôle du traitement de fond est un biais de confusion majeur. Cependant, cette étude permet une réflexion plus globale sur le traitement hypotonisant à prescrire en première intention en cas d'orbitopathie inflammatoire. La lagophtalmie souvent retrouvée dans les orbitopathies inflammatoires nous fait généralement privilégier des collyres non conservés à base de bêtabloquants pour respecter au mieux la surface oculaire. Cet article ainsi que d'autres conduits dans l'orbitopathie dysthyroïdienne [14] nous incitent à utiliser plus volontiers les prostaglandines en cas d'hypertonie dans les orbitopathies inflammatoires.

Philosophie du "mini-invasif" en chirurgie orbitaire : vers l'ouverture de la boîte de Pandore ?

À l'image de la conférence invitée du Pr Rose (ophtalmologiste au Moorfields, Londres) lors de la dernière SFO, l'adage "*less pain, more gain*" semble désormais être au centre de la chirurgie orbitaire. Depuis 30 ans environ

ont émergé de nouvelles voies d'abord mini-invasives. La pratique de ces voies d'abord mini-invasives (transconjonctivale, transpalpébrale ou endonasale) aux dépens de voies d'abord plus traditionnelles (orbitotomie latérale avec dépose osseuse, voie haute neurochirurgicale) permet de diminuer la morbidité périopératoire et d'améliorer la rançon esthétique. Le développement de ces chirurgies mini-invasives a été facilité par l'essor technologique (endoscopes, neuronavigation).

Dans une étude publiée dans l'*American Journal of Ophthalmology*, une équipe cubaine rapportait son expérience avec la chirurgie mini-invasive chez 22 patients présentant des tumeurs orbitaires intraconiques. Dans deux tiers des cas, la lésion était un hémangiome caverneux. Les tumeurs étaient principalement de localisation interne. Un endoscope était utilisé pour tous les patients. Dans deux tiers des cas, les auteurs utilisaient une voie endonasale et, dans un tiers des cas, une voie transpalpébrale (aucune voie transconjonctivale réalisée). La tumeur était retirée en totalité dans 95 % des cas. La durée moyenne d'hospitalisation était de 2,6 jours. Aucune complication majeure n'était constatée. Le résultat esthétique était jugé bon pour tous les patients.

Cette étude confirme tout l'intérêt de la chirurgie mini-invasive orbitaire. Elle permet notamment de réduire la durée d'hospitalisation et son coût, tout en permettant une excellente rançon esthétique.

Pendant, seules les tumeurs bien encapsulées telles que l'hémangiome caverneux peuvent être retirées en bloc par chirurgie mini-invasive. Les chirurgies traditionnelles (orbitotomie latérale avec dépose osseuse, voie haute neurochirurgicale) conservent tout leur intérêt en cas de tumeur apicale et mal limitée/infiltrante (méningiome, métastases). Logiquement, le choix de la voie d'abord dépend de la localisation de la tumeur par rapport au nerf optique.

Alors, pourquoi parler de "boîte de Pandore" en introduction ? Tout simplement parce que tous les auteurs de cette étude cubaine sont neurochirurgiens ! La chirurgie de l'orbite est pratiquée par les ophtalmologistes, les ORL et les neurochirurgiens. Autrefois confinés aux chirurgies par voie haute pour la gestion des tumeurs apicales, les neurochirurgiens ont développé, *via* la chirurgie hypophysaire endoscopique, une véritable expertise en chirurgie endonasale. Mais pas seulement. De plus en plus de neurochirurgiens utilisent désormais l'orbitotomie latérale transpalpébrale endoscopique pour accéder à l'étage moyen du crâne (voie transphénoïdale). Comme souligné précédemment, la chirurgie mini-invasive orbitaire peut parfois nécessiter une instrumentation très spécifique : endoscope, instruments longs et coudés, pinces à biopsies, IBODE (infirmier[ère] de bloc opératoire) habillé(e) au bloc (rare en ophtalmologie !), voire neuronavigation. Par ailleurs, de plus en plus d'équipes ORL publient leur expérience en chirurgie endoscopique

endonasale dans la prise en charge des tumeurs intraconiques médiales.

Mais, dans cet article cubain, une autre voie d'abord n'a été ni décrite, ni réalisée : il s'agit de la voie d'abord transconjonctivale (avec ou sans dépose musculaire, **fig. 2**). À ce jour, seuls les ophtalmologistes peuvent proposer cette voie d'abord "encore plus mini-invasive" dans le monde du mini-invasif. Une récente étude publiée dans l'*European Journal of Ophthalmology* par une équipe d'ophtalmologistes égyptiens rapportait d'excellents résultats avec cette voie d'abord transconjonctivale sans dépose musculaire chez 61 patients présentant des tumeurs orbitaires intra- ou extraconiques bénignes ou malignes [15]. Le succès, défini comme l'exérèse complète d'une tumeur bénigne et comme la réalisation d'une biopsie pour les tumeurs malignes, était atteint dans 98 % des cas.

À l'heure actuelle, seule la voie d'abord transconjonctivale permet un accès "panoramique" à tous les quadrants orbitaires intraconiques (contrairement aux abord par voie endonasale ou voie haute neurochirurgicale), faisant de l'ophtalmologiste un acteur unique en chirurgie orbitaire. Rappelons que la réforme du 3^e cycle en France a conduit à l'élaboration de la formation spécialisée transversale (FST) mélangeant ophtalmologistes et ORL/maxillo-faciaux. Si le rôle central de l'oculoplasticien est indiscutable dans certains pays (notamment aux États-Unis), qu'en sera-t-il en France dans les années à venir ?

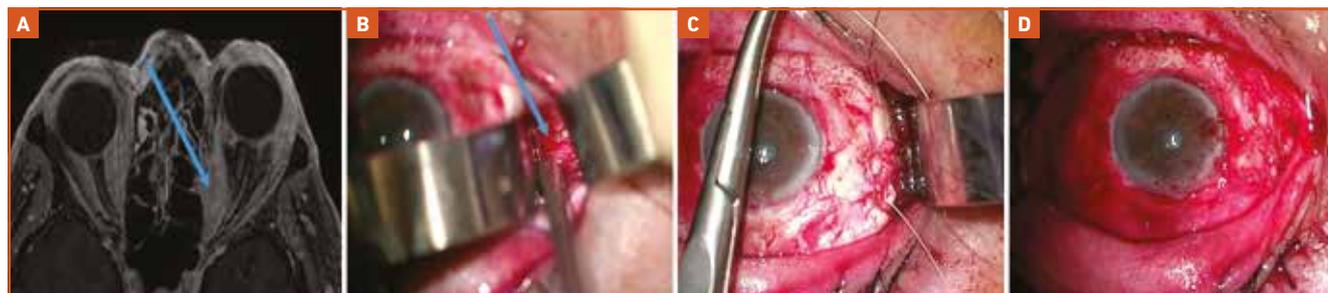


Fig. 2 : Biopsie orbitaire "mini-invasive". **A :** suspicion de tumeur développée aux dépens du muscle droit médial au niveau de l'orbite moyenne (flèche bleue). **B :** voie d'abord transconjonctivale avec dépose du muscle droit médial. Le muscle infiltré est repéré (flèche bleue). **C :** réinsertion du muscle droit médial. **D :** fermeture conjonctivale.

L'Année ophtalmologique

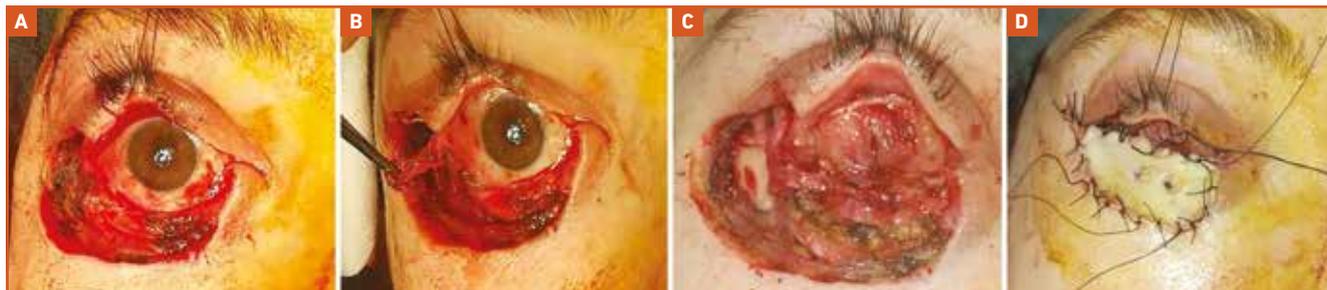


Fig. 3A : Défect palpébral inférieur total (100 %) avec extension dans le canthus externe. **B :** levée d'un lambeau périosté pour reconstruire le tiers externe de la lamelle postérieure. **C :** levée d'un lambeau tarso-conjonctival de paupière supérieure en paupière inférieure pour reconstruire la lamelle postérieure et apporter un soutien vasculaire. **D :** greffe de peau totale sus-claviculaire vascularisée par le lambeau tarso-conjonctival sous-jacent.

Greffe + greffe = nécrose. Dernier coup fatal ?

Il y a encore quelques années, il était incontestable que la reconstruction d'un défaut palpébral transfixiant devait être réalisée avec au moins un lambeau afin d'apporter la vascularisation de la greffe associée. Cependant, des études chez l'animal ont montré que 2 greffes pouvaient être associées ensemble sans risque accru de nécrose. Chez l'homme, plusieurs études ont remis en doute le support vasculaire apporté par le lambeau tarso-conjonctival (**fig. 3**). Toutes ces données supportaient la possibilité d'associer 2 greffes ensemble (greffe de lamelle postérieure + greffe de lamelle antérieure).

Une étude américaine publiée dans *OPRS* finit d'écorcher l'adage greffe + greffe = nécrose. Dans cette étude, les auteurs rapportent les résultats de l'association greffe de tarse + greffe de peau totale dans des déficits de paupière inférieure mesurant de 18 à 23 mm (déficits 1/2 à 2/3 de paupière) chez 4 patients [16]. À noter que 2 patients étaient polyvasculaires. Aucun cas de nécrose n'a été constaté. Les complications étaient assez classiques (1 cas de désunion, ectropion, légère rétraction palpébrale). On peut regretter que les auteurs n'aient pas précisé la provenance de la greffe de peau totale (paupière supérieure, rétro-auriculaire, sus-claviculaire ?). En effet, on peine à imaginer qu'une greffe de peau totale

trop épaisse (comme la greffe sus-claviculaire, **fig. 3**) s'intègre aussi facilement qu'une greffe de peau fine (greffe cutanée palpébrale).

Cette étude, de trop faible effectif, est encore insuffisante pour recommander l'association greffe + greffe. Cependant, elle permet la justification de ce type de reconstruction chez des patients monophthalmes rendant la levée d'un lambeau tarso-conjonctival handicapante et ayant un mauvais état cutané (lambeau musculocutané difficile à lever). Nul doute que d'autres études de plus grand effectif seront prochainement publiées.

Énucléation pour mélanome choroïdien + extension extra-sclérale = radiothérapie orbitaire ?

