

**Nouvelles thérapeutiques péri- ou intraoculaires
pour les uvéites non infectieuses**

Indications préférentielles des MIGS en 2021

Télangiectasies : diagnostic et avancées thérapeutiques

La chirurgie réfractive actuelle chez le myope

Les indications de la ciclosporine collyre

Le déficit en cellules souches limbiques



TRANSITIONS NATURELLES^{1,2}

STABLE^{3,4} SIMPLE

BAUSCH + LOMB ULTRA®
MULTIFOCALE 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 corrigées par des lunettes, strabisme accommodatif. Identification : 21/02/BAUSCH&LVC/PM/007

BAUSCH + LOMB

13^{es}

JOURNÉES INTERACTIVES
DE FORMATION DE RÉALITÉS
OPHTHALMOLOGIQUES



Jeudi 16 et Vendredi 17 décembre 2021

NEWCAP Event Center-Paris



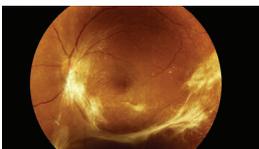
JOURNÉES INTERACTIVES DE FORMATION DE RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

Jeudi 16 décembre matin



➤ Segment antérieur (myopie – presbytie)

– Présidente : Pr Béatrice Cochener



➤ Diabète

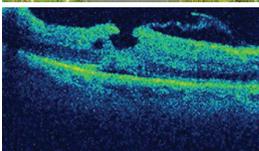
– Présidente : Pr Audrey Giocanti-Aurégan

Jeudi 16 décembre après-midi



➤ DMLA

– Présidents : Drs Thomas Desmettre et Sarah Mrejen



➤ Imagerie

– Présidente : Pr Aude Couturier

Vendredi 17 décembre matin



➤ Sécheresse oculaire

– Président : Pr Pierre-Jean Pisella



➤ Glaucome

– Président : Pr Florent Aptel

Vendredi 17 décembre après-midi



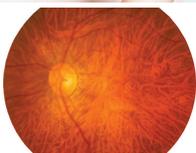
➤ Allergie

– Président : Pr Bruno Mortemousque



➤ Contactologie

– Présidente : Dr Marie-Aude Lureau-Cornuot



➤ OVR

– Présidente : Dr Agnès Glacet-Bernard

Coordination scientifique : Drs Thomas Desmettre et Damien Gatinel

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

Sommaire

Juin 2021

n° 282



BRÈVES

8 Pronostic des occlusions veineuses

Polysulfate de pentosan sodique et toxicité rétinienne

T. Desmettre

46 La chirurgie réfractive actuelle chez le myope

L. Trinh

REVUES GÉNÉRALES

11 Les indications de la ciclosporine collyre

M.-C. Trone

16 Nouvelles thérapeutiques péri- ou intraoculaires pour les uvéites non infectieuses

A.-L. Rémond

22 Indications préférentielles des chirurgies micro-invasives pour le glaucome (MIGS) en 2021

A. Grise-Dulac

31 Le déficit en cellules souches limbiques

R. Mouchel, C. Burillon

41 Télangiectasies : diagnostic et avancées thérapeutiques

M. Tessier

CONGRÈS

51 Quelle complémentarité entre l'échographie et l'OCT en 2021 ?

M. Strehö

55 Phacoémulsification : pensez à la surface !

A. Rousseau

Un bulletin d'abonnement est en page 50.

Image de couverture :

©ozrimoz@shutterstock.com

Brèves

Pronostic des occlusions veineuses

KOGO T, MURAOKA Y, UJI A *et al.* Angiographic risk factors for recurrence of macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Retina*, 2021;41:1219-1226.

Depuis une dizaine d'années, l'OCT-angiographie est venu progressivement apporter des informations pronostiques sur la qualité du lit capillaire des patients présentant une occlusion de la veine centrale de la rétine ou une occlusion de branche. La présence de zones de non-perfusion paramaculaires en OCT-angio apparaît en effet corrélée de façon significative au chiffre d'acuité visuelle et à la sensibilité maculaire en micropérimétrie [1]. Un autre élément, finalement complémentaire, repose sur l'analyse de la taille de la zone avasculaire centrale [2]. Ce paramètre est récemment apparu comme le meilleur élément prédictif du pronostic visuel des occlusions veineuses.

Il reste pourtant difficile, devant un patient donné, de déterminer la durée d'évolution de la maladie comme le nombre d'injections d'anti-VEGF qui sera nécessaire. Pour les occlusions de branche veineuse, environ 70-80 % des patients développent une récurrence de l'œdème maculaire à l'issue des injections initiales d'anti-VEGF [3].

Dans cette étude rétrospective monocentrique, les auteurs ont repris les dossiers de 51 patients consécutifs présentant une occlusion de branche de la veine centrale de la rétine traités avec 3 injections mensuelles de ranibizumab et des injections supplémentaires si nécessaire.

Au 3^e mois, les auteurs ont établi, à l'aide des images d'OCT-angiographie, l'index de dilatation des vaisseaux parafovéaux (VDI). Ils ont évalué les variations de la dilatation des vaisseaux parafovéaux dans les différents secteurs au pourtour de la fovéola et évalué l'association de cet index avec les modifications de l'épaisseur rétinienne (les reprises de l'œdème maculaire) au 3^e et au 5^e mois, ainsi qu'avec le nombre d'injections de ranibizumab qui était requis au cours des 12 mois de l'étude (*fig. 1*).

Au 3^e mois, dans le territoire de la veinule en cause, les VDI des secteurs parafovéaux nasal et temporal étaient significativement associés à l'épaississement parafovéal correspondant (respectivement $p = 0,020$, $0,010$ et $< 0,001$). En outre, ces VDI parafovéaux étaient significativement associés au risque de reprise de l'œdème en regard de la fovéa ($p = 0,037$ et $0,026$ respectivement pour les VDI nasal et temporal). Enfin, le VDI du secteur temporal était associé de façon significative avec le nombre total d'injections intravitréennes de ranibizumab requis au cours des 12 mois de l'étude ($p = 0,040$).

Les auteurs concluent donc que l'index de dilatation des capillaires parafovéaux peut refléter le degré de congestion

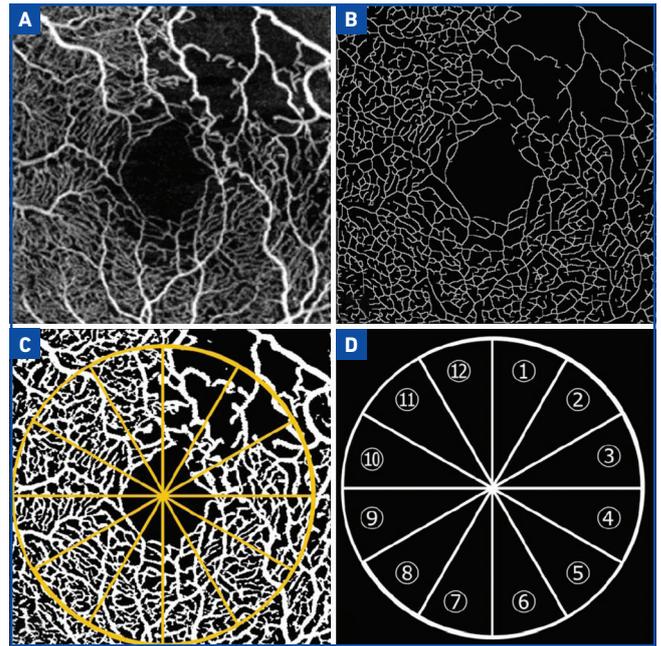


Fig. 1 : Évaluations quantitative et sectorielle de la vascularisation de la rétine maculaire par OCT-angiographie chez les patients atteints d'occlusion de branche veineuse. **A :** image d'OCT-angiographie $3 \times 3 \text{ mm}^2$ avec moyennage de la zone maculaire au 3^e mois après les trois injections initiales de ranibizumab. **B :** image squelettisée créée à partir de l'image d'OCT-angio binarisée. La densité des vaisseaux, définie comme le rapport entre la surface occupée par les vaisseaux et la surface totale, a été évaluée. Après squelettisation de l'image binarisée, la densité de la longueur des vaisseaux (longueur des vaisseaux par unité de surface) a été mesurée. L'index de dilatation des vaisseaux (VDI) est défini comme le calibre moyen des vaisseaux. Il est calculé en divisant la surface totale du vaisseau sur l'image binarisée par la longueur totale du vaisseau sur l'image squelettisée. **C :** un cercle de 3 mm de diamètre, centré sur la zone avasculaire centrale, a été dessiné et divisé en segments de 30° . **D :** la densité des vaisseaux et l'index de dilatation des vaisseaux (VDI) sont calculés pour des segments de 120° dans chaque direction – supérieure (côté affecté: 1, 2, 11 et 12), inférieure (côté opposé: 5-8), nasale (8-11) et temporale (2-5; d'après Kogo T *et al.* *Retina*, 2021).

des capillaires associé à l'occlusion de branche veineuse. En particulier, le VDI du secteur parafovéal temporal peut être un élément prédictif du risque de reprise de l'œdème maculaire et du nombre de traitements nécessaires par anti-VEGF intravitréen.

BIBLIOGRAPHIE

- KADOMOTO S, MURAOKA Y, OOTO S *et al.* Evaluation of macular ischemia in eyes with branch retinal vein occlusion: an optical coherence tomography angiography study. *Retina*, 2018;38:272-282.
- HAJDU D, TOLD R, ANGELI O *et al.* Identification of microvascular and morphological alterations in eyes with central retinal non-perfusion. *PLoS One*, 2020;15:e0241753.
- MIWA Y, MURAOKA Y, OSAKA R *et al.* Ranibizumab for macular edema after branch retinal vein occlusion: one initial injection versus three monthly injections. *Retina*, 2017;37:702-709.

ESPACER LES INJECTIONS JUSQU'À 16 SEMAINES EST DÉJÀ UNE RÉALITÉ DANS L'ÉTUDE ALTAIR*



DMLA : EYLEA® est indiqué en **1^{ère} intention** dans le traitement chez l'adulte de la forme néovasculaire (humide) rétrofovolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.^{1,2,3} *Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*



Méthodologie de l'étude ALTAIR¹ Résultats à 96 semaines disponibles

Objectifs de l'étude : ALTAIR était une étude multicentrique, randomisée en ouvert, d'une durée de 96 semaines, conduite chez 247 patients japonais atteints de la forme humide de la DMLA naïfs de traitement, conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'Eylea® administré selon un protocole « *Treat and Extend* » avec deux durées d'ajustement différentes des intervalles entre les injections (2 semaines et 4 semaines).

Descriptif et schéma de l'étude : Tous les patients ont reçu une dose mensuelle de 2 mg d'Eylea® pendant 3 mois suivie d'une injection après un intervalle étendu à 2 mois. À la semaine 16, les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 dans deux groupes de traitement : 1) Eylea® selon un protocole « *Treat and Extend* » avec des ajustements de 2 semaines et 2) Eylea® selon un protocole « *Treat and Extend* » avec des ajustements de 4 semaines. L'extension ou le raccourcissement de l'intervalle entre deux injections était décidé selon des critères visuels et/ou anatomiques définis dans le protocole avec un intervalle entre deux injections de 16 semaines maximum* pour les deux groupes.

Critère principal de l'étude : Variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 52 (en lettre ETDRS).

Critères secondaires de l'étude : Proportion de patients avec une perte < 15 lettres ; Proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC entre l'inclusion et la semaine 52 ; Variation de l'épaisseur centrale rétinienne de l'inclusion à la semaine 52 ; Proportion de patients sans fluide visible à l'OCT à la semaine 52 ; Tolérance.

* Des intervalles au-delà de quatre mois entre les injections n'ont pas été étudiés.

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



EYLEA® 40 mg/ml,
solution injectable
en flacon



EYLEA® 40 mg/ml,
solution injectable en
seringue préremplie

Pour une information complète, vous pouvez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit en flashant ces QR Codes ou directement sur :

- la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)
- le site de Bayer (<http://www.bayer.fr>).

Conditions de prescription et de délivrance : Liste I. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Uniquement sur ordonnance. Remb. séc. Soc. 100%.

Pharmacovigilance / Information médicale (N° vert) : 0 800 87 54 54

ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study ; MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée ; OCT : Tomographie par Cohérence Optique ; *Treat and Extend* : traiter et étendre.

1. RCP EYLEA®. 2. HAS. Avis de la CT EYLEA® du 03/04/2013. 3. HAS. Avis de la CT - Place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS®, EYLEA® et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme humide de la DMLA. 11/10/2017.

Brèves

Polysulfate de pentosan sodique et toxicité rétinienne

ABOU-JAUDE M, FRASER C, MALDONADO RS. Update on maculopathy secondary to pentosan polysulfate toxicity. *Curr Opin Ophthalmol*, 2021;32:233-239.

Le polysulfate de pentosan sodique (PPS) est un glucosaminoglycane semi-synthétique, analogue aux héparines de bas poids moléculaire, aux propriétés anticoagulante, fibrinolytique et anti-inflammatoire. Ce médicament est utilisé en urologie avec une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le syndrome de la vessie douloureuse de l'adulte, en particulier dans les cystites interstitielles. L'effet sur les symptômes (douleur, pollakiurie, urgenturie, nycturie notamment) ne semble pas clairement établi. Un rapport de la Haute Autorité de santé (HAS) de janvier 2018 fait état d'un faible service médical rendu, sans impact évident sur la qualité de vie des patients [1].

Depuis un premier article publié en 2018 par Pearce *et al.* [2], le site du Vidal précise la possibilité de maculopathies pigmentaires associées au PPS [3]. Une revue publiée en mai dans *Current Opinion in Ophthalmology* précise les données sur l'incidence et la dose toxique du PPS pour l'épithélium pigmentaire et la rétine maculaire.

Depuis l'article de Pearce, des études complémentaires ont permis de mieux caractériser la toxicité du PPS comme un dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire rétinien centré sur le pôle postérieur, qui peut progresser malgré l'arrêt du médicament (*fig. 1*). L'exposition requise peut être aussi faible que 0,325 kg en 2,25 ans, mais la moyenne est plus proche d'une dose cumulée de 1 à 2 kg pendant 10 à 15 ans. L'imagerie multimodale devra inclure la réflectance dans le proche infrarouge, l'OCT et l'autofluorescence du fond d'œil (*fig. 2*).

Des études transversales ont mis en évidence une corrélation entre la dose cumulative et la probabilité comme la gravité de la maculopathie. Les premières estimations de la prévalence varient de 12,7 à 41,7 % selon la posologie, avec des taux globaux d'environ 20 %.

Devant un patient associant des altérations inexplicables de l'épithélium pigmentaire maculaire et des difficultés d'adaptation à l'obscurité, l'interrogatoire recherchera une exposition au PPS. De même, les patients dont l'exposition au PPS est connue doivent être examinés. Des recherches supplémentaires sont encore nécessaires pour affiner les protocoles de dépistage mais on peut actuellement envisager un examen initial et un examen après 5 ans et/ou 500 g d'exposition, suivis d'un dépistage annuel d'une éventuelle toxicité maculaire.

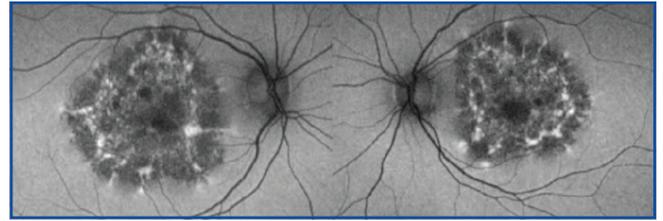


Fig. 1 : Patient ayant été exposé au PPS pendant 15 ans. L'acuité visuelle des deux yeux est supérieure à 5/10. Clichés en autofluorescence montrant des zones d'hyper- et d'hypoautofluorescence importantes et relativement symétriques en regard de la macula (d'après Abou-Jaoude M *et al.* *Curr Opin Ophthalmol*, 2021).