L'extension extra-sclérale (EES) concerne environ 6 % des mélanomes choroïdiens et constitue un facteur de mauvais

pronostic. En RCP, il est généralement recommandé de réaliser une radiothérapie orbitaire adjuvante (postopératoire) en cas d'EES postérieure constatée lors de l'énucléation (**fig. 4**). Le rationnel est de prévenir la survenue d'une récurrence locale orbitaire, palpébrale ou conjonctivale (**fig. 4**). Pourtant, cette indication ne repose sur aucune étude, ni robuste, ni récente ! Par ailleurs, la radiothérapie orbitaire est pourvoyeuse de complications (rétraction de cavité, inflammation chronique, douleurs, sécheresse).

Dans la revue *OPRS*, l'équipe londonienne du Moorfields a comparé rétrospectivement 2 groupes de patients opérés d'énucléation (primaire ou secondaire) et présentant une EES : ceux recevant un traitement adjuvant par radiothérapie orbitaire à 3 mois (50 Gy ; n = 22) *versus* ceux ne bénéficiant d'aucun traitement adjuvant (n = 29) [17]. Les 2 groupes n'étaient pas strictement identiques : le groupe radiothérapie avait une EES de taille plus importante et un moins



Fig. 4A : Extension extra-sclérale située en regard du nerf optique. **B :** récurrence conjonctivale. **C :** récurrence palpébrale (**en vert**, on visualise la récurrence de mélanome choroïdien ; **en bleu**, on visualise l'artère supraorbitaire envahie par la récurrence tumorale).

bon taux d'exérèse complète comparative au groupe sans radiothérapie. Parmi les 51 patients de l'étude, suivis en moyenne 2,7 ans, aucune récurrence locale n'était constatée. La survie à 5 et 10 ans était de 56 et 12 % respectivement, sans différence entre les 2 groupes. 64 % des patients ayant bénéficié du traitement par radiothérapie ont présenté des complications au niveau de la cavité.

Le taux de récurrence locale dans cette étude peut être sous-estimé en raison du faible suivi (2,7 ans, mais expliqué par la forte mortalité), de l'inclusion de patients opérés d'énucléation secondaire et de l'absence d'imagerie orbitaire systématique. Cependant, cette étude est la plus grande jamais réalisée. Les principales conclusions sont :

- l'espérance de vie en cas d'EES est très faible;
- aucune récurrence locale n'a été constatée dans le groupe n'ayant pas eu de radiothérapie;
- le taux de complication en rapport avec la radiothérapie est important.

Par conséquent, les auteurs de l'étude expliquent qu'en cas d'EES bien délimitée (encapsulation par de la Tenon ou conjonctive) et de taille < 5 mm, aucun traitement adjuvant par radiothérapie n'est nécessaire. Nul doute que cet article animera nos discussions en RCP et permettra de proposer une prise en charge plus personnalisée.

Carcinome basocellulaire : peut-on se passer d'examen extemporané lors de la chirurgie ?

Le traitement du carcinome basocellulaire (CBC) est avant tout chirurgical. Lors de la chirurgie, plusieurs philosophies d'exérèse tumorale sont possibles et résumées dans le **tableau I** et la **figure 5**. À ce jour, il n'existe aucun consensus concernant la meilleure méthode en termes de réduction du risque de récurrence tumorale. La technique micrographique de Mohs est principalement réalisée par les

Anglo-Saxons. En France, l'examen extemporané est souvent réalisé et recommandé.

Une étude écossaise publiée dans la revue britannique *Eye* rapportait les résultats à très long terme (minimum 11 ans de suivi !) de 185 patients présentant un CBC bien délimité opérés de tumeur avec marges cliniques macroscopiques de 2 mm (sans examen extemporané) en 1 temps (si suture directe possible) ou 2 temps (si nécessité de lever un lambeau ou une greffe) [18]. Il est important de préciser que les CBC mal limités et les autres histologies plus agressives (épidermoïde, sébacé) étaient exclus de cette étude. Sur les 185 patients inclus, 69 (37 %) étaient encore en vie à l'issue des 11 ans de suivi requis. Parmi les 69 patients vivants, 87 % avaient bénéficié d'une chirurgie en 1 temps ayant permis une exérèse totale de la lésion dans 85 % des cas. 13 % avaient bénéficié d'un 2^e temps opératoire pour la reconstruction (± associée à une reprise des marges en

Technique	Principe	Avantages	Inconvénients	Taux de récurrence ?
Chirurgie micrographique de Mohs	Examen microscopique au fur et à mesure de l'ablation de la tumeur. Arrêt quand plus de tumeur retrouvée.	Considérée comme la référence (surtout chez les Anglo-Saxons). Permet de conserver un maximum de tissu sain environnant.	Extrêmement longue. Nécessite souvent un pathologiste.	Entre 0 et 7 % suivant le caractère primitif ou récidivant du CBC chez 350 patients avec un suivi de 5 ans.
Analyse extemporanée type fresh frozen sections	Envoi des marges au pathologiste en direct. En cas de marges saines, on procède à la fermeture.	Considérée comme la référence en France. Conservation satisfaisante du tissu sain environnant.	Chronophage (moins que le Mohs). Nécessite un pathologiste en salle.	5 % de récurrence tumorale chez 300 patients avec un suivi de 6 ans.
Exérèse macroscopique 3 à 4 mm sans contrôle des marges	Exérèse de la tumeur <i>in toto</i> en prenant 4 mm de tissu sain autour de la tumeur sans examen anatomopathologique "en direct".	Gain de temps car pas besoin de pathologiste en salle. Exérèse large permettant très souvent une exérèse totale de la lésion.	Défaut de grande taille nécessitant des chirurgies reconstructrices plus complexes par lambeaux/greffes.	1,8 % de récurrence chez 113 patients avec CBC primitif avec un suivi de 2,6 ans.
Exérèse macroscopique 2 mm maximum sans contrôle des marges	Idem, mais avec marges plus réduites de 2 mm.	Gain de temps. Très peu délabrante. Suture directe souvent possible car petit défaut.	Risque de ne pas retirer en entier la tumeur. Littérature pauvre sur le sujet jusqu'à aujourd'hui.	Cf. résultats de cette étude [18]!

Tableau I : Les différentes philosophies d'exérèse possibles pour un carcinome basocellulaire (CBC). Attention, il faut distinguer examen anatomopathologique réalisé en peropératoire "en direct" et examen anatomopathologique définitif qui est systématiquement réalisé pour toute tumeur retirée.

L'Année ophtalmologique

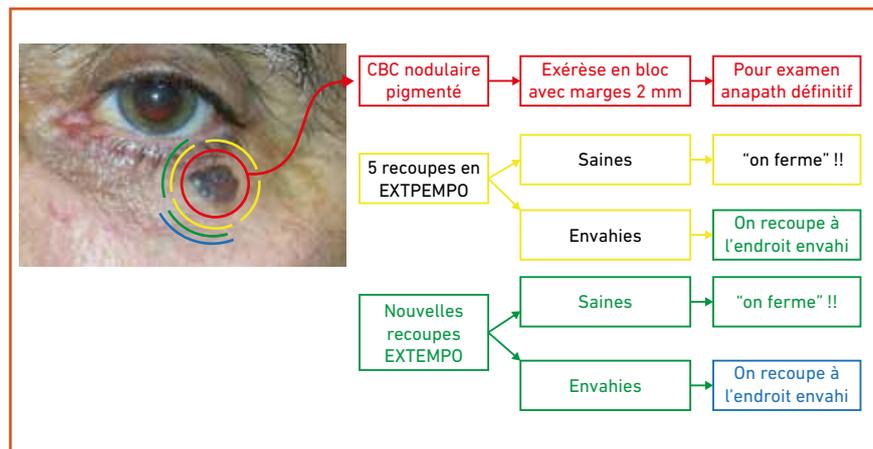


Fig. 5 : Principe de l'exérèse chirurgicale d'un carcinome basocellulaire pigmenté avec contrôle des marges par examen extemporané (frozen section margins).

fonction de l'examen anatomopathologique définitif) permettant un taux d'exérèse totale final de 98,6 %. Parmi ces 69 patients vivants, aucun n'a présenté de récurrence clinique. Parmi les 116 patients décédés, 3 cas de récurrence tumorale étaient diagnostiqués. Si on prend les 185 patients de l'étude, seuls 3 cas (1,6 %) de récurrence tumorale étaient retrouvés.

Il s'agit d'une très belle étude particulièrement informative pour notre pratique clinique quotidienne et pour nos RCP. Le suivi supérieur à 10 ans est remarquable. Plusieurs conclusions peuvent être tirées :

>>> L'examen extemporané n'est pas toujours indispensable. Retirer un CBC bien délimité (typiquement : les CBC nodulaires) avec des marges macroscopiques de 2 mm sans examen extemporané permet une exérèse tumorale complète dans 87 % des cas (98 % si un 2^e temps est réalisé) avec un taux de récurrence de 1,6 % après plus de 10 ans de suivi. Prendre de faibles marges de 2 mm facilite la reconstruction.

>>> L'examen extemporané conserve bien sûr des indications indiscutables : en cas de CBC mal limité (sclérodermiforme) ou en cas d'histologie plus agressive (épidermoïde, sébacé...).

>>> Cette étude confirme qu'il faut distinguer exérèse tumorale incomplète et absence de guérison. Dans cette étude, 13 % des patients vivants avaient une exérèse tumorale incomplète. Pourtant, aucun d'entre eux, à l'issue des 10 ans de suivi, n'a présenté de récurrence tumorale !

>>> Les rares cas de récurrence clinique (3 cas, 1,62 %) sont survenus avant les 5 ans postopératoires. Cela confirme la conduite à tenir recommandée en RCP qui consiste à suivre le patient pendant une période de 5 ans.

>>> Dans cette étude, deux tiers des patients sont décédés dans les 10 ans suivant l'intervention, sans rapport avec le CBC. Cela n'est pas étonnant dans la mesure où il s'agit de patients âgés. L'oculoplasticien doit prendre cette donnée en considération. Chez certains patients âgés et fatigués, il faut trouver un équilibre entre contrôle tumoral et morbidité postopératoire (prendre de faibles marges pour éviter une chirurgie lourde ou un lambeau occluant un œil par exemple).

BIBLIOGRAPHIE

1. YOON JS, LEW H, KIM SJ *et al.* Exposure rate of hydroxyapatite orbital implants a 15-year experience of 802 cases. *Ophthalmology*, 2008;115:566-572.e2.

2. YE J, GAO Q, HE JJ *et al.* Exposure rate of unwrapped hydroxyapatite orbital implants in enucleation surgery. *Br J Ophthalmol*, 2016;100:860-865.
3. SOBTI MM, SHAMS F, JAWAHEER L *et al.* Unwrapped hydroxyapatite orbital implants: our experience in 347 cases. *Eye*, 2020;34:675-682.
4. LIN CW, LIAO SL. Long-term complications of different porous orbital implants: a 21-year review. *Br J Ophthalmol*, 2017;101:681-685.
5. ASHRAF DC, IDOWU OO, WANG Q *et al.* The role of topical antibiotic prophylaxis in oculofacial plastic surgery: a randomized controlled study. *Ophthalmology*, 2020;127:1747-1754.
6. GORMAN CA, GARRITY JA, FATOURECHI V *et al.* A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*, 2020;127:S160-S171.
7. ZHOU X, ZHOU D, WANG J *et al.* Treatment strategies for Graves' ophthalmopathy: a network meta-analysis. *Br J Ophthalmol*, 2020;104:551-556.
8. DOUGLAS RS, KAHALY GJ, PATEL A *et al.* Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med*, 2020;382:341-352.
9. FREITAG SK, AAKALU VK, TAO JP *et al.* Sentinel lymph node biopsy for eyelid and conjunctival malignancy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 2020;127:1757-1765.
10. SAGIV O, DING S, FERRAROTTO R *et al.* Impact of food and drug administration approval of vismodegib on prevalence of orbital exenteration as a necessary surgical treatment for locally advanced periocular basal cell carcinoma. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*, 2019;35:350-353.
11. MARTEL A, NAHON-ESTEVE S, GASTAUD L *et al.* Incidence of orbital exenteration: a nationwide study in France over the 2006-2017 period. *Ophthalmic Epidemiol*, 2020;1-6.
12. DU B, WANG Y, YANG M *et al.* Clinical features and clinical course of thyroid-associated ophthalmopathy: a case series of 3620 Chinese cases. *Eye*, 2020 [Online ahead of print].
13. JOGANATHAN V, CANNON PS, MERCECA K. Prostaglandin analogues: A double-edged sword in orbital glaucoma disease management. *Eur J Ophthalmol*, 2020;1120672120905296.
14. EIGER-MOSCOVICH M, STIEBEL-KALISH H, YASSUR I *et al.* Prostaglandin ana-

- logue drops for the treatment of soft tissue expansion and exophthalmos in patients with inactive thyroid eye disease. *Can J Ophthalmol*, 2019;54:426-430.
15. MOHAMMAD AA, ABO-GHADIR AA, OTHMAN IS *et al.* Expanded use of transconjunctival orbitotomy in management of different orbital tumors at different locations. *Eur J Ophthalmol*, 2020;1120672120968730.
16. BORTZ JG, AL-SHWEIKI S. Free tarsal graft and free skin graft for lower eyelid reconstruction. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2020;36:605-609.
17. ROELOFS KA, COHEN VML, SAGOO MS *et al.* Adjuvant external beam radiotherapy following enucleation of eyes with extraocular extension from uveal melanoma. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2020 [Online ahead of print].
18. PEDEN R, RADWAN M, WRIGHT M. Small margin (up to 2 mm) excision of periorbital basal cell carcinomas in the setting of a one-stop clinic - long-term outcomes at a minimum of 11 years' follow-up. *Eye*, 2020;34:2036-2040.

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

I L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en chirurgie réfractive ?



D. GATINEL
Hôpital Fondation Rothschild, PARIS.

La propagation de la COVID-19 et son impact sur les populations de toutes les régions du monde ont conduit à une crise mondiale d'une portée et d'une proportion sans précédent au cours de l'année écoulée. Avec des millions de personnes contraintes de travailler depuis leur domicile, des bureaux et des magasins fermés dans le cadre de mesures d'endigement de la pandémie et des déplacements partout fortement réduits, il semblait plus que probable que les pratiques médicales jugées "de confort" comme la chirurgie réfractive subissent une réduction significative de leur activité.

C'est pourtant l'inverse qui s'est produit. Un rebond significatif de l'activité est survenu dès la fin du premier confinement en France, mais aussi dans la plupart des pays d'Europe de l'Ouest et aux États-Unis tout au long du second semestre de l'année [1]. Cette dynamique, qui ne faiblit pas depuis l'été 2020, s'explique par la conjonction de plusieurs facteurs comme la pratique

du télétravail ainsi que la réduction des activités touristiques ou de loisir. Ces facteurs concourent à octroyer aux candidats potentiels intéressés par la chirurgie réfractive un surplus de temps et de ressources financières, lié à une réduction de postes de dépenses non contraintes comme les sorties au restaurant et les escapades le week-end. La gêne provoquée par la buée sur les lunettes et la sécheresse oculaire induites par la ventilation lors du port du masque, ainsi que le souhait de réorienter une partie de ses ressources vers le bien-être et le confort participent à cet engouement. Les centres spécialisés en chirurgie réfractive ont pu facilement adapter leurs locaux et les procédures pour satisfaire au respect des gestes barrières et aux mesures de prévention de la contamination, en organisant un circuit patient isolé, rapide et à très faible risque sanitaire.

En revanche, la suppression ou la virtualisation des congrès n'ont guère favorisé les échanges et plus particulièrement les contacts avec l'industrie, qui battent généralement leur plein lors des rendez-vous annuels que constituent les symposiums de sociétés savantes comme l'*European Society of Cataract and Refractive Surgery* (ESCRS), l'*American Society of Cataract and Refractive Surgery* (ASCRS), ainsi que ceux qu'organisent les sociétés locales en chirurgie réfractive. Ce contexte ne favorise pas le partage des connaissances, nécessaire à la vitalité de toute discipline, même si la virtualisation des échanges au moyen de webinaires a permis de maintenir un lien entre spécialistes locaux et internationaux.

Dans ce contexte particulier, il est difficile de mesurer l'état de l'art avec précision mais, depuis le printemps 2020, le secteur des technologies laser utilisées

pour la chirurgie réfractive cornéenne n'a pas connu de nouveauté significative. Des études cliniques se poursuivent pour étudier, par exemple, la précision et la sécurité de la technique Relex Smile et des techniques fondées sur les implants allogéniques pour la correction de l'hypermétropie.

En revanche, le secteur des implants dits "premium" pour la chirurgie cristallinienne poursuit sa dynamique marquée par l'introduction régulière de lentilles multifocales et/ou à profondeur de champ. Une enquête conduite par l'ESCRS a révélé que la part de marché occupée par les implants trifocaux était devenue majoritaire et proche de 60 % au sein de la catégorie des implants destinés à la correction de la presbytie, et que la part des implants dits "à profondeur de champ étendue" (EDoF pour *Extended Depth of Focus*), parfois également dénommés "à plage de mise au point étendue" (ERoV pour *Extended Range of Vision*), dépassait dorénavant celle des implants bifocaux.

L'intérêt de ce concept est sous-tendu par l'idée selon laquelle ces lentilles EDoF n'induiraient pas ou peu de dysphotopies, n'étant pas à proprement parler multifocales. Cette proposition est incorrecte ou pour le moins discutable, car tout dispositif partageant la lumière en différents foyers (quelle que soit leur distribution, discrète ou continue) est intrinsèquement multifocal et il a été montré que ces implants pouvaient générer des halos nocturnes. La première lentille intraoculaire commercialisée sous l'acronyme EDoF (implant Symphony, Johnson & Johnson) est ainsi en tous points comparable à un implant muni d'un réseau diffractif bifocal pour la vision de loin et la vision intermédiaire, dont les pics de la

courbe de défocus fusionnaient pour les petits diamètres pupillaires [2].

Un implant muni d'un diaphragme inséré au sein d'une optique monofocale et réduisant la zone optique centrale à une pupille artificielle de moins de 2 mm, procédé dit "pinhole" (IC-8, AcuFocus), a été commercialisé en Europe sans référence particulière à ce concept d'EDoF. Pourtant, la réduction de l'ouverture pupillaire (équivalent de la fermeture du diaphragme en technique photographique) constitue le moyen le plus simple d'augmenter la profondeur de foyer.

Les principes utilisés par les implants apparentés à la catégorie EDoF sont divers et leurs promoteurs s'efforcent de les dissocier du domaine de la multifocalité, avec des descriptions techniques plus enclines à vanter leurs performances et rénover leur marketing qu'à clarifier les procédés mis en jeu. Dans le but de dissiper cette confusion, nous avons entrepris la rédaction d'un article pour faire l'inventaire des implants destinés à compenser la presbytie, en décrire les mécanismes optiques et proposer une tentative de classification rationnelle fondée sur les principes mis en jeu. Depuis, nous avons réalisé la pertinence de ce travail publié en 2020 dans la revue *Ophthalmology*, car le débat sur la nomenclature des implants de cristallin artificiel destinés à compenser tout ou partie de la presbytie est devenu un sujet de discussion international [3].

La multifocalité repose sur l'utilisation exclusive ou combinée des propriétés réfractives et diffractives conférées à l'optique de l'implant de cristallin artificiel. On pourrait considérer comme distincte d'une optique monofocale toute lentille transformant un front d'onde plan incident en un front d'onde non purement parabolique (simple défocalisation vers le foyer de l'implant) en première approximation.

L'asphéricité d'un implant peut être manipulée pour obtenir une augmen-

tation de la profondeur de champ par le biais d'une élévation de l'aberration sphérique négative, ce qui revient à induire la possibilité pour l'œil de voir clairement quand sa rétine est conjuguée avec une source située sur une zone de distance élargie. Cela permet d'étendre la profondeur de champ sur une plage correspondant à une vergence comprise entre 1 et 1,5 dioptrie. Les implants Isopure (BVI/PhysIOL) ou Eyehance (Johnson & Johnson) utilisent ce principe simple pour augmenter la profondeur de champ vers la vision intermédiaire.

L'ajout d'un réseau diffractif permet le design d'optiques destinées à induire entre 2 et 5 foyers, selon le design utilisé : superposition de réseaux diffractifs bifocaux, réseau diffractif quadrifocal tronqué ou réseau sinusoïdal. Signalons au passage qu'il est discutable de considérer comme non diffractive toute optique munie d'un motif local dont l'épaisseur est de l'ordre du micron, ces dimensions du même ordre que les longueurs d'ondes du spectre visible lui conférant la propriété de diffracter localement la lumière incidente.

Les implants purement réfractifs sont exempts de réseau ou motif diffractif et la division de la lumière en plusieurs foyers s'effectue forcément, grâce à une partition de l'optique, en plusieurs zones dotées de propriétés réfractives distinctes. Leur catégorisation en implants EDoF ou multifocaux semble devoir être effectuée selon que cette partition permet d'augmenter la profondeur de champ vers la vision intermédiaire ou d'induire en plus un foyer de près. Comme souligné plus haut, on perçoit une réticence à reconnaître l'existence d'une nature intrinsèquement "multifocale" de la part des fabricants, ce terme pouvant naturellement être relié dans l'imaginaire collectif des praticiens à la survenue de phénomènes visuels indésirables.

En considérant que la propagation de la lumière au sein d'une optique de cristallin artificiel est soit réfractée, soit dif-

fractée (ou affectée par une combinaison des deux mécanismes) et que l'ouverture pupillaire est un paramètre permettant d'augmenter la profondeur de champ, nous avons proposé une classification de ces optiques non monofocales en 3 catégories principales : les implants véritablement pourvoyeurs d'une extension de la profondeur de foyer (EDoF), qui sont munis d'un diaphragme intégré (par exemple IC-8, Morcher), les implants réfractifs ou diffractifs dont l'effet optique induit une extension de la profondeur de foyer et/ou l'induction de plusieurs foyers, et les implants asphériques pourvoyeurs d'une élévation de l'aberration sphérique destinée à accroître la profondeur de champ.

L'effort de catégorisation et de simplification de la terminologie des implants vise à rationaliser un champ rendu inutilement complexe pour des raisons essentiellement marketing, afin de transmettre des informations non biaisées aux chirurgiens. Il requiert une collaboration entre les fabricants qui devront faire preuve de transparence et d'objectivité, et les ophtalmologistes s'intéressant de près aux propriétés fondamentales et procédés mis en jeu pour la réalisation d'optiques complexes destinées au remplacement du cristallin à visée réfractive et pour la chirurgie de la cataracte.