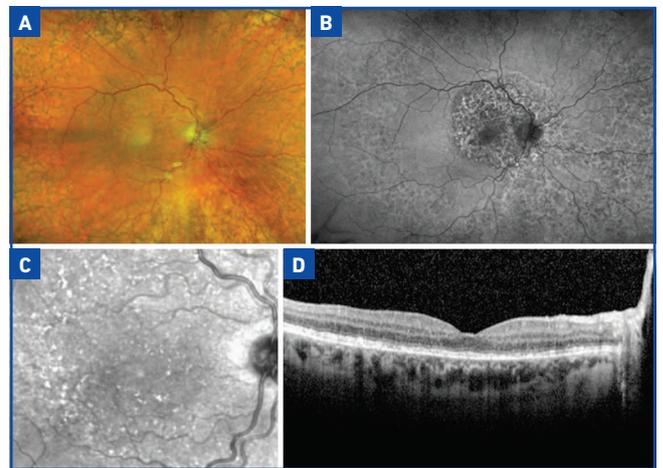


Fig. 2 : Maculopathie toxique au PPS, œil droit. **A :** photographie du fond d'œil en couleur avec une dégénérescence réticulaire périphérique et de faibles modifications maculaires non spécifiques de l'épithélium pigmentaire rétinien (EP). **B :** cliché en autofluorescence montrant un aspect moucheté hyper- et hypoautofluorescent en regard de la macula et le nerf optique. **C :** image en proche infrarouge montrant des modifications claires et mouchetées de l'EP. **D :** coupe en OCT-B montrant un aspect irrégulier de l'EP (d'après Abou-Jaoude M *et al.* *Curr Opin Ophthalmol*, 2021).

BIBLIOGRAPHIE

1. Rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2018 : www.has-sante.fr/jcms/c_2826597/fr/elmiron-pentosan-sodique-poly-sulfate-ou-pps
2. PEARCE WA, CHEN R, JAIN N. Pigmentary maculopathy associated with chronic exposure to pentosan polysulfate sodium. *Ophthalmology*, 2018;125:1793-1802.
3. Site du Vidal rapportant des cas de maculopathie pigmentaire chez les patients traités par pentosan sodique polysulfate : www.vidal.fr/actualites/23572-elmiron-poly-sulfate-de-pentosan-sodique-risque-de-maculopathie-pigmentaire-et-mesures-de-precaution.html



T. DESMETTRE

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

Revue générale

Les indications de la ciclosporine collyre

RÉSUMÉ : La ciclosporine collyre est un traitement indispensable dans l'arsenal thérapeutique des pathologies inflammatoires de la surface oculaire et/ou de la cornée et en prévention du rejet de greffe. Elle est utilisée notamment en cas de corticodépendance afin de limiter les effets iatrogènes des corticoïdes topiques. Différentes concentrations sont aujourd'hui disponibles en fonction des indications. L'observance thérapeutique reste un des enjeux de la prescription de ce collyre car la tolérance à l'instillation n'est pas toujours bonne. Une information des patients et une surveillance ophtalmologique régulière sont nécessaires.



M.-C. TRONE
Service d'Ophtalmologie,
CHU de SAINT-ÉTIENNE.

La plupart des pathologies de la surface oculaire et cornéennes présentent une composante inflammatoire dont le traitement peut nécessiter l'utilisation de corticoïdes [1]. Afin de limiter les effets iatrogènes potentiels de cette classe thérapeutique (en particulier glaucome cortisonique, cataracte...), des immunosuppresseurs topiques tels que la ciclosporine A (inhibiteur de la calcineurine) peuvent être prescrits.

Différentes concentrations et compositions (excipients) sont disponibles en fonction des indications et des unités de production [2]. Ce collyre est actuellement fabriqué par des pharmacies hospitalières – concentration de 0,05 à 2 % et statut de "préparation magistrale" – ou par l'industrie.

Indications du collyre à la ciclosporine

1. Pathologies de la surface oculaire

● *Syndromes secs oculaires (SSO)* (fig. 1A)

La ciclosporine collyre peut être prescrite dans les SSO résistants à un traitement lubrifiant, comme nous le rappelle la conférence de consensus du DEWS 2 [3]. Ce traitement réduit de nombreux marqueurs de l'inflamma-

tion et l'osmolarité des larmes. Elle a également des effets anti-apoptotiques intéressants dans le traitement des SSO. Son efficacité a été confirmée par de nombreuses méta-analyses [4] et il s'agit d'un traitement devenu indispensable dans l'arsenal thérapeutique des SSO modérés à sévères, notamment dans les cas les plus complexes de maladie du greffon contre l'hôte ou de syndrome de Gougerot-Sjögren.

Dans cette indication, des concentrations de 0,05 ou 0,1 % suffisent le plus souvent [5, 6]. En France, dans la sécheresse oculaire avec kératite sévère rebelle, nous disposons d'une forme de ciclosporine en émulsion cationique à 0,1 % sans conservateur, se présentant sous forme d'unidoses et disponible actuellement uniquement en pharmacie hospitalière.

● *Kératoconjonctivites (KC) allergiques sévères*

>>> *Kératoconjonctivite vernale (KCV, fig. 1B et C)*: elle concerne le plus souvent les garçons avant 10 ans et est prédominante en saison estivale. Un terrain atopique est fréquemment retrouvé. Elle peut être pourvoyeuse de cécité en raison de complications cornéennes possibles (ulcère et/ou plaque vernale) associées à des papilles géantes et/ou grains de Trantas. L'inflammation est généralement très bien contrôlée par corticothérapie

I Revues générales

locale mais la corticodépendance est fréquente. La ciclosporine pendant l'été est souvent efficace, en permettant la diminution ou l'arrêt des corticoïdes [7].

Depuis peu, un collyre en unidoses à base de ciclosporine 1 mg/mL associée à une émulsion cationique est disponible en France en pharmacies de ville et hospitalières pour le traitement de seconde intention de la KCV sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, en cas d'échec des collyres antiallergiques et de corticodépendance. La posologie initiale recommandée est d'une goutte 4 fois par jour pendant plusieurs semaines [8].

>>> Kératoconjonctivite atopique : elle concerne l'adulte atopique et se caractérise par un eczéma chronique des paupières associé à une conjonctivite prurigineuse. Les atteintes cornéennes peuvent compliquer ce tableau (ulcère récidivant, néovascularisation, surinfections). La corticodépendance est également fréquente. La ciclosporine est généralement efficace, mais souvent mal tolérée.

● Rosacée et kératoconjonctivite phlycténulaire (fig. 1D)

Il faut distinguer les formes corticodépendantes avec inflammation sévère (kératoconjonctivites phlycténulaires, infiltrats catarrhaux) des sécheresses évaporatives rebelles. Dans les kératoconjonctivites phlycténulaires de l'enfant ou du sujet jeune, avec complications cornéennes ne répondant pas aux antibiotiques et/ou en cas d'infiltrats catarrhaux multirécidivants ou de sclérite avec corticodépendance, la ciclosporine en collyre à 0,5 à 2 % peut également être utile. Cette dernière a une efficacité remarquable [9]. Elle est prescrite sur une durée prolongée de 4 à 6 mois, à la posologie initiale de 4 gouttes/jour avec diminution progressive. Son arrêt est possible lorsque les phlycténules ont totalement disparu [10]. Dans les syndromes secs évaporatifs ou dans les blépharites symptomatiques résistantes au traitement par

soins des paupières et antibiotiques, la ciclosporine en collyre à 0,05 ou 0,1 % peut être proposée. La posologie est alors d'une goutte 1 à 4 fois/jour, au long cours (cf. ci-dessus SSO) [11].

● Autres indications

Un traitement par ciclosporine peut être proposé à tous les patients présentant une pathologie de la surface oculaire pourvoyeuse d'inflammation, en particulier s'il existe une corticodépendance. Pour des pathologies plus rares, seuls quelques *case reports* sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité de la ciclosporine collyre. C'est le cas par exemple dans la pemphigoïde oculaire cicatricielle [12] ou la kératoconjonctivite limbique supérieure de Théodore [13].

2. Pathologies cornéennes

● Greffes de cornée/rejets de greffe (fig. 2A)

La ciclosporine est utilisée dans plusieurs transplantations d'organes et dans sa forme collyre dans la greffe de cornée, en particulier à haut risque de rejet. Dans cette indication, une concentration à 2 %

est favorisée. Contrairement aux corticoïdes qui ont une action non spécifique et qui peuvent être sources de complications (notamment d'hypertonie), la ciclosporine inhibe spécifiquement la réaction de rejet, en inhibant la transcription de l'interleukine 2 et l'activation spécifique des lymphocytes T. Même si la ciclosporine collyre est aujourd'hui couramment utilisée dans cette indication [14], le nombre d'essais contrôlés randomisés reste limité et de futurs essais sur un grand nombre de patients sont nécessaires [15, 16]. Depuis fin 2020, une ciclosporine 2 % en unidoses possède une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) en France dans cette indication.

● Kératites corticodépendantes

>>> HSV/VZV (fig. 2B) : les corticoïdes peuvent être utilisés sous plusieurs formes (collyre, pommade, injections sous-conjonctivales, voie orale ou intraveineuse) au cours des complications inflammatoires des atteintes oculaires des virus du groupe herpès, sauf dans les atteintes épithéliales ou nécrotiques. La ciclosporine topique 2 % est utile pour prendre en charge les kératites stromales non nécrotiques corticodépendantes [17]. Ce traitement est



Fig. 1 : Exemples d'indications de la ciclosporine collyre dans les pathologies de la surface oculaire. **A :** kératoconjonctivite sèche ou SSO. **B :** kératoconjonctivite vernale avec papilles géantes. **C :** kératoconjonctivite vernale avec complication cornéenne (plaque vernale). **D :** rosacée oculaire avec infiltrat catarrhal.

aussi intéressant dans les formes spontanément récidivantes, probablement en réduisant l'inflammation résiduelle, elle-même source de réactivation virale.

>>> **Adénovirus (fig. 2C)**: une kératite nummulaire peut compliquer une infection à adénovirus. En cas d'atteinte du centre de la cornée et/ou de baisse d'acuité visuelle, des corticoïdes topiques sont prescrits avec, le plus souvent, une bonne récupération fonctionnelle. Une récurrence des opacités sous-épithéliales à l'arrêt du traitement et une corticodépendance peuvent survenir chez 30 à 50 % des patients. Un traitement par ciclosporine collyre 0,5, 1 ou 2 % peut être proposé seul ou en combinaison avec un corticoïde topique, avec une décroissance très progressive.

>>> **Kératite de Thygeson**: il s'agit d'une pathologie inflammatoire rare de l'épithélium cornéen d'étiologie inconnue, qui se caractérise par la présence de nodules épithéliaux ayant un aspect très similaire à ceux de la kératite à adénovirus. Les corticoïdes topiques sont particulièrement efficaces mais une corticodépendance est quasi constante. Un traitement par ciclosporine collyre peut alors être proposé dans les formes invalidantes [18].

● **Sclérites et ulcères de (pseudo-) Mooren (fig. 2D)**

Certaines maladies systémiques (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Gougerot-Sjögren, maladie de Crohn, lupus érythémateux disséminé...) peuvent avoir des atteintes cornéennes ou sclérales nécessitant un traitement par corticoïdes topiques ou systémiques. En cas d'efficacité de la corticothérapie locale, notamment en présence d'une corticodépendance, la ciclosporine collyre peut être prescrite.

3. Pathologies intraoculaires

Malgré des résultats encourageants dans des modèles expérimentaux d'uvéïte

POINTS FORTS

Indications de la ciclosporine collyre :

- Pathologies de la surface oculaire : syndromes secs oculaires, kératoconjunctivites allergiques sévères (vernales et atopiques), rosacée et kératoconjunctivite phlycténulaire, autres (KC limbique supérieure de Théodore, pemphigoïde oculaire chronique...).
- Pathologies cornéennes : greffes de cornée/rejets de greffe, kératites corticodépendantes (HSV/VZV, adénovirus, Thygeson...), sclérites et ulcères de (pseudo-) Mooren.

chez le lapin [19] et le rat, il n'a pas été prouvé de passage intraoculaire du collyre chez l'homme. De ce fait, la ciclosporine collyre n'est pas utilisée dans ces indications.

– forme concentrée à 0,5, 1 ou 2 % dans les pathologies inflammatoires corticodépendantes.

La ciclosporine en collyre a un aspect plus ou moins huileux en fonction de sa composition (émulsion cationique ou véhicule huileux tel que de l'huile de ricin par exemple).

Prescription d'un collyre à la ciclosporine

1. Fabrication et délivrance

Les concentrations de ciclosporine A dans le collyre varient en fonction des indications :

– forme diluée à 0,05 ou 0,1 % pour les syndromes secs ;

Qu'elle soit fabriquée par l'industrie ou par certaines pharmacies hospitalières, la ciclosporine collyre peut être prescrite par tout ophtalmologiste. La délivrance se fait selon les produits auprès des pharmacies hospitalières ou des pharmacies de ville ou nécessite une demande

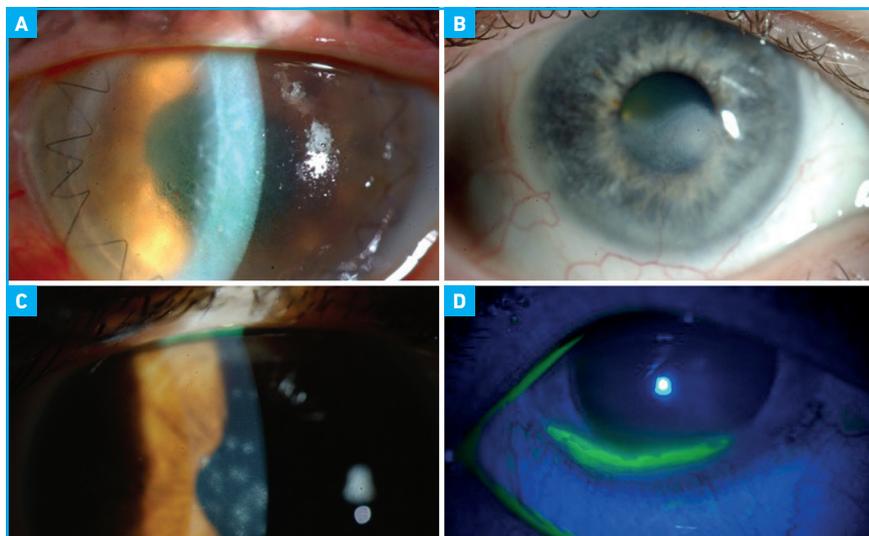


Fig. 2 : Exemples d'indications de la ciclosporine collyre dans les pathologies cornéennes. **A :** rejet massif d'une kératoplastie transfixiante. **B :** kératite disciforme au cours d'une infection oculaire à HSV. **C :** kératite nummulaire post-infection à adénovirus. **D :** ulcère de pseudo-Mooren au cours d'une polyarthrite rhumatoïde.

Revue générale

d'ATU nominative auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

2. Informations aux patients

Lors de la 1^{re} prescription, il est important de prévenir les patients de la possibilité de brûlures à l'instillation. La mise au frigo du collyre peut alors être recommandée pour atténuer ce désagrément, de même qu'une instillation le soir, concomitante de larmes artificielles. Un nettoyage soigneux des paupières après instillation est également recommandé afin d'éviter une réaction cutanée péri-oculaire (en particulier un eczéma). Une sensation de flou visuel est fréquente pendant quelques minutes du fait du caractère huileux du collyre. Si le patient est porteur de lentilles, l'instillation de cyclosporine doit être réalisée en dehors des temps de port. De même, il est préférable d'instiller le collyre à distance des autres traitements.

La cyclosporine collyre n'est efficace qu'au bout de 4 à 6 semaines d'instillation. Une prescription contemporaine de corticoïdes topiques est souvent réalisée pendant cette période.

Malgré ces conseils, la tolérance locale de ce collyre n'est pas bonne et l'observance thérapeutique au long cours est médiocre pour un pourcentage significatif de patients.

3. Précautions et surveillance

Le risque infectieux avec ce collyre immunosuppresseur est possible mais, en pratique, très rare. Il s'agit essentiellement d'infections virales de type *molluscum contagiosum*, papillome et herpès oculaire. De ce fait, une surveillance accrue peut être judicieuse chez des patients présentant des épisodes d'herpès oculaire récidivants. Une prophylaxie par valaciclovir au long cours peut être prescrite.

Du fait d'un passage systémique quasi nul, aucune surveillance biologique n'est

nécessaire, bien qu'un dosage de cyclosporinémie soit possible. La tolérance, l'observance et l'efficacité du traitement sont évaluées régulièrement en consultation.