BIBLIOGRAPHIE

1. LINNEHAN R. Refractive surgery on the rise during COVID-19 pandemic. *Ocular Surgery News*, 8 Octobre 2020. www.healio.com/news/ophthalmology/20201001/refractive-surgery-on-the-rise-during-covid19-pandemic
2. GATINEL D, LOICQ J. Clinically relevant optical properties of bifocal, trifocal, and extended depth of focus intraocular lenses. *J Refract Surg*, 2016;32:273-280.
3. RAMPAT R, GATINEL D. Multifocal and extended depth-of-focus intraocular lenses in 2020. *Ophthalmology*, 2020; S0161-6420(20)30931-3.

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

Congrès

Prise en charge de l'œdème maculaire diabétique traité par implant de dexaméthasone

COMPTE RENDU RÉDIGÉ PAR

A. COUTURIER

Hôpital Lariboisière, PARIS.

Le symposium Rétine du Laboratoire Allergan organisé lors de la Journée nationale de la Société Française de Rétine a présenté les résultats d'un consensus d'experts français concernant la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique (OMD) traité par implant de dexaméthasone. Ce consensus a fait l'objet de la rédaction d'un article scientifique actuellement soumis pour publication.

Méthodologie Delphi du consensus d'experts

La méthodologie Delphi, utilisée pour ce consensus, est une méthode structurée de vote systématique s'appuyant sur un panel d'experts. Un comité de pilotage a été réuni afin de juger de la pertinence des études déjà publiées sur le sujet et a proposé des assertions à soumettre au panel d'experts.

Un groupe de cotation de professionnels intervenant au quotidien auprès des patients atteints d'OMD a été ensuite constitué pour répondre au questionnaire en deux tours. À chaque tour, le comité de pilotage a fourni un résumé anonyme des votes aux experts.

Pour chacun des items du questionnaire, les experts devaient répondre sur une échelle de Likert à 9 points. Les règles d'interprétation de la méthodologie Delphi sont variables et, dans ce consensus d'expert, il a été prédéterminé qu'un consensus serait atteint pour un énoncé selon deux critères :

- 75 % ou plus des scores étaient supérieurs ou égaux à 7 sur l'échelle de Likert ;
- le score moyen obtenu était de 8 ou 9.

Lorsque les deux critères ci-dessus étaient respectés, le consensus était qualifié de "consensus fort" tandis que, si un seul des deux paramètres était respecté, il était qualifié de "bon consensus". En l'absence de l'un de ces critères, il était considéré une "absence de consensus" pour l'énoncé proposé.

Un panel de 87 ophtalmologistes a été invité à participer à cette étude par mail, et 39 experts ont finalement réalisé les deux tours de cotation et constitué le panel d'experts.

Physiopathogénie de l'OMD

Des assertions concernant la physiopathogénie de l'OMD et le rôle de l'inflammation ont été proposées au panel d'experts. Le rôle de l'inflammation dans l'OMD a fait consensus et les assertions ayant obtenu un consensus fort sont présentées dans le **tableau I**. En effet, plusieurs études ont montré que les facteurs augmentés dans le vitré des sujets atteints d'OMD étaient multiples (VEGF, IL1, IL6, IL8, IL10, TNF alpha, MCP1...) et les modèles de diabète chez l'animal ont montré la présence d'une activation des cellules microgliales (qui sont les macrophages résidents de la rétine) ainsi que des cellules gliales de Müller après exposition à l'hyperglycémie, et ce de façon très précoce [1, 2].

Si le rôle de l'inflammation dans la genèse et la persistance de l'OMD fait consensus parmi les experts, la présence de marqueurs de l'inflammation sur l'imagerie en OCT, tels que les points

	Assertions soumises au panel d'experts	Niveau de consensus obtenu
1	L'inflammation est impliquée dans le développement de l'OMD	Consensus fort
2	On retrouve des marqueurs biologiques de l'inflammation (cytokines...) dans l'œil des patients avant l'apparition des signes cliniques de la rétinopathie diabétique	Consensus fort
3	L'inflammation est présente aussi bien au stade aigu qu'au stade chronique de l'OMD	Consensus fort
4	La dexaméthasone ne possède pas seulement des propriétés antiangiogéniques mais aussi anti-inflammatoires et stabilisatrices de la barrière hématorétinienne	Consensus fort

Tableau I.

hyperréflectifs ou le décollement séreux rétinien, reste encore discutée. Ces biomarqueurs en OCT ont été démontrés comme pouvant influencer le pronostic fonctionnel après traitement [3], mais leur lien direct avec l'inflammation est difficile à démontrer et ils ne semblent pas être utilisés actuellement par les experts en pratique pour le choix du traitement. Des équipes ont émis l'hypothèse que certains points hyperréflectifs (de taille < 30 µm, plus isoréflectifs) pourraient correspondre à des cellules microgliales activées, mais leur origine reste aujourd'hui controversée [4].

Utilisation en 1^{re} ligne de l'implant de dexaméthasone

Concernant l'utilisation en 1^{re} ligne de l'implant de dexaméthasone, les assertions qui ont été validées par l'ensemble des experts sont présentées dans le **tableau II**. Celles-ci sont en adéquation avec les récentes recommandations européennes qui placent l'implant de dexaméthasone en 1^{re} ligne pour les

patients pseudophaques, vitrectomisés, avec antécédents cardiovasculaires de moins de 3 mois ou en cas de difficulté d'observance des visites mensuelles [5].

Suivi des patients traités par implant de dexaméthasone

Le Pr F. Matonti a exposé les assertions validées par les experts concernant le suivi des patients traités pour un OMD par implant de dexaméthasone. Les assertions concernant la fréquence des injections ayant fait consensus sont présentées dans le **tableau III**. Plusieurs études, dont l'étude PREDIAMEX, ont montré que la récurrence anatomique de l'œdème précédait d'environ 2 semaines la récurrence fonctionnelle et il y a donc un consensus fort pour renouveler l'injection d'implant de dexaméthasone dès la réapparition de logettes intrarétiniennes, sans attendre la baisse d'acuité visuelle [6].

La possibilité d'injecter sur une rétine dite sèche (sans logettes intrarétiniennes) n'a pas obtenu de consensus.

Néanmoins, une majorité d'experts (64 %) était en faveur d'injecter avant même la récurrence de l'œdème si le délai de récurrence est déjà connu. En effet, ce type de schéma dit "proactif" est de plus en plus utilisé avec les molécules anti-VEGF et est en cours d'évaluation avec l'implant de dexaméthasone.

Concernant l'évaluation de l'efficacité du traitement par implant de dexaméthasone dans l'OMD, les assertions validées par tous les experts sont résumées dans le **tableau IV**.

Les assertions concernant les taux plus faibles de non-répondeurs fonctionnels et anatomiques à 1 an avec l'implant de dexaméthasone par rapport à ceux obtenus avec les anti-VEGF n'ont pas obtenu de consensus. À noter que dans l'étude INVICTUS, une étude de vraie vie, le taux de *switch* de traitement pour non-réponse anatomique ou fonctionnelle était de 0 % dans le groupe traité par implant de dexaméthasone et de 15,4 % dans le groupe traité par anti-VEGF à 1 an de suivi [7].

	Assertions soumises au panel d'experts	Niveau de consensus obtenu
7	Le traitement de l'OMD par implant de dexaméthasone permet d'obtenir rapidement une bonne réponse anatomique chez une proportion élevée de patients naïfs	Consensus fort
8	Le traitement par anti-VEGF est plutôt à éviter comme traitement de 1 ^{re} ligne de l'OMD chez les patients avec antécédent cardiovasculaire de moins de 3 mois	Consensus fort
9	L'implant de dexaméthasone peut être une option thérapeutique de 1 ^{re} ligne de l'OMD chez les patients avec antécédent de vitrectomie	Consensus fort
10	L'implant de dexaméthasone est à privilégier comme traitement de 1 ^{re} ligne chez les patients OMD peu disponibles (difficulté d'observance, de suivi, de rythme d'injection)	Consensus fort
11	L'implant de dexaméthasone peut être une option thérapeutique de 1 ^{re} ligne de l'OMD chez les patients présentant un décollement séreux rétinien	Bon consensus
12	L'implant de dexaméthasone peut être une option thérapeutique de 1 ^{re} ligne de l'OMD chez les patients présentant des points hyperréflectifs	Bon consensus
13	L'implant de dexaméthasone peut être une option thérapeutique de 1 ^{re} ligne de l'OMD chez les patients présentant de nombreux exsudats secs en OCT	Bon consensus
14	L'implant de dexaméthasone est à privilégier comme traitement de 1 ^{re} ligne de l'OMD chez les patients sans RDP pour lesquels une chirurgie de la cataracte est planifiée	Bon consensus
15	L'implant de dexaméthasone peut être un traitement de 1 ^{re} ligne chez les patients naïfs pseudophaques	Consensus fort
16	En association avec la PPR, l'implant de dexaméthasone peut être une alternative thérapeutique chez les patients OMD avec rétinopathie diabétique proliférante lorsque le traitement anti-VEGF n'est pas possible	Consensus fort

Tableau II.

Congrès

	Assertions soumises au panel d'experts	Niveau de consensus obtenu
17	Après une injection d'implant de dexaméthasone, il ne faut pas attendre une baisse de la vision supérieure à 5 lettres ou une récurrence anatomique majeure avant de retraiter	Consensus fort
18	Après plusieurs injections d'implants de dexaméthasone, le retraitement peut être envisagé dès la réapparition de signes exsudatifs sans attendre la baisse de vision	Consensus fort
20	Le plus souvent, l'intervalle entre deux injections d'implant de dexaméthasone est compris entre 3 et 5 mois la 1 ^{re} année	Consensus fort

Tableau III.

	Assertions soumises au panel d'experts	Niveau de consensus obtenu
22	Un patient OMD doit être considéré comme non-répondeur aux anti-VEGF en cas d'efficacité absente ou incomplète après 3 à 6 mois de traitement mensuel bien conduit	Bon consensus
23	Un patient avec un OMD récent peut être considéré comme non-répondeur à l'implant de dexaméthasone en cas d'absence d'efficacité après 2 injections	Bon consensus
25	La non-réponse fonctionnelle se définit en général par un gain d'acuité visuelle inférieur à 5 lettres ETDRS	Consensus fort
26	La non-réponse anatomique se définit par une réduction de l'épaisseur rétinienne centrale à l'OCT < 20 % et/ou l'absence de modification notable de kystes intrarétiniens	Consensus fort

Tableau IV.

	Assertions soumises au panel d'experts	Niveau de consensus obtenu
30	Dans la très grande majorité des cas, le traitement hypotonisant local suffit à contrôler l'hypertonie oculaire potentiellement induite par l'implant de dexaméthasone	Consensus fort
31	Un contrôle de la PIO est nécessaire environ 1 à 2 mois après chacune des 2 premières injections de dexaméthasone	Consensus fort
32	En cas d'absence d'hypertonie oculaire après les 2 premières injections d'implant de dexaméthasone, le contrôle de la PIO peut être allégé (non obligatoire après chaque injection) mais doit rester régulier	Consensus fort
33	Avec l'implant de dexaméthasone, le risque d'hypertonie est moindre dans l'OMD que dans l'uvéite ou l'occlusion veineuse rétinienne	Consensus fort
34	Le risque de glaucome cortisonique* est moindre avec la dexaméthasone qu'avec la triamcinolone * Le glaucome cortisonique se définit par une hypertonie oculaire avec atteinte des fibres optiques qui persiste après l'arrêt de la corticothérapie	Consensus fort
35	Pour les patients OMD qui doivent se faire opérer de la cataracte, l'implant de dexaméthasone est à privilégier quelques semaines avant ou le jour de la chirurgie afin d'améliorer l'acuité visuelle postopératoire et d'éviter l'aggravation anatomique postopératoire de l'œdème	Consensus fort
37	En raison du fort taux de faux négatifs, un test à la dexaméthasone collyre (<i>topical steroid loading test</i>) n'est pas nécessaire avant l'injection d'implant de dexaméthasone	Consensus fort
38	En cas de chirurgie filtrante efficace, il n'y a pas de contre-indication à utiliser l'implant de dexaméthasone	Bon consensus

Tableau V.