Conclusion

La cyclosporine collyre est un traitement indispensable dans l'arsenal thérapeutique des pathologies inflammatoires de la surface oculaire et/ou de la cornée et en prévention du rejet de greffe. L'observance thérapeutique reste un des enjeux de la prescription de ce collyre. Une information des patients et une surveillance ophtalmologique régulière sont nécessaires.

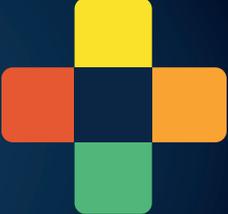
BIBLIOGRAPHIE

- DOAN S. Cyclosporine en collyre dans les pathologies de la surface oculaire. Quand et comment ? *Pratiques en Ophtalmologie*, 2017;11:25-28.
- ROBERT PY. Collyre à la cyclosporine A : fabrication, toxicité, pharmacocinétique et indications en l'an 2000. *J Fr Ophtalmol*, 2001;24:527-535.
- JONES L, DOWNIE LE, KORB D *et al*. TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf*, 2017;15:575-628.
- TUAN H-I, CHI S-C, KANG Y-N. An updated systematic review with meta-analysis of randomized trials on topical cyclosporin A for dry-eye disease. *Drug Des Devel Ther*, 2020;14:265-274.
- PRABHASAWAT P, TESAVIBUL N, MAHAWONG W. A randomized double-masked study of 0.05% cyclosporine ophthalmic emulsion in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea*, 2012; 31:1386-1393.
- PERRY HD, DOSHI-CARNEVALE S, DONNENFELD ED *et al*. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea*, 2006;25:171-175.
- DOAN S, GABISON E, ABITBOL O *et al*. [Efficacy of topical 2% cyclosporine A as a steroid-sparing agent in steroid-dependent vernal keratoconjunctivitis]. *J Fr Ophtalmol*, 2007;30:697-701.
- Clinical Review Report: Cyclosporine (VERKAZIA): (Santen Canada Inc.): Indication: Treatment of severe vernal keratoconjunctivitis in children from four years of age through adolescence [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 [cited 2021 Jan 14]. (CADTH Common Drug Reviews). Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558360/
- DOAN S, GABISON E, GATINEL D *et al*. Topical cyclosporine A in severe steroid-dependent childhood phlyctenular keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 2006;141:62-66.
- DOAN S, BRÉMOND-GIGNAC D, CASTELAIN M *et al*. Stratégies thérapeutiques dans les dysfonctionnements meibomiens et les blépharites. In: PISELLA PJ, BAUDOIN C, HOANG-XUAN T. *Surface oculaire*. Rapport SFO 2015, Elsevier-Masson, p. 643-648.
- SCHECHTER BA, KATZ RS, FRIEDMAN LS. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther*, 2009;26:651-659.
- ALONSO A, BIGNONE ML, BRUNZINI M *et al*. Ocular autoimmune pemphigoid and cyclosporin A. *Allergol Immunopathol*, 2006;34:113-115.
- SAHIN A, BOZKURT B, IRKEC M. Topical cyclosporine A in the treatment of superior limbic keratoconjunctivitis: a long-term follow-up. *Cornea*, 2008;27:193-195.
- KHAROD-DHOLAKIA B, RANDLEMAN JB, BROMLEY JG *et al*. Prevention and treatment of corneal graft rejection: current practice patterns of the Cornea Society (2011). *Cornea*, 2015;34:609-614.
- DI ZAZZO A, KHEIRKHAH A, ABUD TB *et al*. Management of high-risk corneal transplantation. *Surv Ophthalmol*, 2017; 62:816-827.
- ABUDOU M, WU T, EVANS JR *et al*. Immunosuppressants for the prophylaxis of corneal graft rejection after penetrating keratoplasty. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015:CD007603.
- KNICKELBEIN JE, HENDRICKS RL, CHARUKAMNOETKANOK P. Management of herpes simplex virus stromal keratitis: an evidence-based review. *Surv Ophthalmol*, 2009;54:226-234.
- DEL CASTILLO JM, DEL CASTILLO JB, GARCIA-SANCHEZ J. Effect of topical cyclosporin A on Thygeson's superficial punctate keratitis. *Doc Ophthalmol*, 1996-1997;93: 193-198.
- SASAMOTO Y, HIROSE S, OHNO S *et al*. Topical application of cyclosporin ophthalmic solution containing alpha-cyclodextrin in experimental uveitis. *Ophthalmologica*, 1991;203:118-125.

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

2^e édition
Maintenant disponible
en replay

Vision glaucome



Au cas par cas

Bausch et Lomb et le Groupe Glaucome,
en partenariat avec **Réalités Ophtalmologiques,** vous invitent
à **voir ou revoir** la **2^e édition** de la **webconférence interactive**
Vision Glaucome au cas par cas.

8 experts :

Pr F. Aptel, Pr P. Denis, Pr A. Labbé,
Dr Y. Lachkar, Pr J.-P. Nordmann,
Pr J.-P. Renard, Pr J.-F. Rouland
et Dr E. Sellem

5 cas cliniques

de pratique quotidienne :

Dr G. Azar, Dr T. Gaboriau, Dr E. Hereth,
Dr A. Miguel et Dr T. Roquancourt

Des débats riches d'enseignements

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

Inscription obligatoire. Site réservé aux professionnels de santé.



EN PARTENARIAT AVEC

réalités
OPHTHALMOLOGIQUES

BAUSCH + LOMB

I Revues générales

Nouvelles thérapeutiques péri- ou intraoculaires pour les uvéites non infectieuses

RÉSUMÉ : L'uvéite est une pathologie rare mais une cause importante de cécité dans le monde. La corticothérapie est très efficace mais présente de nombreux effets indésirables. Le recours aux autres molécules immunosuppressives est plus rapide. Ces traitements sont efficaces, mais entraînent aussi une morbidité importante. La prescription par voie systémique diminue au profit d'une administration locale, avec un plus grand nombre de formes galéniques. Il existe différentes voies d'abord adaptées à la localisation de l'inflammation. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association.



A.-L. RÉMOND

Service d'Ophtalmologie,
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, PARIS.

L'uvéite est une pathologie rare (17-52/100 000 habitants en Europe et aux États-Unis), mais une cause importante de cécité dans le monde (déficience visuelle fréquente : 2,8-10 %). Très hétérogène, elle est causée par une maladie systémique dans 30 à 45 % des cas.

La prise en charge de cette affection a beaucoup évolué durant la dernière décennie, aussi bien au plan diagnostique que thérapeutique. La corticothérapie est très efficace mais présente de nombreux effets indésirables. Le recours aux autres molécules immunosuppressives est plus rapide et vise deux objectifs : le contrôle de la maladie systémique et l'épargne cortisonique. Ces traitements sont efficaces, mais entraînent également une morbidité importante et parfois même une mortalité en raison de leurs nombreux effets secondaires toxiques et de la durée prolongée du traitement. La prescription par voie systémique diminue au profit d'une administration locale, avec un plus grand nombre de formes galéniques. Il existe différentes voies d'abord adaptées à la localisation de l'inflammation. Les

traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association au traitement systémique dans le but de le renforcer ou de passer un cap.

Stratégie thérapeutique des uvéites

Parmi les grandes catégories de traitement, on distingue :

>>> Les traitements étiologiques :
– les anti-infectieux ;
– les anti-inflammatoires.

>>> Les traitements symptomatiques :
– les antiangiogéniques ;
– les anti-inflammatoires.

Devant une uvéite non infectieuse intermédiaire ou postérieure, on choisira, devant une atteinte unilatérale, plutôt un traitement locorégional (une injection sous-ténonienne de triamcinolone ou un implant intravitréen de dexaméthasone). Le choix de la voie d'administration dépend aussi de l'expérience de l'ophtalmologiste (**fig. 1**).

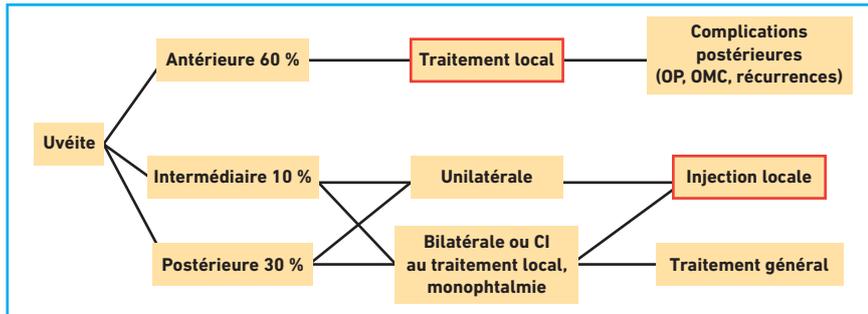


Fig. 1 : Stratégie thérapeutique.

Il ne faut pas oublier de toujours éliminer une infection avant de donner un traitement anti-inflammatoire seul, en particulier dans les formes unilatérales.

■ **Différentes voies d'abord (fig. 2)**

1. Sous-conjonctivale ou latéro-bulbaire

Cette voie est utilisée dans les uvéites antérieures, lorsque le traitement topique n'est pas suffisant. Le produit se retrouve soit sous la conjonctive, soit dans l'espace péribulbaire pour l'injection latéro-bulbaire.

2. Sous-ténonienne

Cette voie est utilisée dans le traitement d'une uvéite intermédiaire ou postérieure, en particulier en présence d'un œdème maculaire. Le produit diffuse largement par la choroïde.

3. Intravitréenne

Cette voie est également utilisée dans le traitement d'un œdème maculaire. Le produit diffuse à partir du corps vitréen.

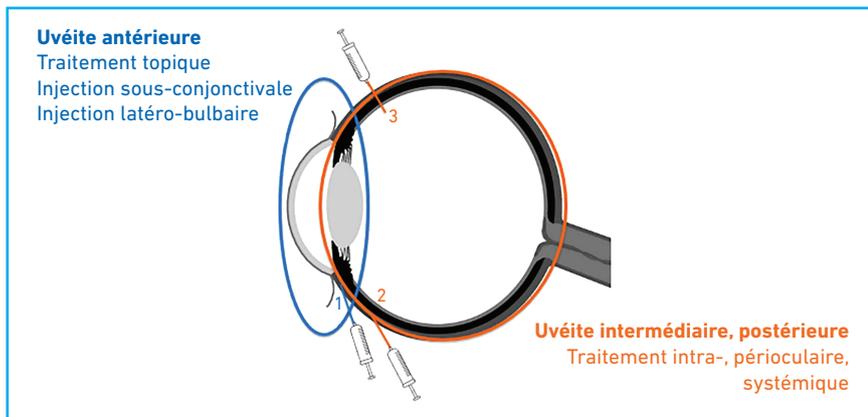


Fig. 2 : Les différentes voies d'abord.

uvéites non infectieuses intermédiaires ou postérieures unilatérales et par voie générale les uvéites non infectieuses bilatérales, avec quelques exceptions malgré tout. Les corticoïdes injectables sont sous forme native ou en dispositif intravitréen à libération prolongée.

>>> Injection sous-ténonienne de triamcinolone

L'injection sous-ténonienne de triamcinolone était très souvent réalisée avant l'arrivée de l'implant de dexaméthasone. Elle permet une réduction de l'épaisseur maculaire et une amélioration de l'acuité visuelle sans effet indésirable significatif [1]. Elle constitue donc une procédure efficace et sûre dans le traitement d'une uvéite intermédiaire ou postérieure. Elle est néanmoins un peu délaissée au profit de l'implant de dexaméthasone, n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) contrairement à ce dernier.

>>> Injection intravitréenne de triamcinolone

L'injection intravitréenne d'acétonide de triamcinolone était utilisée pour le traitement de l'œdème maculaire inflammatoire et l'œdème maculaire diabétique mais ne l'est plus désormais, en raison de nombreux inconvénients : risque d'endophtalmie, "fausse endophtalmie" liée au dépôt du produit en chambre antérieure, augmentation du tonus intraoculaire.

>>> Implant intravitréen de dexaméthasone

Il s'agit d'un implant bio-érodable. La dexaméthasone est libérée pendant 6 mois (concentrations plus élevées les 6 premières semaines). L'étude initiale (HURON, étude de phase III en double aveugle) avait comparé l'effet de deux doses d'implant (0,7 et 0,35 mg) à une injection simulée. L'implant à dose élevée avait une durée d'action plus longue. 47 % des patients traités avec l'implant

Revue générale

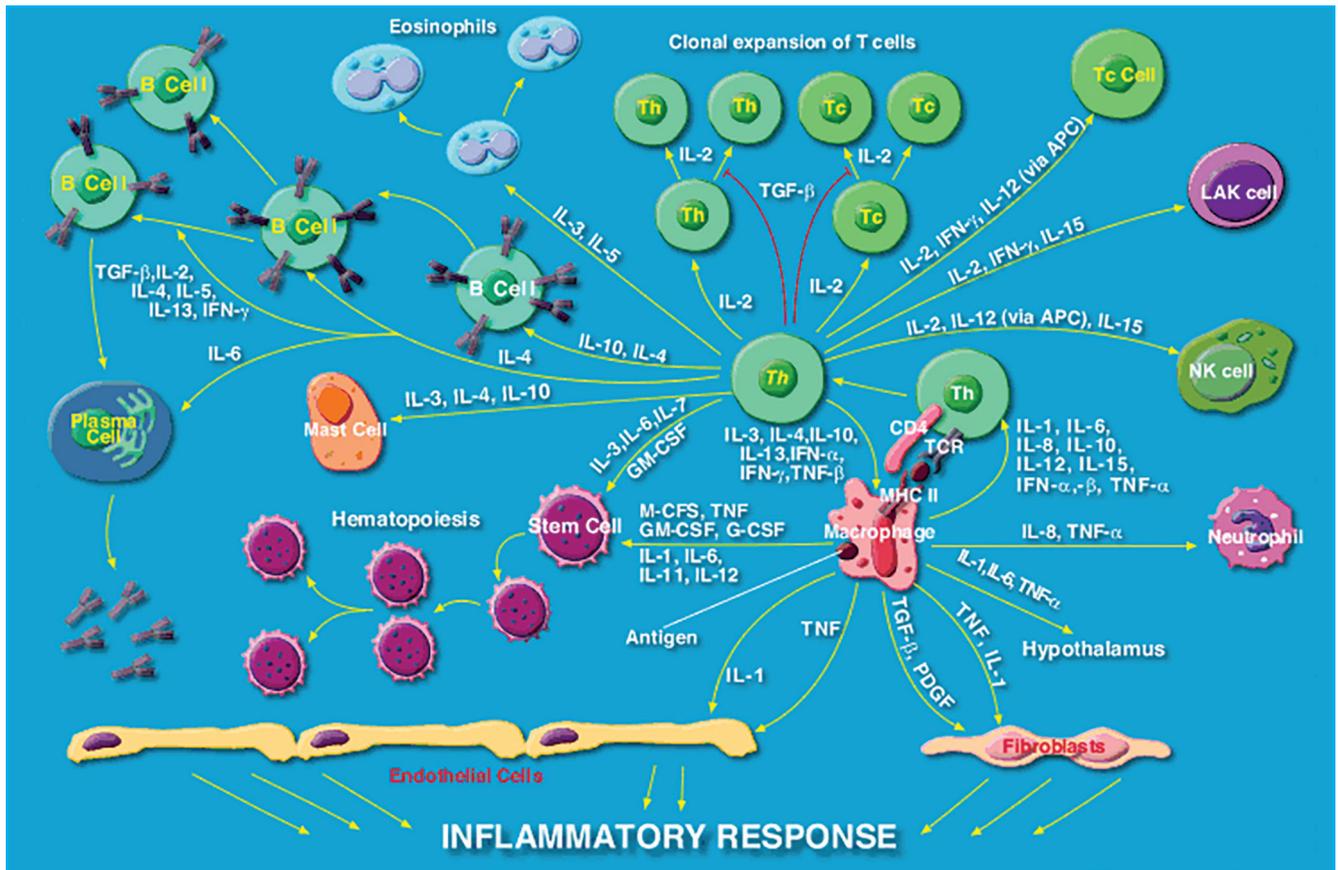


Fig. 3 : Mécanismes de la réponse immunitaire.

de 0,7 mg n'avaient plus de hyalite à 8 semaines (contre 12 % pour le groupe d'injection simulée). L'implant était toujours efficace à 6 mois avec peu d'effets secondaires (cataracte: 15 % à 26 semaines mais sans nécessité d'intervention chirurgicale; PIO > 25mmHg: 10 %).

L'implant de dexaméthasone est actuellement indiqué et remboursé dans le traitement des uvéites postérieures non infectieuses. Il a montré des résultats similaires chez l'enfant [2].

>>> Implant d'acétonide de fluocinolone

Yutiq est un implant intravitréen stérile non bio-érodable contenant 0,18 mg d'acétonide de fluocinolone et approuvé en 2018 par la *Food and Drug Administration* (FDA). Cet implant libère 0,25 µg/jour initialement et pendant

36 mois. Il a été conçu pour améliorer les performances de Retisert en délivrant une dose plus faible de corticostéroïde avec donc moins d'événements indésirables, en particulier l'hypertonie oculaire et la cataracte. L'effet durable diminue la fréquence d'injection.

Iluvien est quasi identique à Yutiq. Il s'agit d'un insert intravitréen actuellement approuvé aux États-Unis et en Europe pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique. Il contient 0,19 mg d'acétonide de fluocinolone et délivre 0,2 µg de corticoïdes par jour. Ces deux médicaments sont conçus pour libérer la molécule pendant jusqu'à 3 ans. Iluvien est actuellement indiqué mais non remboursé dans le traitement des uvéites postérieures non infectieuses récidivantes. Il est préférable de tester la sensibilité et l'efficacité des corticoïdes

par une injection d'implant de dexaméthasone avant d'implanter Iluvien.

>>> Injection suprachoroïdienne de triamcinolone

L'injection suprachoroïdienne d'acétonide de triamcinolone est en cours d'évaluation dans le traitement de l'œdème maculaire inflammatoire non infectieux. Cette voie permet d'obtenir une concentration efficace de corticoïdes dans les zones d'intérêt (rétine, épithélium pigmentaire et choroïde), en limitant la dose en chambre antérieure et donc les effets secondaires.

Yeh *et al.* ont montré la sécurité et l'efficacité d'une telle injection dans une étude de phase II randomisée [3]. Deux doses ont été comparées sur 22 patients: 4,0 et 0,8 mg. Le critère d'évaluation principal

a été atteint chez les sujets ayant reçu une injection suprachoroïdienne de 4,0 mg. Au deuxième mois, 69 % de ces patients ont présenté une réduction ≥ 20 % de l'épaisseur centrale et 65 % ont eu une amélioration de l'acuité visuelle la mieux corrigée ≥ 5 lettres. Une seule injection suprachoroïdienne de 4,0 mg dans 0,1 mL chez des sujets présentant un œdème maculaire lié à une uvéite non infectieuse est bien tolérée et permet un bon résultat anatomique et fonctionnel. Ce traitement ne possède pas encore d'AMM.

>>> Efficacité comparée des différents traitements de corticoïdes par voie loco-régionale

● **Injection sous-conjonctivale de triamcinolone ou implant de dexaméthasone**

Il y a quelques années, seul l'acétonide de triamcinolone était disponible et utilisé dans le traitement de l'œdème maculaire inflammatoire, sans AMM. En 2011 est arrivé l'implant de dexaméthasone, avec une AMM. Il n'existe actuellement aucune publication sur les injections sous-conjonctivales de triamcinolone, qui sont simples, efficaces et bien tolérées.

Un protocole a été mené pour comparer l'efficacité et la sécurité d'une injection sous-conjonctivale de triamcinolone et d'un implant intravitréen contenant 700 μ g de dexaméthasone chez 142 patients, avec un suivi pendant 6 mois. Les résultats de cet essai auront peut-être un impact sur la santé publique étant donné la différence de coût entre les deux produits (triamcinolone à 2,84 € et dexaméthasone à environ 960 €). La période d'étude s'est achevée au premier trimestre 2021, les résultats sont en attente [4].

● **Injection périoculaire ou intravitréenne d'acétonide de triamcinolone ou injection intravitréenne de dexaméthasone**

Thorne *et al.* ont comparé, dans un essai clinique randomisé multicentrique, l'efficacité de trois injections régionales

de corticostéroïdes pour le traitement de l'œdème maculaire inflammatoire : l'injection périoculaire d'acétonide de triamcinolone (ATP), l'injection intravitréenne d'acétonide de triamcinolone (ITA) et l'implant intravitréen de dexaméthasone (IDI) [5]. À 8 semaines, les trois groupes ont montré une réduction cliniquement significative de l'épaisseur maculaire centrale par rapport à la valeur initiale (23, 39 et 46 % pour l'ATP, l'ITA et l'IDI, respectivement). La réduction était plus importante dans les groupes ITA et IDI que dans le groupe ATP ($p < 0,0001$). Les traitements ITA et IDI ont également été supérieurs au traitement ATP dans l'amélioration et la résolution de l'œdème. L'acuité visuelle s'est améliorée dans tous les groupes, mais de façon plus importante dans les groupes ITA et IDI. Le risque d'hypertension était plus important pour les injections intravitréennes que l'injection périoculaire, sans aucune différence entre les deux groupes. L'acétonide de triamcinolone intravitréen et l'implant de dexaméthasone étaient plus efficaces pour le traitement de l'œdème maculaire inflammatoire, avec un risque modéré d'hypertension.

2. Immunosuppresseurs

>>> Classique : méthotrexate

Le méthotrexate est un anti-métabolique avec une action assez large. Il limite la réplication de l'ADN et la transcription de l'ARN. Les injections intravitréennes de méthotrexate sont utilisées dans une indication très précise, le lymphome intraoculaire, en association avec un traitement systémique selon l'extension. Ce traitement a néanmoins été testé dans d'autres atteintes. Hardwig *et al.* rapportent une efficacité et une sécurité des injections de 400 μ g de méthotrexate dans d'autres atteintes, avec une amélioration de l'acuité visuelle finale dans 7 yeux sur 16 [6].

Certains ont évalué leur efficacité dans le traitement de l'œdème maculaire. Dans

une étude pilote, Taylor *et al.* trouvent une amélioration de l'acuité visuelle de 4,5 lignes à 6 mois, avec une diminution du traitement immunosuppresseur par voie générale. Lorsque l'œdème récidivait, à 4 mois en moyenne, une nouvelle injection était efficace. En revanche, il n'y avait pas de différence significative avec un autre traitement locorégional [6].

>>> Biothérapies

● **Anti-TNF alpha**

Les anti-TNF sont des anticorps monoclonaux chimériques qui se lient avec une grande affinité aux formes solubles et transmembranaires du TNF (*Tumor-Necrosis-Factor*) alpha. Ces traitements, en particulier l'infliximab et l'adalimumab, sont très efficaces dans le traitement des uvéites non infectieuses chroniques telles que l'uvéite liée au HLA B27 et à la maladie de Behçet. L'adalimumab possède l'AMM dans le traitement de l'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure ou la panuvéite chez l'adulte, ainsi que de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez l'enfant et l'adolescent.

Les injections intravitréennes d'infliximab ont déjà été testées à de nombreuses reprises. Certains auteurs montrent une amélioration de l'acuité visuelle, avec un contrôle de l'inflammation et/ou une réduction de l'épaisseur d'un œdème maculaire, en particulier sur des uvéites sévères avec une menace visuelle (une seule IVT d'infliximab de 1 mg/0,1 mL et de 1,5 mg/0,15 mL respectivement) [7, 8]. Mais d'autres montrent que cette molécule n'est pas bien tolérée en injection intravitréenne. Testée chez des patients avec un œdème maculaire diabétique réfractaire ou une néovascularisation choroïdienne secondaire à une dégénérescence maculaire liée à l'âge, elle a un effet immunogénique et rétinotoxique [9]. Plus récemment, sur une période de 9 mois avec plusieurs injections et chez des patients avec une uvéite postérieure active dans la maladie de Behçet,

I Revues générales

Refaat *et al.* montrent un mauvais contrôle de l'inflammation associé à un taux élevé de complications, tels qu'une exacerbation de l'inflammation et une réaction immunologique sévère [10]. Ce traitement ne doit donc pas être substitué au traitement systémique.

La thérapie génique est en cours d'évaluation dans le traitement de l'uvéïte non infectieuse. L'électrotransfert plasmidique dans le muscle ciliaire permet une production locale soutenue de protéines thérapeutiques. L'ADN plasmidique (pEYS606) transféré code pour une protéine de fusion constituée du domaine extracellulaire du récepteur p55 TNF α soluble lié au domaine IgG1 Fc humain, avec une forte affinité pour le TNF α humain. Cet électrotransfert a significativement réduit l'inflammation oculaire dans deux modèles d'uvéïte chez le rat, l'uvéïte induite par endotoxine et l'uvéïte auto-immune expérimentale. Une protection significative des photorécepteurs a également été démontrée [11].

● Sirolimus

Le sirolimus inhibe l'activation de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR, *Mammalian Target-Of-Rapamycin*), une kinase indispensable à la progression du cycle cellulaire, et joue un rôle central dans la transduction du signal d'une réponse immunitaire.

Plusieurs études cliniques (SAVE: 2003, Nguyen *et al.*, une IVT de 352 μ g ou une injection sous-conjonctivale de 1 320 μ g de sirolimus, 30 patients; SAVE-2: 2015, Sepah *et al.*, une IVT de 440 μ g une fois par mois ou de 880 μ g tous les deux mois, 24 patients) montrent l'efficacité et la tolérance des injections intravitréennes de sirolimus chez des patients présentant une uvéïte non infectieuse.

Deux études de phase III, SAKURA (*Sirolimus Study Assessing Double-Masked Uveitis TReAtment*) 1 et 2, ont été lancées à grande échelle (1: 347; 2: 245 patients). SAKURA 1 compare l'efficacité et la

POINTS FORTS

- Caractériser cliniquement l'atteinte selon les critères de SUN (*standardization of uveitis nomenclature*) pour orienter la stratégie thérapeutique.
- Introduire rapidement des traitements immunomodulateurs avec l'aide des internistes pour un meilleur contrôle et une épargne cortisonique.
- Penser la stratégie thérapeutique sur une très longue durée.
- Penser aux traitements locorégionaux surtout dans les formes unilatérales.
- Les traitements locorégionaux peuvent être utilisés dans des formes bilatérales en cas de contre-indications aux traitements systémiques.
- Penser aux traitements locorégionaux en association aux traitements systémiques pour les potentialiser et pour passer un cap.
- Ne pas oublier de traiter un néovaisseau en plus de l'inflammation.
- Toujours éliminer une infection avant de traiter avec des anti-inflammatoires seuls, en particulier dans les formes unilatérales.
- Les immunomodulateurs vont bientôt rejoindre le panel des traitements locorégionaux.
- Ne pas hésiter à tester plusieurs molécules en traitement locorégional.

tolérance de plusieurs doses de sirolimus en injection intravitréenne: 44, 440 et 880 μ g. Le sirolimus intravitréen à la dose de 440 μ g a démontré une amélioration significative de l'inflammation oculaire avec la préservation de la meilleure acuité visuelle corrigée chez les sujets avec une uvéïte non infectieuse active du segment postérieur [12].

3. Anti-VEGF

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor* ou VEGF) a été mis en cause dans l'induction de l'inflammation dans les uvéïtes, raison pour laquelle les anti-VEGF ont été testés dans le traitement de l'œdème maculaire persistant secondaire à une inflammation [13]. En comparaison, les injections de triamcinolone

montrent une diminution de l'épaisseur maculaire et un gain d'acuité visuelle plus important (effet anti-inflammatoire plus important des corticoïdes).

Ces traitements demeurent efficaces en cas de néovaisseau compliquant certaines formes d'uvéïtes postérieures comme la choroïdite multifocale (CMF), la choroïdite ponctuée interne (PIC) ou parfois l'épithéliopathie en plaques. Il faut toujours rechercher les signes d'une complication néovasculaire et la différencier d'une nouvelle poussée inflammatoire, le traitement étant différent: des anti-inflammatoires pour une nouvelle poussée et une injection d'anti-VEGF pour un néovaisseau. Parfois, les deux traitements sont associés en raison de la responsabilité de la poussée sur l'apparition du néovaisseau.

■ Conclusion

Les traitements utilisés en inflammation se sont beaucoup diversifiés ces dernières années, avec d'une part l'arrivée des immunomodulateurs et d'autre part l'avènement de nombreux traitements péri- et intraoculaires. Le but de ces traitements est d'être le plus efficace et le moins délétère possible, et ce, de deux manières différentes : affiner la cible grâce aux premiers et limiter la localisation grâce aux seconds. Cela est d'autant plus intéressant que les uvéites sont des pathologies chroniques et/ou récidivantes nécessitant un traitement au long cours. L'administration locale augmente avec un plus grand nombre de formes galéniques. De nombreuses sont encore à venir. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés au traitement systémique pour le potentialiser.

BIBLIOGRAPHIE

1. FERREIRA BG, MARINHO DR, DILIGENTI FT. Effects of sub-Tenon's triamcinolone injections in patients with uveitis. *Arq Bras Oftalmol*, 2018;81:323-329.
2. BRATTON ML, HE Y-G, WEAKLEY DR. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of pediatric uveitis. *J AAPOS*, 2014;18:110-113.
3. YEH S, KURUP SK, WANG RC *et al*. Suprachoroidal injection of triamcinolone acetate, CLS-TA, for macular edema due to noninfectious uveitis: a randomized, phase 2 study (DOGWOOD). *Retina*, 2019;39:1880-1888.
4. COURET C, POINAS A, VOLTEAU C *et al*. Comparison of two techniques used in routine care for the treatment of inflammatory macular oedema, subconjunctival triamcinolone injection and intravitreal dexamethasone implant: medical and economic importance of this randomized controlled trial. *Trials*, 2020;21:159.
5. THORNE JE, SUGAR EA, HOLBROOK JT *et al*. Periocular triamcinolone vs. intravitreal triamcinolone vs. intravitreal dexamethasone implant for the treatment of uveitic macular edema: The PeriOcular vs. INTravitreal corticosteroids for uveitic macular edema (POINT) trial. *Ophthalmology*, 2019;126:283-295.
6. HARDWIG PW, PULIDO JS, ERIE JC *et al*. Intraocular methotrexate in ocular diseases other than primary central nervous system lymphoma. *Am J Ophthalmol*, 2006;142:883-885.
7. MARKOMICHELAKIS N, DELICHA E, MASSELOS S *et al*. Intravitreal infliximab for sight-threatening relapsing uveitis in Behçet disease: a pilot study in 15 patients. *Am J Ophthalmol*, 2012;154: 534-541.e1.
8. FARVARDIN M, AFARID M, MEHRVAR M *et al*. Intravitreal infliximab for the treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *Retina*, 2010;30:1530-1535.
9. GIGANTI M, BEER PM, LEMANSKI N *et al*. Adverse events after intravitreal infliximab (Remicade). *Retina*, 2010;30:71-80.
10. REFAAT M, ABDULLATIF AM, HAMZA MM *et al*. Monthly intravitreal infliximab in Behçet's disease active posterior uveitis: a long-term safety study. *Retina*, 2020 [online ahead of print].
11. TOUCHARD E, BENARD R, BIGOT K *et al*. Non-viral ocular gene therapy, pEYS606, for the treatment of non-infectious uveitis: Preclinical evaluation of the medicinal product. *J Control Release*, 2018;285:244-251.
12. NGUYEN QD, MERRILL PT, CLARK WL *et al*. Intravitreal sirolimus for noninfectious uveitis: a phase III Sirolimus Study Assessing Double-masKed Uveitis TReAtment (SAKURA). *Ophthalmology*, 2016;123:2413-2423.
13. BARRY RJ, NGUYEN QD, LEE RW *et al*. Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy. *Clin Ophthalmol*, 2014;8:1891-1911.

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

DE NOUVELLES PRATIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA MYOPIE ÉVOLUTIVE



Retrouvez le premier article du Dr Marie-Caroline Trone sur le site www.realites-ophtalmologiques.com

I Revues générales

Indications préférentielles des chirurgies micro-invasives pour le glaucome (MIGS) en 2021

RÉSUMÉ : Le glaucome est une maladie chronique fréquente et potentiellement cécitante si mal ou insuffisamment traitée. Lorsque les traitements médicaux ne sont plus suffisants, la chirurgie s'impose. Les techniques de chirurgie traditionnelles sont efficaces mais présentent un certain nombre de risques potentiellement importants pour les patients.