Tolérance de l'implant de dexaméthasone dans l'OMD

Le Pr L. Kodjikian a présenté les résultats du consensus d'experts concernant la tolérance de l'implant de dexaméthasone chez les patients traités pour un OMD. Les assertions validées par tous les experts sont présentées dans le **tableau V**.

Les experts confirment le risque plus faible d'hypertonie cortico-induite dans l'OMD par rapport aux autres indications (uvéite, occlusions veineuses) du traitement par implant de dexaméthasone. En effet, l'étude SAFODEX-2 a évalué à long terme la tolérance de l'implant de dexaméthasone chez 494 patients (1 371 injections) avec un suivi moyen de 30 mois et a retrouvé une hypertonie cortico-induite dans 33 % des cas toutes indications confondues, avec un risque plus faible dans l'OMD [8]. Dans cette étude, un traitement topique seul a été suffisant pour contrôler l'hypertonie cortico-induite dans 97 % des cas toutes indications confondues. Cette étude a également montré que les injections répétées d'implant de dexaméthasone n'entraînent pas de risque cumulatif d'hypertonie oculaire. En l'absence d'hypertonie oculaire détectée après la 1^{re} ou la 2^e injection, la probabilité de développer une hypertonie oculaire sévère était de moins de 5 % chez les patients glaucomateux ou non glaucomateux.

L'assertion qui n'a pas fait consensus concerne le risque de développer une cataracte jusqu'à deux injections de dexaméthasone en l'absence d'opacité cristallinienne préexistante. Néanmoins, une majorité des experts était en faveur d'un risque faible.

Conclusion

Ce consensus d'experts réalisé en France selon la méthode Delphi rejoint les consensus déjà établis dans d'autres pays européens et a montré un très bon niveau

de consensus sur la prise en charge de l'OMD par injections d'implant de dexaméthasone (58 % de consensus fort et 18 % de bon consensus, donc un consensus total de 76 %). En accord sur le rationnel physiopathologique, son efficacité clinique globale, sa fréquence d'injections et son profil d'innocuité, les experts ont recommandé l'utilisation préférentielle de l'implant de dexaméthasone comme traitement de 1^{re} intention chez certains patients, notamment les patients non disponibles, les patients nécessitant une chirurgie de la cataracte ou ayant des antécédents cardiovasculaires récents. Ils le recommandent également comme une alternative thérapeutique aux anti-VEGF de 1^{re} intention dans d'autres situations telles que chez les patients naïfs pseudophaques, les patients ayant des antécédents de vitrectomie, ou en présence d'un décollement séreux rétinien, de points hyperreflectifs ou de nombreux exsudats en OCT.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHUNG YR, KIM YH, HA SJ *et al.* Role of inflammation in classification of diabetic macular edema by optical coherence tomography. *J Diabetes Res*, 2019;2019:8164250.
2. RUNGGER-BRÄNDLE E, DOSSO AA, LEUENBERGER PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000;41: 1971-1980.
3. ZUR D, IGLICKI M, BUSCH C *et al.* OCT biomarkers as functional outcome predictors in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant. *Ophthalmology*, 2018;125:267-275.
4. VUJOSEVIC S, BINI S, TORRESIN T *et al.* Hyperreflective retinal spots in normal and diabetic eyes. *Retina*, 2017;37: 1092-1103.
5. KODJIKIAN L, BELLOCQ D, BANDELLO F *et al.* First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*, 2019;29:573-584.
6. BELLOCQ D, AKESBI J, MATONTI F *et al.* The pattern of recurrence in diabetic macular edema treated by dexamethasone implant: The PREDIAMEX Study. *Ophthalmol Retina*, 2018;2:567-573.
7. COMET A, GASCON P, RAMTOHUL P *et al.* INVICTUS: Intravitreal anti-VEGF and dexamethasone implant comparison for the treatment of diabetic macular edema: A 12 months follow-up study. *Eur J Ophthalmol*, 2020 [online ahead of print].
8. REZKALLAH A, MATHIS T, ABUKHASHABAH A *et al.* Long-term incidence and risk factors of ocular hypertension following Dexamethasone-implant injections. The SAFODEX-2 study. *Retina*, 2020 [online ahead of print].

L'auteur a déclaré être consultante pour Allergan, Bayer, Horus et Novartis.

Congrès

Innovations cornée 2021 : échanges d'expériences public et privé

COMPTE RENDU RÉDIGÉ PAR S. STÉPHAN

Service d'Ophtalmologie,
Fondation A. de Rothschild, PARIS.

Les laboratoires Horus ont organisé un symposium virtuel au cours des dernières Journées de Réflexions Ophtalmologiques avec la participation des Prs L. Hoffart et D. Touboul. En voici un résumé.

Anesthésie en ophtalmologie : nouvelles perspectives

D'après la communication du Pr D. Touboul (CHU de Bordeaux)

La chirurgie de la cataracte est la chirurgie la plus pratiquée avec, en 2018, 809 334 chirurgies en France et plus de 25 millions dans le monde [1]. Les injections intravitréennes (IVT) sont aussi très fréquentes, on compte 1 959 462 IVT par an en France entre 2012 et 2015 [2] et 5 900 000 IVT aux États-Unis en 2016 [3]. Ces interventions sont le plus souvent réalisées sous anesthésie topique.

Pour rappel, les différents modes d'anesthésie peuvent être :

>>> L'anesthésie topique :

- pure : oxybuprocaine, tétracaïne ;
- améliorée : lidocaïne gel, injection intracaméculaire ;
- assistée : sédation, *per os* ou intraveineuse.

>>> L'anesthésie locorégionale : péribulbaire/sous-ténonienne/rétrobulbaire.

>>> L'anesthésie générale.

Les habitudes des ophtalmologistes français, d'après le questionnaire du Dr Richard Gold (Safir 2016), sont dominées par l'anesthésie topique parfois complétée par une injection intracaméculaire dans 76,35 % des cas. Pourtant, dans les données de remboursement de la Haute Autorité de santé (HAS) en 2020 [4], 90 % des chirurgies de la cataracte sont réalisées sous anesthésie générale ou locorégionale.

L'avis de la HAS du 14 mai 2020 [1] éclaircit la situation et propose que l'anesthésie topique plus ou moins intracaméculaire soit la technique de choix en 1^{re} intention pour la cataracte. Pour les chirurgies plus compliquées ou nécessitant plus de temps (cataracte brune, blanche, subluxation, chirurgie combinée planifiée), une anesthésie locorégionale est possible (sous-ténonienne, péribulbaire). L'anesthésie rétrobulbaire n'est, en revanche, plus recommandée. L'anesthésie générale, quant à elle, est possible uniquement en cas de contre-indication à l'anesthésie topique ou locorégionale (maladie neurodégénérative, incapacité de coopération, schizophrénie, monophthalmie...).

Le marché de l'anesthésie topique comprend des collyres (oxybuprocaine 0,4 %, tétracaïne 1 %), des injectables (lidocaïne 2 %, Mydrane®, Visthesia®) et des gels (Xylocaïne® hors autorisation de mise sur le marché [AMM], Ophtesic®).

L'Ophtesic® est le premier gel de lidocaïne 2 % à avoir l'AMM en ophtalmologie, il a été mis sur le marché en juin 2020 par Horus Pharma. Il est disponible sous

la forme de 20 unidoses de 3,5 g sans conservateur. La dose recommandée suffisante est de 1 g sur la surface de l'œil après asepsie. Sa bonne tolérance est liée à l'absence de conservateur et à une cytotoxicité moindre que l'oxybuprocaine et la tétracaïne [5-7]. Son efficacité est supérieure au collyre de lidocaïne 4 %, avec une meilleure pénétration intracornéale. Il est également décrit moins de douleurs peropératoires [8]. Les autres avantages de l'Ophtesic® sont une meilleure lubrification avec un maintien de la clarté et de l'hydratation cornéenne plus longtemps qu'avec le BSS, un conditionnement simple d'utilisation avec un emballage stérile à usage unique, un effet rapide (en moins d'une minute) et une longue durée d'action (une heure).

Des cas d'endophthalmie ont été décrits sur des séries de patients après une application de gel de lidocaïne avant le badigeonnage. Il est important de rappeler que l'application doit se faire qu'après deux badigeonnages de bétadine. Une bonne utilisation du gel n'interfère pas avec le temps de préparation du champ opératoire et n'augmente pas l'incidence de l'endophthalmie [9].

Membranes amniotiques lyophilisées : comment les utiliser en 2021 ?

D'après la communication du Pr L. Hoffart (Clinique Monticelli, Marseille)

Les membranes amniotiques sont situées à la face interne de la paroi utérine. Elles sont constituées de 5 couches, avec une face épithéliale lisse qui sert de substrat à la cicatrisation et une face choriale collante, la *sticky face*, facilement

reconnaissable si on a perdu l'orientation de la membrane lors de la chirurgie puisqu'elle va coller à une microponge chirurgicale. Les membranes cryoconservées étaient jusqu'à récemment les seules disponibles et distribuées par les banques de tissus. Elles sont conservées à -80 °C et nécessitent d'être commandées avant la chirurgie.

Les membranes lyophilisées ont l'avantage, par rapport aux membranes cryoconservées, d'être conservées à température ambiante, ce qui permet une disponibilité immédiate et une conservation plus longue (3 à 4 ans *versus* 1 an), élément intéressant pour le stockage et en cas de geste en urgence. La manipulation de la membrane lyophilisée est plus aisée car elle est déshydratée et, en cas d'hydratation, sa manipulation est assez similaire à celle d'une membrane cryoconservée. En termes de sécurité, le processus de lyophilisation est intéressant car la membrane subit une double viro-inactivation, ce qui limite les risques de transmission virale en cas d'accouchement par voie basse.

La lyophilisation n'altère pas l'anatomie de la membrane. Elle garde son

épithélium en monocouches de cellules cuboïdes adhérentes à une membrane basale fixée par l'intermédiaire des desmosomes [10]. La membrane amniotique est le substrat anatomique à la croissance de cellules épithéliales mais aussi un réservoir de facteurs de croissance. On sait que les taux de protéines totales, de collagène IV et de facteurs de croissance sont en nombre égal dans les deux types de membranes (EGF KGF HGF NGF TGF bêta, sauf le bFGF qui est significativement moins élevé dans les membranes lyophilisées [p = 0,02]). Le facteur épithélial et le TGF bêta impliqué pour contrôler les cascades d'inflammation sont en quantité identique dans les deux cas. Il n'y a donc pas de différence biochimique significative entre les membranes lyophilisées et cryoconservées.

La chirurgie de greffe de membrane amniotique présente un intérêt en cas d'ulcère cornéen. La membrane est positionnée en (**fig. 1**):

- *overlay* ou *patch*, épithélium vers le bas en cas de défaut épithélial pour relarguer les facteurs de croissance;
- *inlay* ou *graft*, épithélium vers le haut en cas d'ulcère creusant pour favoriser la croissance épithéliale par-dessus;

- multicouches ou sandwich avec la combinaison des deux sens, épithélium vers le haut pour aller combler un défaut tissulaire profond en cas d'ulcère pré-perforatif, associée à une membrane en *overlay* pour relarguer les facteurs de croissance.