Ces dernières années, une nouvelle catégorie de chirurgies du glaucome dites micro-invasives (MIGS : *micro invasive glaucoma surgery*), car moins traumatiques pour les tissus, a émergé. L'objectif est de faire baisser la PIO en réduisant les risques per- et postopératoires. Au sein de cette catégorie, plusieurs techniques ont été développées et sont utilisées depuis plusieurs années. L'indication d'une technique ou d'une autre est guidée par le stade du glaucome, l'état oculaire (conjonctive, cornée, cristallin...) mais aussi l'état général du patient.



A. GRISE-DULAC

Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild,
Centre Ophtalmologique Saint Paul, PARIS.

Le glaucome est une maladie chronique souvent asymptomatique qui, non traitée ou insuffisamment traitée, peut conduire à une perte de vision, voire à la cécité. L'objectif de la prise en charge du glaucome est de préserver le maximum de fonction visuelle restante, d'éviter une perte plus importante et de minimiser les effets secondaires et les risques des traitements pour atteindre cet objectif, le tout en préservant une qualité de vie la meilleure possible pour les patients.

Actuellement, le seul moyen connu et efficace pour réduire la perte visuelle est d'abaisser la pression intraoculaire (PIO) le plus possible. Le traitement médical du glaucome est la solution thérapeutique la plus employée. Celui-ci est très souvent efficace chez les patients observants et tolérants. Malheureusement, l'observance n'est pas toujours réelle, seulement 10 % des patients renou-

velleront l'utilisation de leur prescription en continu sur 1 an [1]. De plus, il est démontré que plus le nombre de traitements est élevé, plus l'observance diminue [2]. La tolérance locale des collyres diminue elle aussi avec le nombre de traitements et avec la durée de traitement, et participe à la baisse de l'observance.

En cas d'échec, la chirurgie devient le seul recours. Les techniques traditionnelles permettent une évacuation de l'humeur aqueuse vers un espace de filtration sous-conjonctival. La trabéculéctomie, décrite par John Cairns en 1967, et la sclérectomie profonde non perforante, décrite par John Zimmerman en 1974, soit il y a plus de 40 ans, demeurent jusqu'à maintenant les techniques chirurgicales de référence. Elles permettent de faire baisser la PIO de façon efficace après une phase d'apprentissage chirurgicale longue et fastidieuse. Elles

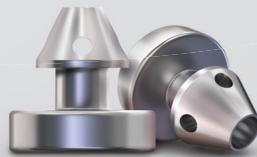


EFFICACE. PRÉVISIBLE. SÛR.¹



Commencez dès aujourd'hui le micro-pontage trabéculaire, avec iStent inject W, combiné à votre chirurgie de la cataracte.

iStent
inject® W



1. iStent inject: comprehensive review. Wesam Shamseldin Shalaby, MD, Jing Jia, BA, L. Jay Katz, MD, Daniel Lee, MD.

Le dispositif est remboursé dans l'indication suivante : Patients ayant une cataracte éligible à la phacoémulsification et un glaucome chronique à angle ouvert de grade léger à modéré mal équilibré par les traitements médicamenteux hypotonisants (bi- ou trithérapie) ou y étant intolérants. L'utilisateur doit lire attentivement les instructions figurant dans la notice d'utilisation avant l'implantation. L'utilisateur doit lire attentivement les instructions figurant dans la notice d'utilisation avant l'implantation. Dispositif inscrit sous nom de marque sur la liste des produits et prestations remboursables article L.165-1 du code de la sécurité sociale. Code LPPR 3165227, tarif&PLV 1117,50€ TTC. Dispositif médical de classe III, marquage CE délivré par le BSI en juillet 2012.

INDICATIONS D'EMPLOI. L'iStent inject®W est conçu pour réduire la pression intraoculaire efficacement et en toute sécurité chez les patients à qui un glaucome primaire à angle ouvert, un glaucome pseudo-exfoliatif ou un glaucome pigmentaire a été diagnostiqué. L'iStent inject®W peut libérer deux (2) stents en un seul passage à travers une incision unique. Cet implant est conçu pour ouvrir un passage à travers le trabéculum afin de faciliter l'écoulement et, ainsi, de permettre une réduction de la pression intraoculaire. Le dispositif est efficace et sûr quand il est implanté en association avec une opération de la cataracte chez les patients nécessitant une réduction de la pression intraoculaire et/ou à qui un allègement du traitement médicamenteux contre le glaucome s'avérerait bénéfique. Le dispositif peut également être implanté chez les patients ayant une pression intraoculaire élevée malgré un traitement médicamenteux et une opération traditionnelle de la cataracte préalables.

©2021 Glaukos Corporation. Toutes les marques commerciales sont la propriété de leurs propriétaires respectifs. Glaukos et iStent inject® sont des marques déposées de Glaukos Corporation. PM-FR-0056

GLAUKOS®

Revue générale

sont utilisées depuis de nombreuses années mais présentent des effets secondaires potentiellement dangereux pour le patient (hypotonie, décollement choroïdien, perte du point de fixation...). Enfin, la gestion des suites opératoires peut être délicate (*needling*, gestion des points...) et est chronophage, tant pour le patient que pour le médecin.

Depuis quelques années ont émergées des techniques chirurgicales alternatives qui abaissent la PIO et réduisent le nombre de traitements anti-glaucomateux, ainsi que certains des risques associés aux chirurgies traditionnelles. Leur objectif est de rendre les procédures chirurgicales et les suites opératoires plus simples et plus sûres, tout en atteignant des niveaux de PIO abaissés. Cette nouvelle catégorie de techniques est appelée chirurgie micro-invasive du glaucome (MIGS: *micro invasive glaucoma surgery*).

Définition des MIGS en 2021

Les procédures MIGS sont définies par :

- >>> La diminution de la PIO :
 - en augmentant l'évacuation de l'humeur aqueuse ;
 - ou en réduisant sélectivement la production de l'humeur aqueuse.

>>> L'ouverture *a minima* de la sclère ou de la conjonctive, avec ou sans implantation d'un dispositif.

>>> Des suites opératoires simples.

L'augmentation de l'excrétion de l'humeur aqueuse peut se faire selon 3 voies possibles :

- *via* le canal de Schlemm ;
- *via* l'espace suprachoroïdien ;
- *via* l'espace sous-conjonctival.

La réduction de la production de l'humeur aqueuse peut, elle, se faire grâce à une destruction sélective au laser des procès ciliaires, source de production de l'humeur aqueuse.

Ces dernières années, plusieurs dispositifs constitués de matériaux différents et utilisant différents modes d'action ont été développés pour être utilisés en chirurgie mini-invasive du glaucome. Certains sont utilisés déjà massivement depuis plusieurs années, d'autres moins. La **figure 1** synthétise l'ensemble des procédures MIGS existantes en 2021. L'autorisation d'utilisation diffère selon les pays et seuls certains dispositifs sont disponibles en Europe et en France.

Dans la définition stricte des MIGS, la voie d'abord chirurgicale utilisée est

ab interno, c'est-à-dire *via* la chambre antérieure par une incision cornéenne. Les chirurgies utilisant les voies d'abord *ab externo* ne font pas à proprement parler partie des MIGS parce que les incisions ne sont pas minimalistes et qu'il existe une ouverture de la conjonctive et de la sclère, avec le plus souvent la réalisation d'un volet scléral. Elles utilisent en général la technique de trabéculotomie perforante à laquelle s'ajoute un dispositif médical, comme c'est le cas avec l'Express (Alcon) et le Preserflo (Santen). La canaloplastie *ab externo* en fait également partie (iScience Interventional). Néanmoins, leur potentiel peu risqué les place à la frontière des MIGS.

Complexités chirurgicales des procédures MIGS

La chirurgie du glaucome est un type de chirurgie complexe, précise, sur de petits espaces, proche de structures sensibles et dans laquelle le moindre faux pas peut entraîner une perte de vision permanente. La courbe d'apprentissage est longue et fastidieuse. Les MIGS comportent une difficulté supplémentaire très particulière : celle de la nécessité de visualisation de l'angle iridocornéen pendant la procédure. Ce prérequis passe par l'utilisation d'un gonioprisme tenu

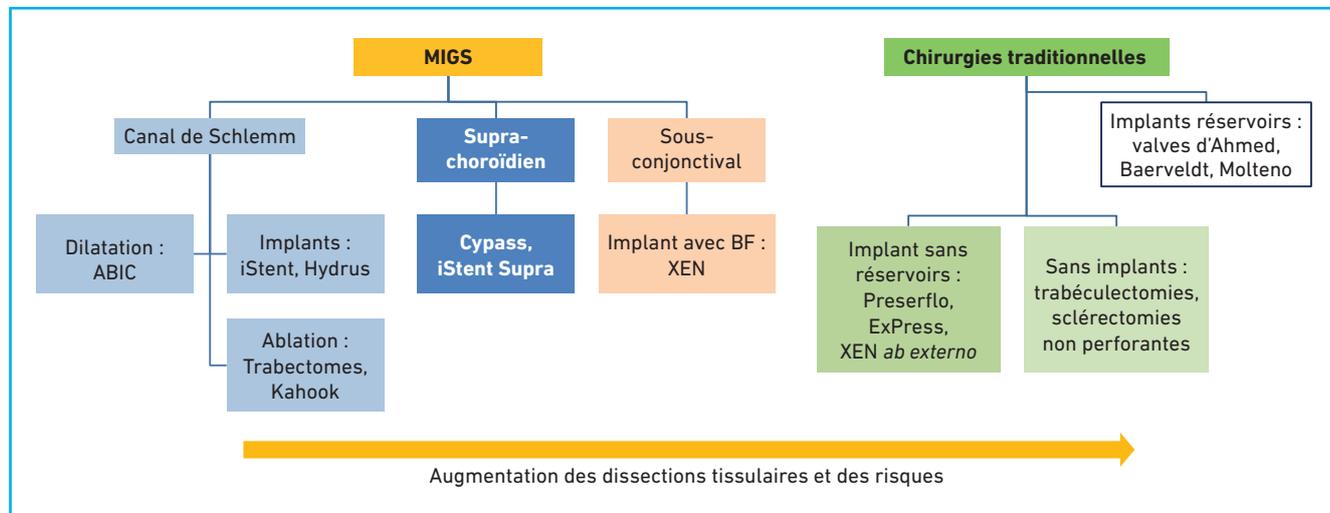


Fig. 1 : Procédures MIGS existantes en 2021.

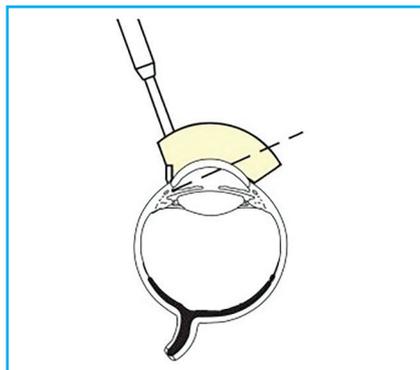


Fig. 2 : Le site d'implantation le plus favorable sera choisi en fonction de l'anatomie de l'angle du patient visualisée au gonioscopie.

dans la 2^e main et positionné de manière précise pour permettre une bonne visualisation des structures angulaires et de l'éventuel dispositif d'implantation. La visualisation de l'angle est indispensable pour choisir le site d'implantation le plus favorable en fonction de l'anatomie de l'angle du patient (**fig. 2**).

L'importance de la pression exercée par le gonioscopie sur la cornée ainsi que son axe de positionnement peuvent faciliter une chirurgie en augmentant la visualisation et l'accès, mais parfois la pénaliser si elle est trop forte. Cet aspect de la technique chirurgicale des MIGS nécessite une certaine dextérité qui s'acquiert avec l'expérience au fil des procédures.

Pourquoi choisir une procédure MIGS en 2021 ? Pour quel type de patients ?

Ces dernières années, le développement des MIGS a enthousiasmé une grande majorité de la communauté des chirurgiens du glaucome à travers le monde. Comme toutes les chirurgies, celle du glaucome comporte des risques. L'indication chirurgicale est toujours le fruit d'une balance positive des bénéfices pour le patient face à ces risques. Pour la première fois, depuis de nombreuses années, l'arrivée des MIGS a permis d'envisager des chirurgies du glaucome chez des patients pour les-

quels le risque de perte de vision liée à l'évolution du glaucome ne justifiait pas le risque associé aux chirurgies traditionnelles du glaucome, telles que la trabéculéctomie par exemple.

Tous les arguments de choix pour une MIGS résident dans le caractère mini-invasif :

- bénéfique supérieur aux risques pour les **glaucomes débutants** pour lesquels la réalisation d'une trabéculéctomie est risquée ;

- **combinaison avec une chirurgie de la cataracte** en utilisant les mêmes voies d'abord, sans augmenter considérablement le risque d'une procédure de phacoémulsification seule ;

- incisions et ouvertures minimales sans sutures qui permettent une **récupération rapide**, peu douloureuse et avec potentiellement moins de visites de contrôle post-opératoires et de reprises chirurgicales pour les **patients fragiles, âgés ou éloignés** ;
- et, dans certains cas, patients souffrant de **glaucomes sévères** ou d'autres pathologies oculaires associées pour lesquels les chirurgies traditionnelles seraient trop risquées.

Quelle chirurgie MIGS pour quel patient en 2021 ?

Le choix du type de procédure dépend :

- du stade du glaucome ;
- de l'état oculaire et général du patient ;
- de l'association à une chirurgie de la cataracte ou non.

1. Glaucomes débutants à modérés : MIGS canaliculaires

Les MIGS canaliculaires augmentent l'excrétion de l'humeur aqueuse par la voie naturelle du canal de Schlemm sans création de bulle de filtration sous-conjonctivale. Leur voie d'abord se fait par de petites incisions cornéennes. Ces caractéristiques en font des procédures avec une sécurité importante et un confort per- et postopératoire important pour le patient.

En France, les procédures canaliculaires possibles sont : l'iStent (Glaukos) et le Trabectome. Les résultats sur la baisse pressionnelle sont moins importants que ceux d'une chirurgie traditionnelle, ce qui les fait se positionner davantage pour des patients souffrant de glaucomes débutants ou modérés.

>>> Glaucomes débutants à modérés avec chirurgie combinée de la cataracte : iStent

Depuis les premières implantations en 2004, plus de 500 000 iStent ont été implantés dans le monde. Plusieurs générations d'iStent se sont succédées. Actuellement, les 2 dernières versions sont disponibles en France : L'iStent Inject et L'iStent W. Il s'agit d'implants en titane enduit d'héparine en forme de plug avec une lumière de 80 µm et des orifices latéraux de 50 µm. L'iStent W, disponible depuis 2019, a une jupe côté chambre antérieure plus large que l'iStent Inject, ce qui lui donne une plus grande stabilité et facilité d'implantation (**fig. 3 et 4**).

Les iStent sont préchargés par 2 dans un injecteur rentrant par une incision de phacoémulsification de 2,2 mm. L'implantation se fait sous anesthésie topique et nécessite une rotation du microscope et de la tête du patient pour une bonne visualisation et l'implantation de l'iStent dans le canal de Schlemm, idéalement dans le quadrant inférotemporal. Après l'implantation, on peut visualiser la remise en circulation des veines épisclérales.

L'iStent a obtenu l'agrément FDA (*Food and Drug Administration*) en 2012, considérant la mauvaise observance de la prise chronique de traitements hypotonisants, les complications potentielles significatives de la chirurgie du glaucome et que son implantation représente une alternative chirurgicale à bas risque. L'indication reconnue par la Haute Autorité de santé (HAS) en 2013 est la "*chirurgie combinée de la cataracte et du glaucome (glaucome primitif*

Revue générale

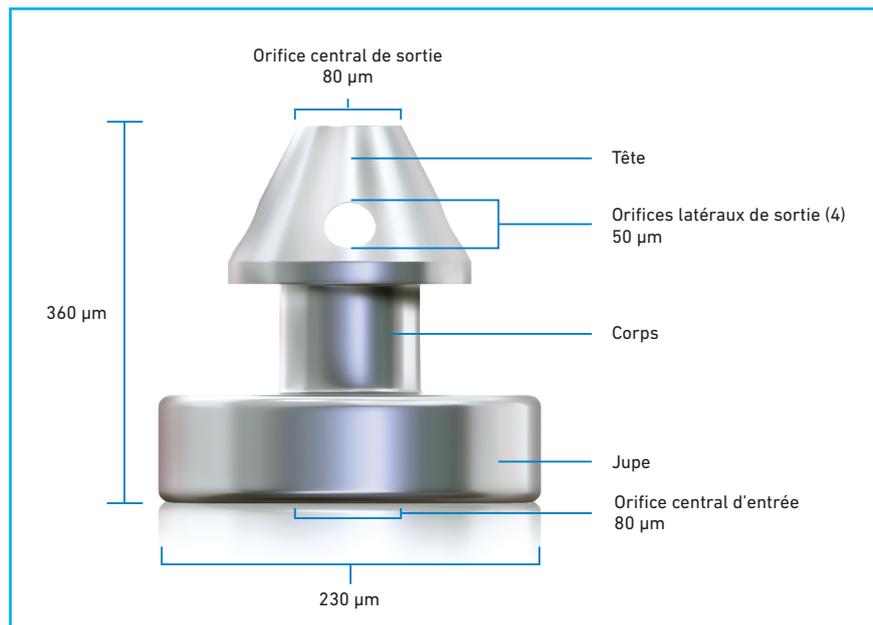


Fig. 3 : iStent Inject.

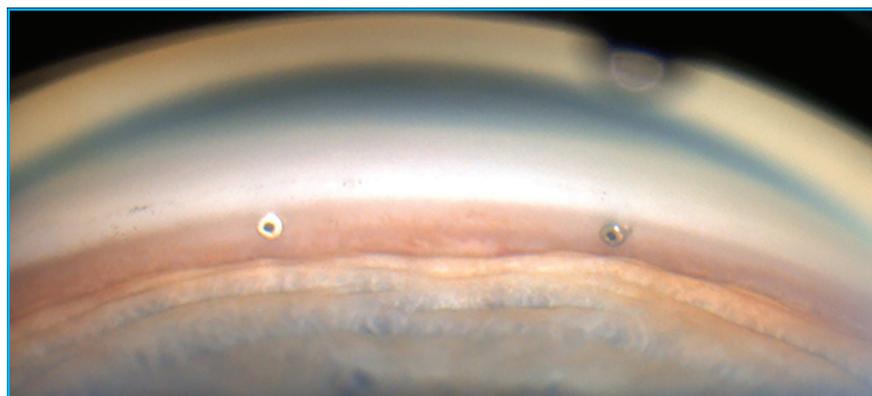


Fig. 4 : iStent implantés.

à angle ouvert, glaucome secondaire pigmentaire ou glaucome secondaire pseudoexfoliatif de stade léger à modéré chez des patients mal équilibrés par les traitements médicamenteux hypotonisants ou y étant intolérants". La baisse pressionnelle avec un seul iStent est en moyenne de 16,33 % ($19,42 \pm 1,89$ à $16,26 \pm 4,23$ mmHg avec un suivi de 54 mois), avec une réduction du nombre de traitements de $1,32 \pm 0,48$ à $0,84 \pm 0,89$ et 42 % de patients sans aucun traitement postopératoire [3]. L'implantation de 2 voire 3 iStent permet de réduire plus significativement la PIO [4]. La chirurgie

combinée augmente elle aussi la baisse pressionnelle [5].

Les effets secondaires sont peu nombreux, en dehors de possibles saignements en chambre antérieure spontanément résolutifs.

>>> Glaucomes débutants à modérés avec ou sans chirurgie combinée de la cataracte : trabectomes

Le principe de cette procédure est de créer une goniotomie en enlevant le filtre trabéculaire altéré par le glaucome

et ainsi d'augmenter l'excrétion de l'humour aqueuse via les voies naturelles que sont les canaux collecteurs. La technique chirurgicale des trabectomes nécessite une bonne visualisation de l'angle iridocornéen, obtenue par un positionnement du chirurgien et de la tête du patient avec une rotation de 30° de chacun d'entre eux en directions opposées, et par l'utilisation d'un gonioscopie.

La sonde est introduite dans la chambre antérieure par une incision cornéenne de 1,8 mm et son extrémité est insérée dans le canal de Schlemm en traversant le filtre trabéculaire. Différentes sondes existent. Elles contiennent des électrodes qui vont soit cautériser au laser le filtre trabéculaire visé et les tissus juxta-canaliculaires (TrabEx), soit les ablater par un phénomène d'ionisation (Trabectome). Une irrigation/aspiration simultanée (modèles TrabEx + et Trabectome) enlève les débris et maintient la chambre antérieure stable. La procédure est réalisée sur 360° (fig. 5).

Le Trabectome est indiqué pour le traitement des glaucomes chroniques à angle ouvert [6]. Même si la technique chirurgicale est plus délicate, l'utilisation de la technique Trabectome peut avoir une indication pour les glaucomes particuliers à angles peu ouverts, secondaires (pigmentaires, pseudoexfoliatifs, uvéitiques...).

La baisse pressionnelle oscille en moyenne entre 20 et 40 % après plusieurs

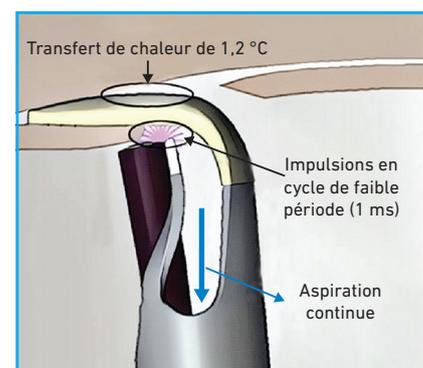


Fig. 5 : Trabectome.

Premier auteur	Type d'étude	Total n	PIO moyenne à l'inclusion (mmHg)	PIO moyenne finale (mmHg)	% de baisse de la PIO	Baisse moyenne des traitements médicamenteux	Temps d'étude (mois)
Résultats Trabectome seul							
POAG de Ting	Prospective	450	26	17	34	0,57	12
PXG de Ting	Prospective	67	29	16	44	0,88	12
Jea	Rétrospective	115	28	17	41	1	30
Minckler	Prospective	151	26	17	36	1,7	60
Ahuja	Rétrospective	88	26	13	50	0,3	48
Maeda	Prospective	80	27	18	33	1,7	12
Werth	Prospective	92	20	15	23	Pas rapportée	12
Résultats phacoémulsification + Trabectome							
Francis	Prospective	304	20	17	17	1,22	21
POAG de Ting	Prospective	263	20	16	22	0,75	12
PXG de Ting	Prospective	45	22	14	35	0,96	12
Minckler	Prospective	681	20	16	21	0,87	36
Francis	Prospective	89	22	15	30	1	12
Ahuja	Rétrospective	158	19	12	39	0,5	45
Klamann	Rétrospective	27	23	14	40	0,29	12
Klamann	Rétrospective	74	21	13	37,5	0,12	6
Francis	Prospective	114	22	15	31	1	24
Werth	Prospective	30	21	19	21	Pas rapportée	12

Tableau I : Méta-analyse des résultats du Trabectome. PIO : pression intraoculaire ; POAG : glaucome à angle ouvert pédiatrique ; PXG : glaucome pseudoexfoliatif.

années selon les études. Les complications sont rares et peu sévères. La plus fréquente est un pic hypertensif pendant les premiers jours (4,9 %, **tableau I**) [7].

2. Glaucomes modérés à sévères (avec ou sans chirurgie combinée de la cataracte) : MIGS sous-conjonctivaux

Deux dispositifs de MIGS sous-conjonctivaux sont actuellement disponibles en France : le XEN45 Gel Stent et le Preserflo MicroShunt. Tous deux augmentent l'excrétion de l'humeur aqueuse par la création d'une bulle de filtration sous-conjonctivale. Même si les deux implants ont une approche de drainage similaire, ils diffèrent sur quelques aspects.

Premièrement, le Xen est implanté *via* une approche *ab interno*, sans ouvrir la conjonctive, alors que le MicroShunt est implanté *via* une approche *ab externo*,

assez similaire à la trabéculéctomie. Deuxièmement, les deux implants utilisent une méthode d'administration et une quantité de mitomycine C différentes. Il est connu que la concentration et la durée de l'exposition à la mitomycine C ont un effet sur le succès chirurgical de la chirurgie de filtration du glaucome [8]. Troisièmement, le matériau, le design et le diamètre des deux dispositifs diffèrent, ce qui peut avoir des effets variés sur la biocompatibilité, la réaction à long terme et une éventuelle migration après l'implantation. L'effet à long terme de ces matériaux chez les patients atteints de glaucome reste à étudier.

>>> XEN Gel

L'implant XEN est un tube en gélatine recouvert de glutaraldéhyde long de 6 mm et avec un diamètre de lumière de 45 nm. Il est préchargé dans un injecteur

et est implanté par voie interne pour créer un passage de l'humeur aqueuse directement de la chambre antérieure vers l'espace sous-conjonctival. La procédure est souvent complétée d'une injection sous-conjonctivale de mitomycine C. Il se rigidifie après quelques minutes en contact avec l'humeur aqueuse, ce qui lui permet une fixation parfaite dans l'œil une fois implanté. Le diamètre de la lumière a été calculé pour maintenir, selon l'équation de Hagen-Poiseuille, une PIO stable de 6-3 mmHg dans la chambre antérieure et pour prévenir les hypotonies importantes (**fig. 6**).

Les premières études montrent des diminutions de la pression moyenne de 7 points ($13,1 \pm 3,6$ mmHg à 12 mois *versus* $20,8 \pm 4,6$ mmHg à 12 mois) avec l'arrêt des traitements hypotonisants. Les complications après XEN sont rares. La procédure postopératoire la plus fréquemment requise est le *needling* [9].

Revue générale

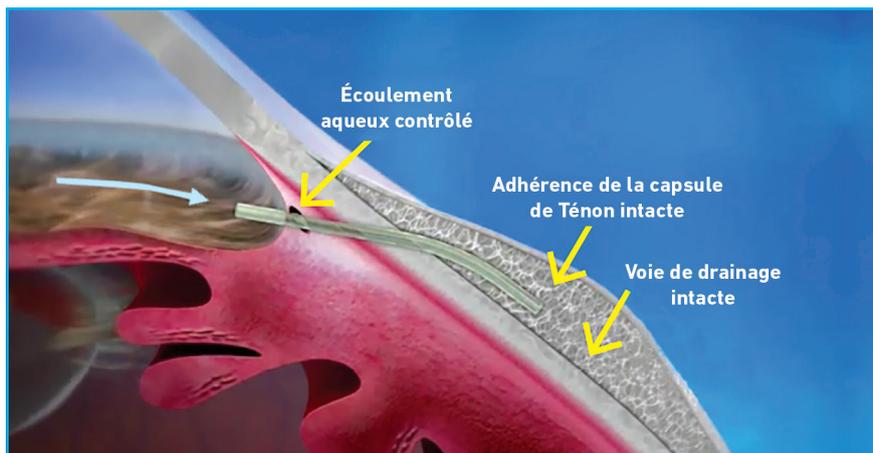


Fig. 6 : XEN.

Gillmann *et al.* ont démontré que l'implant de gel XEN combiné à la phacoémulsification produit une perte de cellules endothéliales sur 24 mois d'une ampleur similaire à celle observée après une phacoémulsification autonome (14,3 %, de $2\,378,8 \pm 334,7$ à $2\,039,6 \pm 451,1$ cellules/mm [$p = 0,018$] contre 14,5 %, de $2\,567,7 \pm 491,2$ à $2\,196,1 \pm 591,9$ cellules/mm [$p = 0,072$]). La différence de pourcentage de réduction entre les 2 groupes n'était pas statistiquement significative ($p = 0,226$). Les *needling*, complétés par mitomycine C, ne semblent pas non plus avoir d'impact sur la densité endothéliale [10].

>>> Preserflo

Le drain Preserflo est un drain en polymère souple que l'on insère par voie externe à travers la sclère, à 3 mm en arrière du limbe, vers la chambre antérieure, après avoir fait un trajet de perforation avec une aiguille 25 G. Il épouse la courbure du globe et permet une circulation directe de l'humeur aqueuse de la chambre antérieure à l'espace sous-conjonctival. La lumière du drain est de 70 µm, il mesure 8,5 mm de longueur avec une partie élargie au milieu de la longueur afin de bloquer tout déplacement du drain. Le polymère biocompatible composant le drain a pour rôle de limiter la fibrose conjonctivale et l'encapsulation de celui-ci. Une injection

sous-conjonctivale de mitomycine peut être associée (fig. 7).

Le drain Preserflo a été conçu pour maintenir un niveau de PIO bas, en dessous de 15 mmHg. Dans la plus large étude réalisée, 3 ans après la procédure, la PIO moyenne était de $10,7 \pm 3,5$ mmHg et 80 % des patients avaient une PIO < 14 mmHg. Le nombre de traitements hypotonisants passait de $2,6 \pm 0,9$ à $0,8 \pm 1,2$. Les complications étaient rares et transitoires (hypotonie 13 %, décollement choroïdien 8,7 %, etc.) [9, 11].

Après plusieurs années de suivi, les résultats des études ont mis en évi-

dence une efficacité de ces dispositifs sur la baisse de la PIO et la réduction des traitements.

Dans un étude comparative récente, Scheres a analysé les résultats de 41 yeux de 31 patients implantés avec un XEN et 41 yeux de 33 patients avec un Preserflo [9]. Les caractéristiques de base étaient similaires, excepté un nombre de chirurgies combinées avec phacoémulsification plus important dans le groupe XEN (37 vs 2 %). À 24 mois, la PIO était réduite de $19,2 \pm 4,4$ à $13,8 \pm 3,8$ mmHg dans le groupe XEN et de $20,1 \pm 5,0$ à $12,1 \pm 3,5$ dans le groupe Preserflo ($p = 0,19$). Le nombre de médicaments a été réduit de $2,5 \pm 1,4$ à $0,9 \pm 1,2$ dans le groupe XEN et de $2,3 \pm 1,5$ à $0,7 \pm 1,1$ dans le groupe Preserflo. Enfin, la probabilité de succès qualifié (PIO ≤ 18 mmHg sans intervention supplémentaire) était de 73 et 79 % à 24 mois pour les groupes XEN et Preserflo, respectivement. Les complications postopératoires étaient généralement légères et spontanément résolutes. Le nombre de procédures de *needling* et de chirurgie secondaire du glaucome était similaire dans les deux groupes, avec un plus grand nombre de *needling* après Xen et plutôt plus de chirurgie complémentaire après Preserflo mais, l'effectif étant réduit, il est difficile de conclure sur cette donnée.

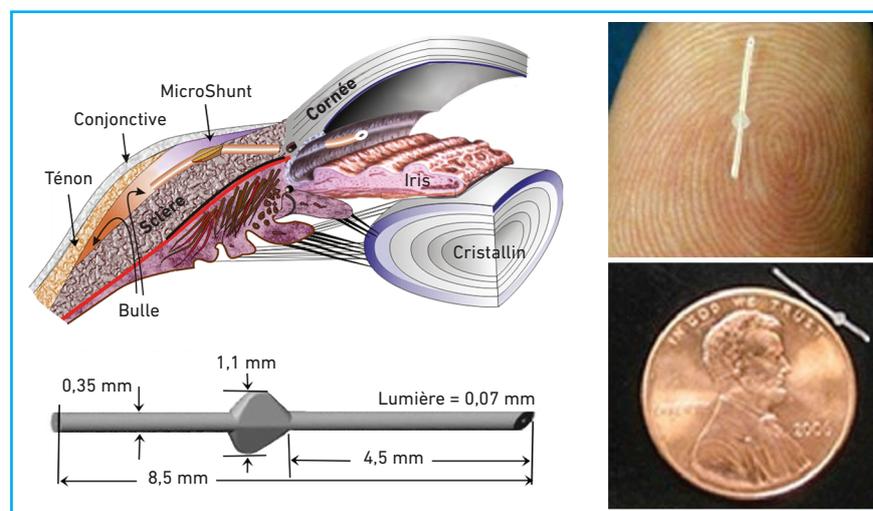


Fig. 7 : Preserflo MicroShunt.