Le sens de la face épithéliale doit être donc bien repéré et différencié de la face choriale. La membrane lyophilisée est présentée avec la face épithéliale en dessous (rappelé sur l'emballage) pour éviter les erreurs de positionnement.

Elle existe en membrane amniotique lyophilisée standard Amrix® et spongieuse Amrix® S. La membrane standard est fine avec une épaisseur de moins de 50 µm. La membrane spongieuse a une épaisseur approchant 150 µm car elle comporte une partie plus importante de couche choriale.

En *overlay*, la membrane sèche va immédiatement s'hydrater au contact des larmes et peut être suturée directement de manière analogue à une membrane cryoconservée. Plus on attend, plus la membrane va s'hydrater, plus elle va s'épaissir et plus les sutures vont

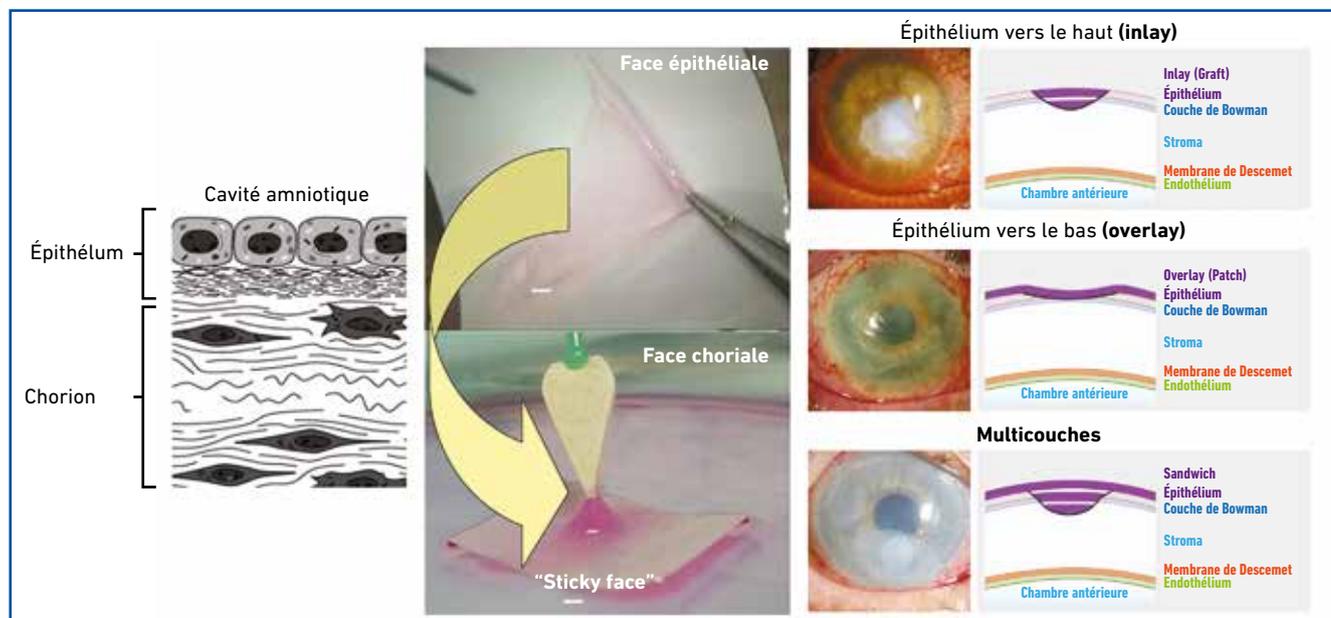


Fig. 1 : Positionnements possibles de la membrane amniotique.

Congrès

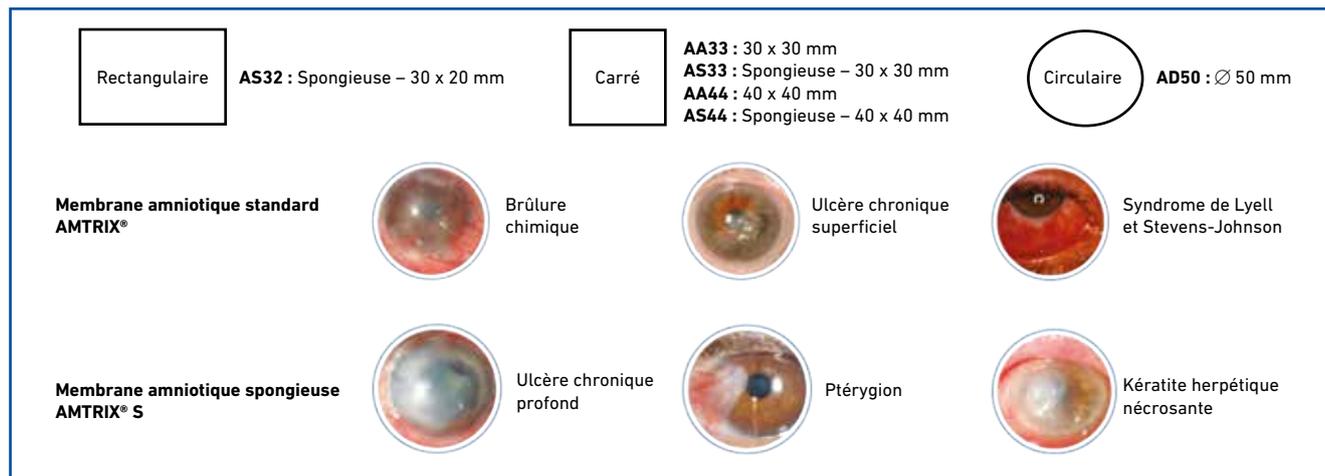


Fig. 2 : Membranes amniotiques lyophilisées disponibles.

être simples. Quelques gouttes de BSS peuvent aussi faciliter la chirurgie. Elle peut être découpée au couteau de 15° à l'état déshydraté pour combler un ulcère en *inlay*, collée avec de la fibrine en multicouches pour une utilisation sur mesure pour combler des ulcères cornéens creusants. Les phénomènes hydrostatiques et de tension de surface qui entraînent un enroulement spontané de la membrane dès le contact avec une goutte de BSS ou d'une microponge doivent être anticipés.

Nakamura *et al.* proposent une technique d'exérèse de ptérygion avec application de mitomycine C et suture de la membrane en *inlay* sur le lit stromal qui est collée sur la sclère, sans autogreffe conjonctivale. Les avantages sont un gain de temps, la conservation de la conjonctive supérieure en cas de chirurgie ultérieure du glaucome et en cas de ptérygions bilatéraux ou extensifs [11]. Le Pr Hoffart a également présenté une technique de chirurgie de ptérygion avec association d'autogreffe conjonctivale et greffe de membrane amniotique placée sous le greffon conjonctival par de la colle de fibrine. Les membranes amniotiques sont aussi indiquées pour les autres chirurgies de reconstruction de

la surface oculaire : phase aiguë des brûlures, symblépharons, tumeurs, chirurgie palpébrale et des cavités... La gamme des produits disponibles est présentée dans la **figure 2**.

Pour conclure, les membranes Amtrix® S sont recommandées dans les ulcères creusants et les ptérygions, alors que les membranes standard Amtrix® sont plutôt recommandées pour une utilisation en *overlay* pour des atteintes plus superficielles de la surface oculaire.

BIBLIOGRAPHIE

- HAS – Avis n° 2020.0031/AC/SEAP, 14 mai 2020.
- BAUDIN F, BENZENINE E, MARIET AS *et al.* Association of acute endophthalmitis with intravitreal injections of corticosteroids or anti-vascular growth factor agents in a nationwide study in France. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:1352-1358.
- WILLIAMS GA. IVT injections: health policy implications. Review of ophthalmology, 2014: www.reviewofophthalmology.com/content/d/retinal_insider/c/48732
- HAS – Note de cadrage: Techniques d'anesthésie des actes chirurgicaux portant sur le cristallin, juin 2020.
- FAN WY, WANG DP, WEN Q *et al.* The cytotoxic effect of oxybuprocaine on human corneal epithelial cells by

inducing cell cycle arrest and mitochondria-dependent apoptosis. *Hum Exp Toxicol*, 2017;36:765-775.

- PANG X, FAN TJ. Cytotoxic effect and possible mechanisms of Tetracaine on human corneal epithelial cells *in vitro*. *Int J Ophthalmol*, 2016;9:497-504.
- SONG Z, FAN TJ. Tetracaine induces apoptosis through a mitochondrion-dependent pathway in human corneal stromal cells *in vitro*. *Cutan Ocul Toxicol*, 2018;37:350-358.
- BARDOCCI A, LOFOCO G, PERDICARO S *et al.* Lidocaine 2% gel versus lidocaine 4% unpreserved drops for topical anesthesia in cataract surgery: a randomized controlled trial. *Ophthalmology*, 2003;110:144-149.
- AUCLIN F, BOUREAU C, WARNET JM *et al.* Peut-on utiliser le gel de Xilocaine dans l'anesthésie de la cataracte ? *J Fr Ophthalmol*, 2005;28;28,5:533-534
- RODRÍGUEZ-ARES T, LÓPEZ-VALLADARES MJ, TOURIÑO R *et al.* Effects of lyophilization on human amniotic membrane. *Acta Ophthalmol*, 2009;87:396-403.
- NAKAMURA T, INATOMI T, SEKIYAMA E *et al.* Novel clinical application of sterilized, freeze-dried amniotic membrane to treat patients with pterygium. *Acta Ophthalmol Scand*, 2006;84:401-405.

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

Congrès

Optimisation du profil patient pour une meilleure stabilité anatomique en vie réelle

COMPTE RENDU RÉDIGÉ PAR

A. GIOCANTI-AURÉGAN

Service d'Ophtalmologie, CHU, BOBIGNY.

Dans le cadre des Journées de Réflexions Ophtalmologiques organisées en virtuel pour cause de pandémie de COVID-19, les laboratoires Horus ont organisé un e-symposium auquel participaient les Prs S. Baillif, C. Creuzot-Garcher, R. Tadayoni, M. Weber et A. Giocanti-Aurégan. Nous vous rapportons dans cet article un compte rendu de ce symposium.

Place des corticoïdes dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique et facteurs prédictifs

D'après la communication du Pr A. Giocanti-Aurégan (CHU, Bobigny)

1. Place des corticoïdes

En conditions physiologiques, la rétine est déshydratée et transparente grâce à la barrière hématorétinienne (BHR) interne qui limite l'entrée du fluide depuis les vaisseaux rétiniens vers l'espace extracellulaire rétinien. Par ailleurs, des systèmes de drainage du fluide, tels que la BHR externe composée de cellules de l'épithélium pigmentaire (EP) et les cellules gliales de Müller

(CGM), permettent d'éliminer le fluide excédentaire rétinien.

En cas de diabète, l'hyperglycémie chronique induit une cascade de mécanismes aboutissant à des altérations rétiniennes tissulaires parmi lesquelles figurent des phénomènes inflammatoires (c'est le premier niveau d'inflammation au cours de la rétinopathie diabétique [RD]), qui provoquent une rupture de la BHR interne, une microangiopathie et une activation gliale. Les cellules rétiniennes produisent alors des cytokines inflammatoires et du VEGF qui vont pérenniser cette condition (c'est le 2^e niveau d'inflammation au cours de la RD), et être responsables de l'entretien et de la chronicisation de l'œdème maculaire diabétique (OMD).