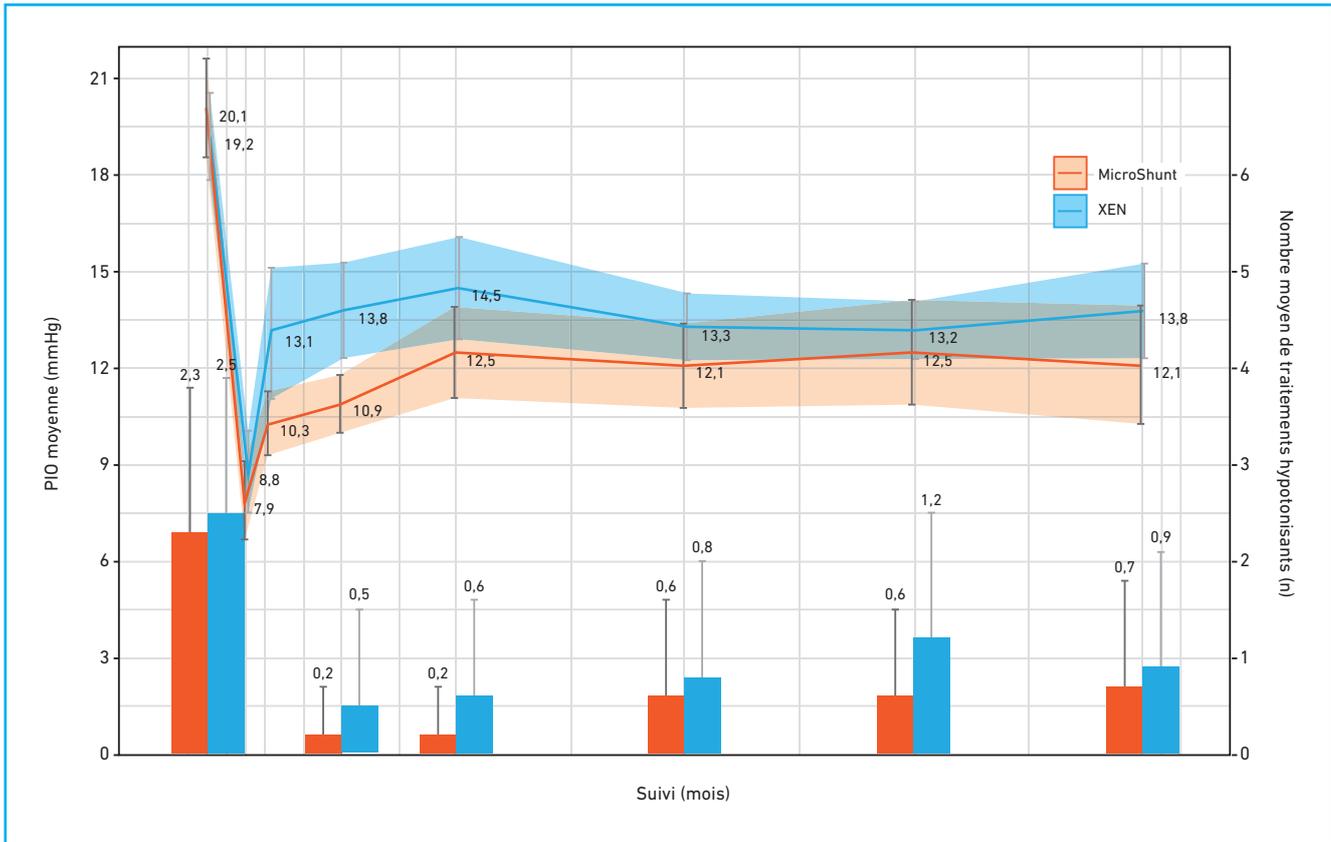


Fig. 8 : Comparaison entre le XEN Gel Stent et le Preserflo MicroShunt (d'après [9]).

	Xen (n = 41)	MicroShunt (n = 41)	P
Suivi postopératoire	10 (24 %)	4 (10 %)	0,08
Reprise de la bulle	2 (5 %)	2 (5 %)	1,00
Needling	8 (20 %)	2 (5 %)	0,09
Autres chirurgies/laser			
Phacoémulsification	6 (38 %)	4 (18 %)	0,27
Cycloaffaiblissement au laser diode micropulsé	8 (20 %)	1 (2 %)	0,029
iStent	1 (2 %)	1 (2%)	1,00
Chirurgie filtrante du glaucome	3 (7 %)	6 (15 %)	0,48
Dispositif de filtration du glaucome	2 (5 %)	4 (10 %)	0,68
Trabéculectomie	1 (2 %)	2 (5 %)	0,99

Tableau II : Comparaison des suites et nécessité de reprises postopératoires après chirurgie XEN et chirurgie MicroShunt (Preserflo, d'après [9]).

Le choix de l'une ou l'autre des deux techniques sera adapté à chaque patient en fonction de l'état de la conjonctive, de l'éventualité d'une chirurgie combinée

et de la PIO cible (fig. 8 et tableau II). La sévérité du glaucome ainsi que de l'état général du patient peuvent aussi orienter l'indication.

Conclusion

Avec le nombre croissant de patients glaucomateux en France et dans le monde, il est essentiel que les techniques chirurgicales évoluent pour être de plus en plus efficaces sur la baisse de la PIO et également de plus en plus sûres. L'arrivée et les évolutions des MIGS ces dernières années permettent d'élargir les options thérapeutiques possibles pour traiter les patients. Grâce à leur diversité de conception, leurs techniques chirurgicales et leur résultats différents, elles peuvent s'adresser à des profils de patients variés.

Certaines MIGS sont davantage adaptées aux glaucomes débutants et d'autres aux glaucomes modérés ou plus avancés. Le statut du cristallin, l'état de la conjonctive et le contexte général du patient entrent aussi en jeu.

Revue générale

POINTS FORTS

- MIGS : multiples chirurgies micro-invasives du glaucome.
- Indications : GPAO évolutifs avec inefficacité ou inobservance des traitements médicaux.
- Procédure solo ou combinée avec la chirurgie de la cataracte selon les dispositifs.
- Importance du positionnement fin et précis du dispositif utilisé pour obtenir une bonne efficacité.
- Risques per- et postopératoires réduits par rapport aux chirurgies traditionnelles.
- Suites postopératoires souvent plus simples mais nécessité de suivi et de *needling* pour les procédures filtrantes sous-conjonctivales.
- Multiplicité des procédures permettant de proposer des alternatives chirurgicales aux patients selon le stade du glaucome et leur état général.

L'élément fondamental des MIGS est la plus grande sûreté des procédures par rapport aux chirurgies traditionnelles, qui leur permet de s'adresser à un éventail de patients plus large. Ainsi, des chirurgies à des stades plus précoces mais également plus tardifs sont désormais possibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. FRIEDMAN DS, QUIGLEY HA, GELB L *et al.* Using pharmacy claims data to study adherence to glaucoma medications: methodology and findings of the

Glaucoma Adherence and Persistency Study (GAPS). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007;48:5052-5057.

2. HIGGINBOTHAM EJ, HANSEN J, DAVIS EJ *et al.* Glaucoma medication persistence with a fixed combination *versus* multiple bottles. *Curr Med Res Opin*, 2009;25:2543-2547.
3. CRAVEN ER, KATZ LJ, WELLS LM *et al.* Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*, 2012;38:1339-1345.
4. BELOVAY GW, NAQI A, CHAN BJ *et al.* Using multiple trabecular micro-bypass stents in cataract patients to treat open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*, 2012;38:1911-1917.

5. SAMUELSON TW, SARKISIAN SR, LUBECK DM *et al.*; iStent inject Study Group. Prospective, randomized, controlled pivotal trial of an ab interno implanted trabecular micro-bypass in primary open-angle glaucoma and cataract: two-year results. *Ophthalmology*, 2019;126:811-821.
6. FARUKHI AHMED S, BHATT A, SCHMUTZ M *et al.* Trabectome outcomes across the spectrum of glaucoma disease severity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018;256:1703-1710.
7. MIZOGUCHI T, NISHIGAKI S, SATO T *et al.* Clinical results of Trabectome surgery for open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*, 2015;9:1889-1894.
8. AL HABASH A, ALI ALJASIM L, OWAIHDAH O *et al.* A review of the efficacy of mitomycin C in glaucoma filtration surgery. *Clin Ophthalmol*, 2015;9:1945-1951.
9. SCHERES LMJ, KUJUVIC-ALEKSOV S, RAMDAS WD *et al.* XEN® Gel Stent compared to PRESERFLO™ MicroShunt implantation for primary open-angle glaucoma: two-year results. *Acta Ophthalmol*, 2020 [online ahead of print].
10. GILLMANN K, BRAVETTI GE, RAO HL *et al.* 6. Impact of phacoemulsification combined with XEN Gel Stent implantation on corneal endothelial cell density: 2-year results. *J Glaucoma*, 2020;29:155-160.
11. BATLLE JF, CORONA A, ALBUQUERQUE R. Long-term results of the PRESERFLO® MicroShunt in patients with primary open-angle glaucoma from a single-center non-randomized study. *J Glaucoma*, 2021;30:281-286.

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

Revue générale

Le déficit en cellules souches limbiques

RÉSUMÉ : Le déficit en cellules souches limbiques est une pathologie rare et complexe de la surface oculaire faisant intervenir dans sa physiopathologie différentes structures : le limbe, la cornée, la conjonctive, les glandes lacrymales et les glandes de Meibomius. L'atteinte peut être uni- ou bilatérale, partielle ou totale. Suivant le degré d'atteinte, le retentissement peut varier d'une simple sensation de corps étranger à une baisse profonde de l'acuité visuelle. Son diagnostic est clinique, même s'il existe à notre disposition des examens paracliniques très utiles comme la microscopie confocale *in vivo* ou la tomographie par cohérence optique de segment antérieur.

Son traitement médical est symptomatique et la réhabilitation visuelle, lorsqu'elle est possible, doit passer par une reconstruction de la surface oculaire chirurgicale. L'amélioration des techniques de culture cellulaire épithéliale permet aujourd'hui de proposer à des patients en impasse thérapeutique une alternative chirurgicale prometteuse pour espérer une réhabilitation visuelle.



R. MOUCHEL, C. BURILLON
CHU Édouard Herriot, LYON.

Les cellules souches limbiques sont des cellules qui se différencient en cellules épithéliales cornéennes lors du renouvellement constant de l'épithélium ou lors de la cicatrisation d'une lésion de ce dernier. Le renouvellement constant des cellules épithéliales cornéennes est indispensable au maintien de l'intégrité de la surface oculaire et donc de la transparence cornéenne [1]. Le déficit en cellules souches limbiques (DCSL) est défini comme une pathologie chronique de la surface oculaire entraînant une diminution du nombre et/ou de la fonction des cellules souches progénitrices limbiques. Cette diminution conduit à l'incapacité de maintenir l'homéostasie de l'épithélium cornéen.

La maladie est caractérisée par une conjonctivalisation (c'est-à-dire le remplacement d'un épithélium cornéen normal par un épithélium conjonctival) et/ou d'autres signes de dysfonctionnement épithélial : défauts épithéliaux chroniques, néovascularisation, inflammation et cicatrices. Le DCSL partiel est caractérisé par la présence d'une

conjonctivalisation incomplète de la surface cornéenne associée à des cellules souches (progénitrices) épithéliales cornéennes résiduelles et conséquentes. Le DCSL total est caractérisé par la présence d'une conjonctivalisation de toute la surface cornéenne due à une perte des cellules souches (progénitrices) épithéliales cornéennes.

Classification

De nombreuses étiologies peuvent être responsables d'un DCSL. Dans de rares cas, aucune cause n'est retrouvée (DCSL idiopathique). Le **tableau 1**, issu du consensus global publié en 2019 dans la revue *Cornea* par un panel d'experts mondiaux, résume les principales causes de DCSL [1]. La cause la plus fréquente est la brûlure chimique (acide ou basique) [2], même si les publications ne permettent pas d'estimer correctement une incidence de cette pathologie. Les hommes semblent également plus touchés que les femmes dans les séries étudiant les étiologies des patients opérés d'un DCSL [3].

I Revues générales

DCSL acquis	<ul style="list-style-type: none"> – Non immun <ul style="list-style-type: none"> ● Lésion chimique ● Lésion thermique ● Lésion par irradiation ● Port de lentilles de contact ● Chirurgies multiples impliquant le limbe ● Kératopathie bulleuse ● Maladie infectieuse de l'œil ● Maladie chronique des paupières: blépharite sévère/rosacée, trachome ● Tumeur de la surface oculaire ● Ptérygion sévère ● Iatrogénie médicamenteuse: mitomycine C, 5-fluorouracile, conservateurs, chimiothérapie et immunothérapie systémiques – Auto-immun <ul style="list-style-type: none"> ● Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique ● Pemphigoïde des muqueuses ● Allergies de la surface oculaire: kératoconjonctivite vernale, kératoconjonctivite atopique ● Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) – Idiopathique
DCSL héréditaire	<ul style="list-style-type: none"> – Aniridie congénitale – Dyskératose congénitale – Syndrome APECED (<i>autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy/dysplasia</i>) ou polyendocrinopathie auto-immune de type 1 – Xeroderma pigmentosum – Syndrome KID (<i>keratitis ichthyosis deafness</i>) – Syndrome EEC (<i>ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting</i>) – Syndrome LADD (<i>lacrimo-auriculo-dental-digital</i>) – Épidermolyse bulleuse

Tableau 1: Étiologies du DCSL (d'après [1]).

■ Signes fonctionnels

Les patients peuvent présenter différents signes d'irritation de la surface oculaire: gêne, picotement, sensation de brûlure ou de corps étranger, prurit, rougeur conjonctivale, larmoiement, sensation de sécheresse, blépharospasme, douleurs, baisse d'acuité visuelle jusqu'à la cécité. Cela peut entraîner une diminution de la qualité de vie des patients [4]. Enfin, le patient peut être totalement asymptomatique.

■ Signes cliniques

Le signe le plus précoce décrit est la disparition des palissades de Vogt lors de l'examen à la lampe à fente [5]. La conjonctivalisation, lorsqu'elle est totale, est facilement reconnaissable avec l'apparition sur la surface cornéenne d'un tissu conjonctif lâche et opaque. On y retrouve généralement une néovascularisation associée. La cornée résiduelle peut présenter des opacités profondes

(fibrose) ou une néovascularisation active (superficielle et/ou profonde). Suivant le stade de la maladie, les différentes lésions peuvent coexister avec la présence d'une conjonctivalisation et la persistance d'un épithélium cornéen métaplasique.

Le test à la fluorescéine peut aider à mettre en évidence un épithélium pathologique dans les formes précoces (**fig. 1**). Un test de la sensibilité cornéenne (esthésiomètre de Cochet-Bonnet) est indispensable en cas de défaut épithélial persistant afin de distinguer un DCSL d'une kératopathie neurotrophique, les deux pathologies pouvant s'associer.

■ Examen paraclinique

1. IVCM (*in vivo confocal microscopy*)

La microscopie confocale *in vivo* est un examen peu invasif et très informatif pour le diagnostic et le suivi du DCSL. En effet, grâce à une visualisation *in vivo* de la morphologie des cellules à la surface cornéenne, cet examen est aujourd'hui incontournable pour la prise en charge du DCSL. Au diagnostic, la visualisation de cellules de morphologie conjonctivale (cellules caliciformes) à la surface de la cornée permet de suspecter ou confirmer un DCSL. Au cours du suivi, la mise en évidence de cellules d'allure épithéliale cornéenne à la surface de la cornée permet d'affirmer la réussite d'un traitement chirurgical du DCSL.

Les anomalies retrouvées à l'IVCM sont [2]:

- la présence de cellules caliciformes à la surface de la cornée;
- une réduction du plexus nerveux sous-basal;
- un amincissement de l'épithélium cornéen.

2. AS-OCT (*anterior segment optical coherence tomography*)

L'OCT de segment antérieur, avec le développement de la technologie

LA COMBINAISON JOUR/NUIT POUR LES YEUX SECS

Système
COMOD®
Technologie brevetée



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 de palmitate de rétinol 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 UI/g de rétinol palmitate. Tube de 5 g muni d'une canule (ACL 340104066931). Pour l'amélioration du film lacrymal et la protection de la surface de l'œil. Dispositif médical classe IIb, **CE** 0344.