L'inflammation est donc au cœur du développement et de l'entretien de

l'OMD. Les corticoïdes, en l'absence de contre-indication, sont indiqués dans le traitement de l'OMD et permettent à la fois une diminution des phénomènes inflammatoires délétères participant au développement et à l'entretien de l'OMD, et une restauration de la BHR interne. Les cytokines inflammatoires produites par les cellules rétiniennes diminuent significativement (**fig. 1**) dans le vitré des patients traités par acétonide de fluocinolone (FAC). Les corticoïdes permettent également de protéger les CGM en situation de stress [1].

2. Facteurs prédictifs d'un recours à un traitement additionnel après injection d'un implant de FAC

Après injection intravitréenne (IVT) d'un implant de FAC, 30 à 37 % de traitements additionnels sont nécessaires au

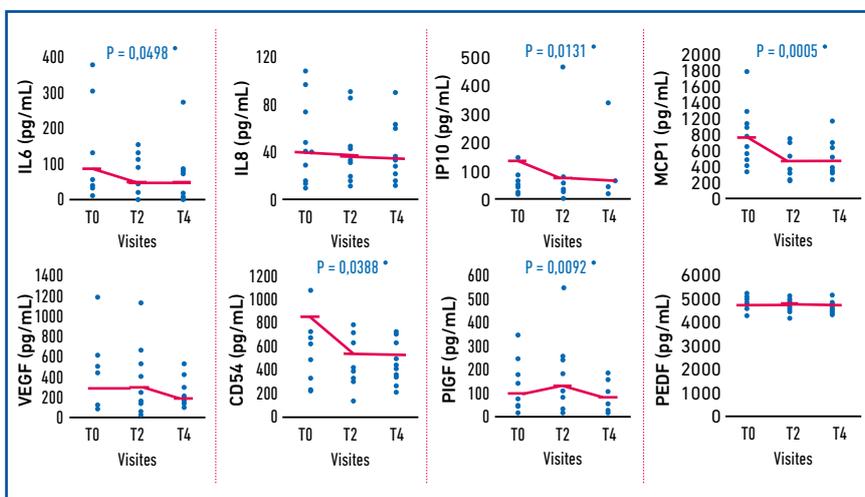


Fig. 1 : Effet de l'implant de FAC sur les concentrations vitréennes de cytokines. Une diminution statistiquement significative en IL6, IP10, MCP1, CD54 et PIGF est notée après IVT de FAC (données Euretina 2020 virtuel: Deuchler S *et al.* [Iluvit]).

Congrès

cours des 3 années suivant l'injection [2]. Les facteurs prédictifs sont :

- une épaisseur rétinienne centrale (ERC) initiale importante. Cicinelli *et al.* retrouvent que 50 % des patients avec $ERC \geq 476 \mu\text{m}$ (médiane d'ERC de leur étude) auront un traitement additionnel *versus* 12,5 % en cas d'ERC $< 476 \mu\text{m}$ au cours des 18 premiers mois après IVT de FAc [2];

- un âge élevé : les patients plus âgés nécessitent davantage de traitements additionnels après injection de FAc;
- l'absence de panphotocoagulation rétinienne (PPR) initiale.

Ainsi donc, l'inflammation intervient au cours de l'installation de l'OMD et de sa chronicisation. Les corticoïdes, en l'absence de contre-indication, sont donc adaptés et agissent sur la composante inflammatoire de l'OMD. Enfin, les facteurs associés à un risque de traitement additionnel après IVT de FAc sont un âge élevé, une ERC importante et l'absence de PPR initiale.

Quand faut-il envisager la transition de l'implant de dexaméthasone (DEX) à l'implant de FAc ?

D'après la communication du Pr M. Weber (CHU, Nantes)

1. Une bonne tolérance à l'implant de DEX est prédictive de la tolérance à l'implant de FAc

Les patients préalablement traités par DEX n'ayant pas développé d'hypertonie oculaire (HTO) n'ont pas développé d'HTO sous implant de FAc [2, 3]. Ces patients donnent un reflet de l'évolution pressionnelle après FAc.

Ce résultat est confirmé par l'étude PALADIN qui retrouve une valeur prédictive positive d'une pression intraoculaire (PIO) $\leq 25 \text{ mmHg}$ après la 1^{re} IVT de DEX de 85 % [4], ce qui veut dire que si la PIO est $\leq 25 \text{ mmHg}$ après la 1^{re} IVT de DEX, 85 % des patients suivis

pendant 2 ans après FAc maintiendront une PIO $\leq 25 \text{ mmHg}$. Le profil bénéfique/risque de l'utilisation de FAc chez les patients prétraités par DEX qui n'ont pas eu d'HTO peut être donc considéré comme satisfaisant.

2. Quid de l'ancienneté de l'OMD et des traitements précédents ?

Ce sont les études pivotales FAME qui avaient introduit la notion d'une efficacité supérieure de l'implant FAc dans les OMD chroniques (ancienneté supérieure à la médiane de l'étude). Dans ces études, débutées en 2006, la majorité des yeux avaient été prétraités par laser et peu par IVT. Ce bénéfice a été confirmé sur les OMD chroniques préalablement traités par IVT d'anti-VEGF dans l'étude de vraie vie MEDISOFT [3]. À l'inverse, l'étude européenne IRISS a retrouvé de meilleurs résultats parmi les OMD récents (< 3 ans) [5].

Ces résultats discordants sont probablement liés à l'évolution de la prise en charge des OMD, plus précoce actuellement (IRISS) que lors des études FAME qui incluaient des OMD plus anciens [6]. Il n'y a donc aucune raison d'attendre 3 ans d'évolution de l'OMD avant de recommander un traitement par FAc.

3. Que peut-on espérer après un implant de FAc par rapport à l'injection de DEX ?

L'IVT de FAc semble reproduire l'effet de l'IVT de DEX mais de façon durable [7]. Ainsi, le résultat anatomique et fonctionnel après la 1^{re} IVT de DEX semble prédire le résultat après IVT de FAc. Si la réponse anatomique et fonctionnelle après DEX est bonne, on aura donc une bonne réponse après implant de FAc [2].

Compte tenu de l'efficacité progressive de l'implant de FAc, il est conseillé de le réaliser **entre 0 et 30 jours suivant l'injection de DEX** [8]. Cependant, rien n'interdit de le faire à distance de l'IVT de DEX, il ne faudra alors pas hésiter à y adjoindre un traitement additionnel si

l'efficacité apparaît moindre par rapport à l'efficacité maximale des traitements antérieurs [7].

Le Pr M. Weber a bien entendu rappelé l'importance de l'équilibration des facteurs systémiques (HbA1c, tension artérielle, apnées du sommeil) et de la recherche de micro- ou macroanévrismes pouvant bénéficier d'une photocoagulation laser.

Au total, le candidat idéal à l'implant de FAc est le patient :

- qui répond bien à l'implant de DEX ;
- qui nécessite des IVT itératives de DEX (tous les 3 à 6 mois) ;
- qui est désireux d'un allègement du nombre d'IVT ;
- et qui a une bonne tolérance pressionnelle à l'implant de DEX.

Pour une meilleure stabilité anatomique

D'après la communication du Pr C. Creuzot-Garcher (CHU, Dijon)

Les critères anatomiques que nous évaluons en pratique clinique sont de 2 types :

- des facteurs quantitatifs : l'ERC (même s'il n'existe pas de corrélation linéaire avec l'acuité visuelle [AV]) et la variation de l'ERC au cours du temps ;
- des facteurs qualitatifs : le type d'OMD (sous- et intrarétinien), la désorganisation des couches internes de la rétine et la présence de points hyperréfléctifs.

La problématique est de trouver des critères anatomiques qui reflètent au mieux l'association structure (anatomie)/fonction (AV).

1. L'épaisseur centrale rétinienne dans les études de vraie vie au cours de l'OMD traité par FAc

Dans les études cliniques, l'implant de FAc permet un maintien de l'AV et a aussi un effet anatomique avec une diminution de l'ordre de 44 % à 3 ans

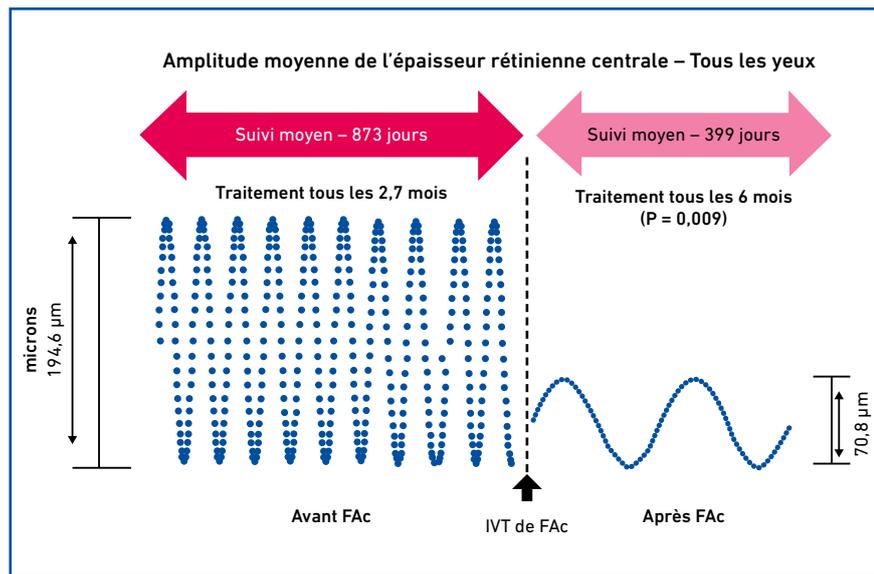


Fig. 2 : Évolution de l'amplitude de variation de l'ERC avant et après IVT de FAc, réduction nette après FAc [10].

de l'ERC. Les courbes d'évolution de l'ERC sous implant de FAc retrouvent une diminution de l'ERC rapide en 1 à 3 mois, de l'ordre de 39 %, puis un maintien prolongé dans le temps. L'ensemble des études retrouve une différence de profil anatomique avant et après IVT de FAc (fig. 2), avec une variabilité d'ERC sous DEX puis un lissage après implant de FAc.

2. Amplitude de variation de l'ERC après implant de FAc

Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'amplitude de l'ERC dans l'OMD avant et après implant de FAc, et retrouvent systématiquement une réduction de cette amplitude [4, 9]. Riemann *et al.* ont également évalué l'impact de l'implant de FAc sur les fluctuations anatomiques rétinienne des patients OMD [10]. L'amplitude de variation de l'ERC passe d'une moyenne de 231 µm avant implant de FAc à une moyenne de 96 µm après FAc. Par ailleurs, il existe une corrélation modeste mais significative entre AV finale et amplitude de variation de l'ERC au cours de l'étude.

L'amplitude de variation de l'ERC est le reflet des récives de l'OMD et il appa-

raît donc logique qu'une amplitude élevée a un effet négatif sur le résultat fonctionnel.

L'analyse des critères anatomiques et notamment des fluctuations anatomiques sera probablement facilitée par l'intelligence artificielle. Les traitements avec une durée d'action prolongée pourront limiter davantage ces fluctuations. On peut donc supposer que cette stabilité anatomique aura un effet bénéfique sur l'AV au long cours.

Présentation des résultats de l'étude de vraie vie du CFSR sur l'OMD traité par FAc

D'après la communication du Pr S. Baillif (CHU, Nice)

Le Pr S. Baillif a présenté les résultats de l'étude rétrospective française de vraie vie concernant l'utilisation de l'implant FAc menée par le CFSR.

97 yeux ont été inclus dont 78 avec un suivi de 6 mois ou plus. L'âge moyen de la cohorte était de 69 ans et 21 patients avaient reçu des injections bilatérales. Les patients étaient majoritairement des femmes (55 %).

L'analyse des autres caractéristiques des patients retrouve un diabète, le plus souvent de type 2, avec une ancienneté moyenne de 24 ans, une HbA1C à 7,4 % et une HTA chez 70 % d'entre eux. L'ancienneté de l'OMD est de 70 mois. La PPR était complète pour 60 % des patients et 94 % des patients étaient pseudophaques (opérés 5 ans avant injection de l'IVT de FAc), 11 % étaient glaucomateux. Les patients avaient reçu en moyenne 6 DEX (délai moyen de 15 semaines) avant l'IVT de FAc, et 4,5 (pour l'aflibercept) à 7,7 (pour le ranibizumab) injections d'anti-VEGF. Avant injection de FAc, l'AV moyenne était de 54 lettres, la pression oculaire de 14 mmHg et l'ERC moyenne de 443 µm.

La variation d'AV et d'ERC au cours du suivi est présentée dans la **figure 3**. La pression intraoculaire varie sur les 12 mois mais ne dépasse pas en moyenne 17 mmHg. Le délai moyen entre l'IVT de FAc et la dernière injection de DEX était de 11 semaines (0,5-163), 40 % des yeux ont reçu l'implant de FAc moins d'un mois après la dernière IVT de DEX et ils semblent avoir de meilleurs résultats d'AV et d'ERC. Après l'implant de FAc, un 1^{er} traitement additionnel a été proposé dans 36,2 % des cas (37 yeux) avec un délai moyen de 113 jours (0-462). Il s'agissait d'implants de DEX (15/37), d'anti-VEGF (18/37), de laser (3/37) et de triamcinolone périoculaire (1/37). Parmi ces 37 yeux, 25 ont nécessité un 2^e traitement additionnel (délai moyen 99 jours), 21 d'un 3^e (74 jours) et 9 d'un 4^e (89 jours).

Les complications de l'implant de FAc dans cette étude ont été un cas de cataracte (8 mois après l'implant de FAc) et 7 ajouts de traitements hypotonisants.

Au total, l'AV semble stable sous implant de FAc et l'ERC diminue. La tolérance pressionnelle est bonne dans cette étude. Ce ne sont toutefois que des données préliminaires avec un suivi de 6 mois pour la majorité des patients.

Congrès

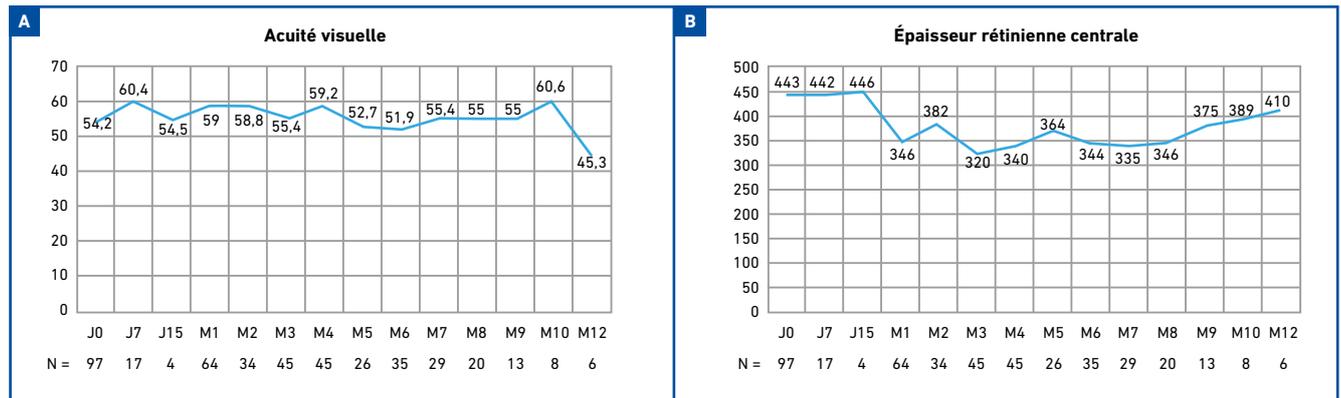


Fig. 3 : Variation de l'AV (A) et de l'ERC (B) au cours des 12 mois suivants l'IVT de FAC. À noter que le nombre de patients constituant la cohorte diminue au cours du temps.

BIBLIOGRAPHIE

- SIQUEIROS-MARQUEZ L, BÉNARD R, VACCA O *et al.* Protection of glial Müller cells by Dexamethasone in a mouse model of surgically induced blood-retinal barrier breakdown. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:876-886.
- CICINELLI MV, ROSENBLATT A, GROSSO D *et al.* On behalf of the International Retina Collaborative. The outcome of fluocinolone acetonide intravitreal implant is predicted by the response to dexamethasone implant in diabetic macular oedema. *Eye*, 2021 [online ahead of print].
- BAILEY C, CHAKRAVARTHY U, LOTERY A *et al.*; for the Medisoft Audit Group. Real-world experience with 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN) in the United Kingdom. *Eye*, 2017;31:1707-1715.
- MANSOUR SE, KIERNAN DF, ROTH DB *et al.* Two-year interim safety results of the 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant for the treatment of diabetic macular oedema: the observational PALADIN study. *Br J Ophthalmol*, 2021;105:414-419.
- CHAKRAVARTHY U, TAYLOR SR, KOCH FHJ *et al.* Changes in intraocular pressure after intravitreal fluocinolone acetonide (ILUVIEN): real-world experience in three European countries. *Br J Ophthalmol*, 2019;103:1072-1077.
- CAMPOCHIARO PA, BROWN DM, PEARSON A *et al.* FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2012;119:2125-2132.
- REHAK M, BUSCH C, UNTERLAUFT JD *et al.* Outcomes in diabetic macular edema switched directly or after a dexamethasone implant to a fluocinolone acetonide intravitreal implant following anti-VEGF treatment. *Acta Diabetol*, 2020; 57:469-478.
- EATON A, KOH SS, JIMENEZ J *et al.* The USER Study: a chart review of patients receiving a 0.2 g/day fluocinolone acetonide implant for diabetic macular edema. *Ophthalmol Ther*, 2019;8:51-62.
- SCHECHET SA, ADAMS OE, EICHENBAUM DA *et al.* Macular thickness amplitude changes when switching from discontinuous to continuous therapy for diabetic macular oedema. *BMJ Open Ophthalmol*, 2019;4:e000271.
- RIEMANN CD, EATON AM, CUTINO A. Reduction in retinal thickness fluctuations after treatment with fluocinolone acetonide implant for DME: a post-hoc analysis of the USER Study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2020;51:298-306.

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



Quand faut-il prescrire des corticoïdes en cas d'inflammation de la surface oculaire ?

Par S. Stéphan, S. Doan

REVUES GÉNÉRALES

DOSSIER : PRISE EN CHARGE DU GLAUCOME



Comment choisir le traitement d'un glaucome à angle ouvert: collyre ou trabéculoplastie laser ?



IVT vs systèmes de délivrance prolongée

Méthodes et pathologies de la surface oculaire: du diagnostic moderne aux solutions pratiques pour ne plus se frotter les yeux

REVUE DE PRESSE



15 AVRIL 2021

Imagerie en RetroMode

Deux cas cliniques publiés récemment illustrent l'intérêt, sinon médical, tout au moins esthétique de l'imagerie en RetroMode disponible sur le SLO Mirante commercialisé par Nidek [1]. Les deux cas ont été publiés par une équipe conjointe entre le département de sciences biomédicales et cliniques de Milan en Italie et le service d'ophtalmologie de l'UCLA à Los Angeles.



13 AVRIL 2021

Photobiomodulation: ne nous emballons pas!



23 MARS 2021

Radiothérapie Boom-Boom: 2 jours et c'est fait!



18 MARS 2021

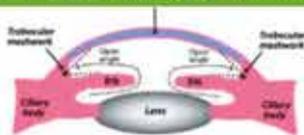
PAMM chroniques et HTA modérée



22 FÉVRIER 2021

Pachychorioid: un soulèvement rétinien particulier

DOSSIER : PRISE EN CHARGE DU GLAUCOME



OPEN-ANGLE GLAUCOMA

25 Avril 2021

Glaucome à angle ouvert: que faire en cas de mauvaise évolution ?

Lorsqu'un glaucome est traité par une monothérapie, un...

www.realites-ophtalmologiques.com

DOSSIER : PRISE EN CHARGE DU GLAUCOME



30 Avril 2021

Comment choisir le traitement d'un glaucome à angle ouvert: collyre ou trabéculoplastie laser ?

Hypertonie oculaire: voir à préserver la vision mais...



Vous avez une observation clinique riche d'enseignement pour la communauté ophtalmologique, intéressante pour sa prise en charge diagnostique ou thérapeutique, complexe ou grave.

Participez à l'édition 2021 de la 1^{re} plateforme d'échanges cliniques en ophtalmologie

Accès à la plateforme

BOUSCH+LOMB

EN PARTENARIAT AVEC réalités



Adaptation de lentilles souples techniques
Conseils d'experts

LIRE

ARCHIVES NUMEROS >

TRANSITIONS NATURELLES^{1,2}

STABLE^{3,4}

SIMPLE

BAUSCH + LOMB ULTRA®
MULTIFOCLE POUR ASTIGMATES



NOUVEAU



Disponible en 48h



Essais gratuits

ADAPTATION FACILE : IDENTIQUE À ULTRA® POUR PRESBYTES²

1. ULTRA® Comfort Experience™ for Presbyopia Data Analysis Phase 1 + 2. 2017. 2. Scotton D., Perceptions of Bausch + Lomb PureVision 2 for Presbyopia field observation evaluation. Rochester, NY. 2013. 3. Bausch + Lomb ULTRA® Multifocal for Astigmatism stabilization study. 4. Results from a 7-investigator, multi-site 2-week study of Bausch + Lomb ULTRA® for Astigmatism contact lenses on 157 current soft contact lens wearers. 2017. Mars 2021 © Bausch Lomb incorporated ®™ sont des marques déposées de Bausch Lomb incorporated. Les lentilles de contact souples mensuelles ULTRA® sont des Dispositifs Médicaux de classe II a, fabriqués par Bausch Lomb Incorporated USA, qui portent le marquage CE 0050 dont l'évaluation de conformité a été établie par l'organisme habilité NSAI. Ces lentilles corrigent les amétropies. Pour recommander une utilisation correcte et sécuritaire des lentilles et leur confirmer la durée de port ainsi que la période de renouvellement, veuillez lire attentivement les instructions figurant sur l'étiquetage. Ces dispositifs médicaux ne sont pas pris en charge par les organismes publics d'assurance maladie, excepté dans les indications suivantes kératocône, astigmatisme irrégulier, myopie supérieure ou égale à 8 dioptries, aphakie, anisométrie à 3 dioptries non corrigéables par des lunettes, strabisme accommodatif. Identification : 21/02/BAUSCH&LVC/PM/007