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

 **HYLO EYE CARE®**

 **URSAPHARM**

Revue générale

swept source, est devenu en quelques années un instrument indissociable d'une consultation spécialisée de cornée. Grâce à une résolution améliorée et à une fenêtre relativement large, il permet d'étudier avec précision les tissus

cornéens et conjonctivaux, et représente une aide diagnostique évidente dans le DCSL. La corrélation entre l'IVCM et l'AS-OCT permet de proposer une classification moderne de la pathologie [6]. C'est un examen totalement non inva-

sif, permettant notamment la mesure de l'épaisseur de l'épithélium cornéen (*mapping* épithélial) et un suivi précis de la pathologie. La différenciation entre un épithélium cornéen hyporéfléctif et un épithélium conjonctival hyperréfléctif est assez aisée avec cet instrument.

Enfin, l'OCT-angiographie (OCT-A) pourrait être un élément intéressant pour l'étude de l'étendue et de l'activité de la néovascularisation cornéenne dans le DCSL [7].

Méthode diagnostique

Les impressions cytologiques sont une technique ancienne et extrêmement efficace de mise en évidence objective d'un DCSL [8]. Le principe est simple : il consiste à réaliser un prélèvement local de cellules situées à la surface de la cornée par l'intermédiaire d'un filtre de polyester sulfone (*fig. 2*), puis de déposer ce prélèvement sur une lame pour analyse. Ensuite, les cellules peuvent être analysées par microscopie optique ou électronique, après les avoir préalablement fixées pour limiter le phénomène d'autolyse et colorées pour mettre en évidence un type cellulaire. Plus récemment, les techniques d'immunohistochimie sont apparues pour analyser spécifiquement les cellules cornéennes et conjonctivales.

La *figure 3* montre les résultats d'un marquage K7/K12 chez un patient sain. Dans le cas d'un DCSL total, le prélèvement cornéen aura un marquage K7 positif et K12 négatif alors que, dans le cas d'un DCSL partiel, le prélèvement cornéen pourra donner un marquage K7 et K12 positif ou K7 négatif et K12 positif.

Traitement médical

1. Lutter contre la iatrogénie

L'utilisation de conservateurs est aujourd'hui à proscrire dans les troubles

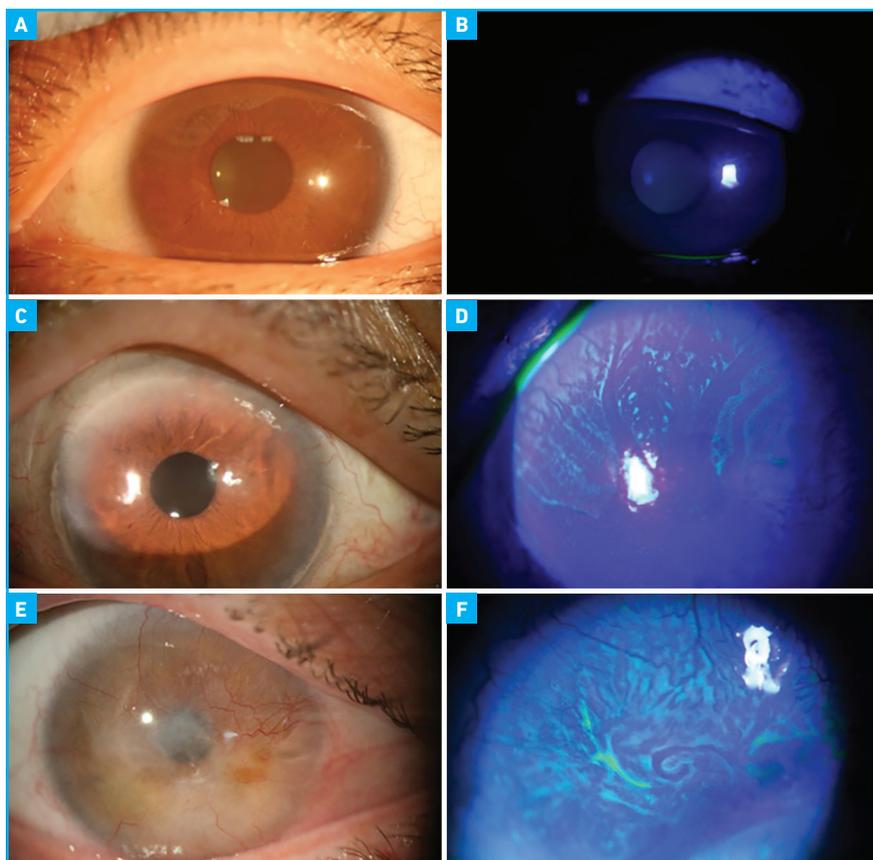


Fig. 1 : Photographies à la lampe à fente, avec fluorescéine à droite. **A et B :** cornée saine. **C et D :** DCSL sectoriel, aspect grisâtre de l'épithélium pathologique en supérieur mis en évidence grâce à la fluorescéine. **E et F :** aspect irrégulier de l'épithélium mis en évidence à la fluorescéine dans un DCSL total avec opacités cornéennes et néovascularisation.

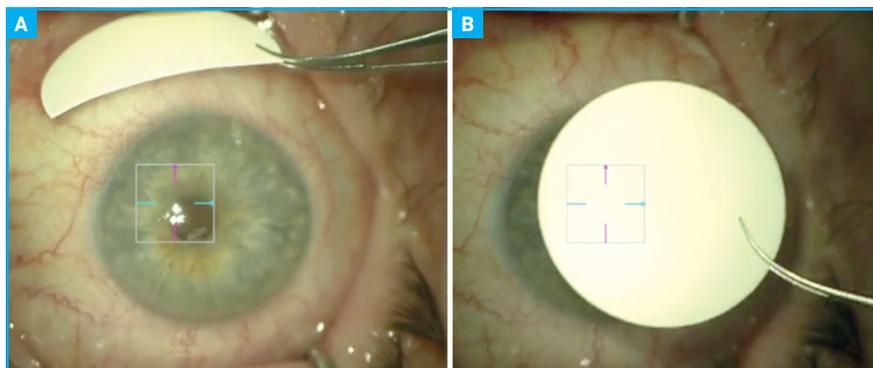


Fig. 2 : Impression cytologique conjonctivale et cornéenne. Application d'un filtre de polyester sulfone sur la conjonctive (**A**) et sur la cornée (**B**).

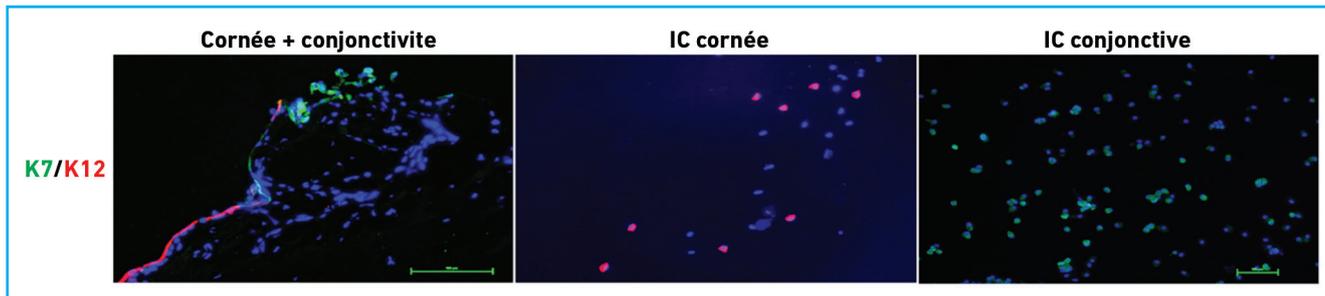


Fig. 3 : Interprétation des impressions cytologiques (IC) de la figure 2. Résultats de l'impression cytologique de cornée et de conjonctive saine analysées par immunofluorescence sur les marqueurs K12 (en rouge) et K7 (en vert) en double marquage et les noyaux au Hoechst (en bleu). Barre échelle = 100 µm.

de la surface oculaire [9]. De plus, il est admis que les traitements conservés, lorsqu'ils sont administrés de manière chronique, peuvent également induire des troubles de la surface oculaire jusqu'à l'apparition d'un DCSL, partiel ou total. Quelle qu'en soit l'étiologie, face à une pathologie chronique de la surface oculaire, le premier traitement est l'arrêt de la iatrogénie en interrompant et substituant tous les traitements avec conservateur, en premier plan le chlorure de benzalkonium.

2. Traitement cicatrisant et hydratant

Les substituts lacrymaux sont le deuxième traitement le plus important dans les pathologies de la surface oculaire. Ceux-ci doivent être prescrit de manière orientée vers la pathologie concernée. Dans la prise en charge d'un DCSL, il faut se diriger vers des traitements hydratants et cicatrisants (hyaluronate de sodium, tréhalose et carboxyméthylcellulose).

■ Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est indiqué en cas de baisse d'acuité visuelle non améliorée par verres correcteurs ou par contactologie (lentille sclérale) et après une prise en charge médicale optimale. Avant d'envisager une reconstruction limbique, la restauration d'une homéostasie de la surface oculaire est indispensable et influencera de manière significative les résultats de la chirurgie. Il faudra donc s'assurer que les troubles

palpébraux ou les symblépharons sont traités, que la pression intraoculaire est bien contrôlée et enfin, s'il existe une pathologie sous-jacente, que cette dernière est équilibrée et stable sous traitement depuis plus de 6 mois. L'œil ne doit pas être inflammatoire, ainsi il est recommandé, après une brûlure sévère, d'atteindre au moins un an avant de proposer une chirurgie limbique.

Les différentes techniques [10] décrites et utilisées dans la littérature sont listées ci-après et classées selon le tissu greffé : cellules limbiques autogéniques et allogéniques, cellules limbiques cultivées *ex vivo* et enfin cellules non limbiques cultivées *ex vivo*.

1. Les greffes de cellules limbiques directes, auto- ou allogéniques

>>> Autogreffe conjunctivo-limbique

Il s'agit de la technique de choix et la plus utilisée pour les DCSL strictement unilatéraux. Elle consiste à prélever environ un tiers du limbe de l'œil sain associé à un lambeau conjonctival en regard et de venir le greffer sur l'œil pathologique en patch supérieur et/ou inférieur (*conjunctival limbal autograft*, CLAU, fig. 4). Il n'y a pas de risque de rejet et les résultats sont excellents. En revanche, cette technique est contre-indiquée en cas d'atteinte bilatérale ou lors d'une pathologie inflammatoire ou auto-immune sous-jacente.

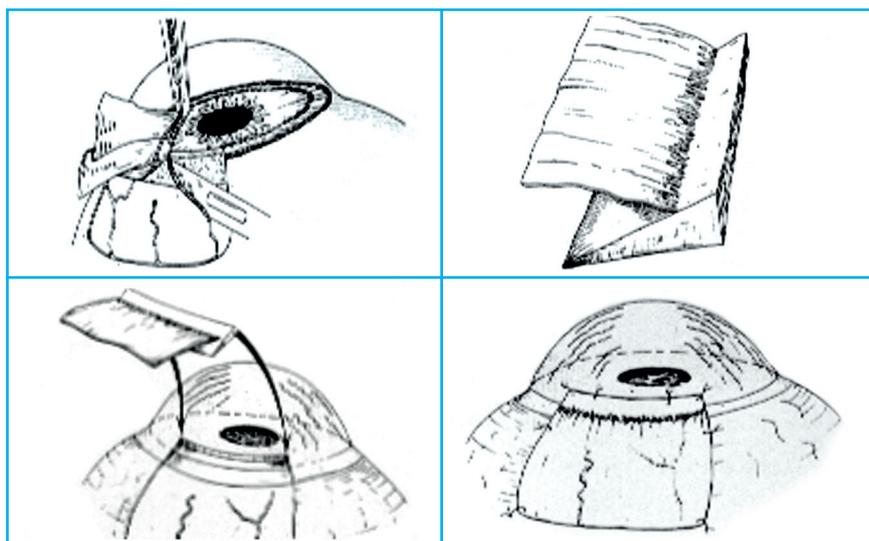


Fig. 4 : Représentation schématique de la technique d'autogreffe conjunctivo-limbique (CLAU). Prélèvement du greffon sur le limbe de l'œil sain, de préférence en supérieur (un tiers de superficie). Préparation du site receveur avec résection des tissus fibrovasculaires et kératectomie supérieure. Mise en place du greffon sur le site receveur, de préférence en supérieur (d'après Durand, Burillon et al. JFO, 1990).

Revue générale

>>> Allogreffe conjunctivo-limbique

En cas de DCSL bilatéral ou secondaire à une pathologie inflammatoire (syndrome de Stevens-Johnson, pemphigoïde des muqueuses), une allogreffe conjunctivo-limbique d'un donneur apparenté peut être proposée (*living-related conjunctival limbal allograft*, LR-CLAL). La technique chirurgicale est la même (fig. 5) mais les résultats sont moins spectaculaires, avec des épisodes de rejet immunitaire nécessitant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur par voie générale.

>>> Allogreffe kératolimbique

Cette technique est réservée au DCSL bilatéral ou unilatéral chez un patient ne souhaitant pas utiliser l'œil sain comme donneur. La technique consiste à prélever un contingent cellulaire plus important, sans conjonctive. Elle s'adresse donc à des atteintes purement limbiques, où la conjonctive est respectée (contre-indiquée en cas de pemphigoïde des muqueuses ou syndrome de Stevens-Johnson). Chez ces patients, nous pourrions proposer une allogreffe combinée conjunctivokératolimbique (C-CL/KLAL ou *Cincinnati procedure*) [11]. Les résultats sont bons mais la principale limite est le risque de rejet immunitaire avec nécessité d'introduire un traitement immunosuppresseur général en post-opératoire. La technique chirurgicale est décrite dans la figure 6.

Le taux moyen de réussite de ces techniques utilisant des cellules limbiques est de 72 % d'après une étude évaluant les résultats avec un recul de 4 ans. La principale complication a été le rejet immunitaire et celui-ci était irréversible dans 25 % des cas [12]. La puissance de ces études, faibles, doit faire prendre du recul sur les résultats de ces techniques chirurgicales et chaque centre spécialisé réalise en général sa propre expérience. Aucun consensus, sur le plan thérapeutique, ne peut vraiment être rédigé à ce jour. La nécessité d'introduire un

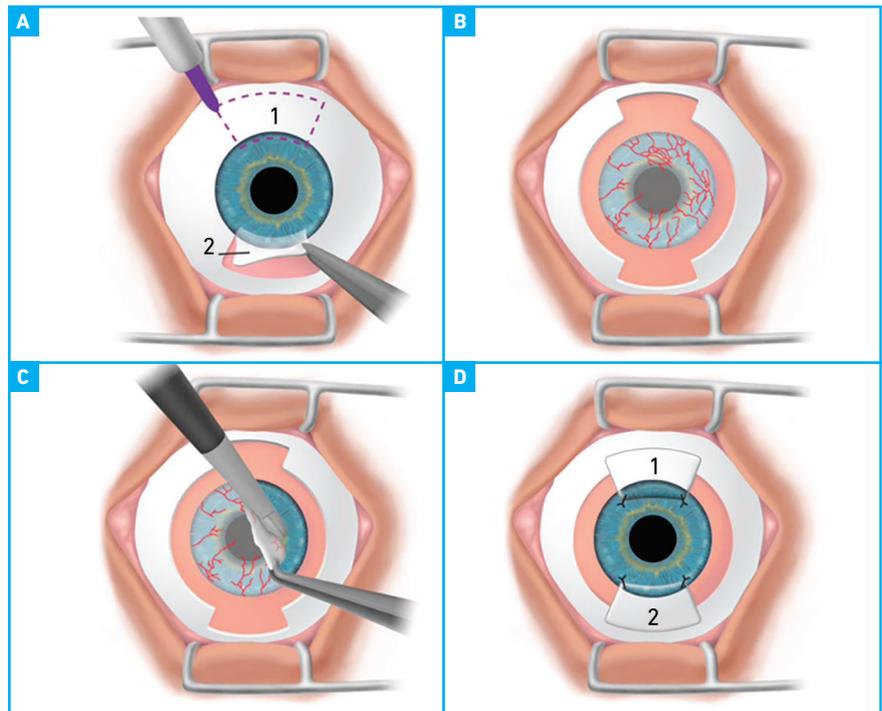


Fig. 5 : Représentation schématique de la technique d'allogreffe de donneur vivant apparenté conjunctivo-limbique (LR-CLAL). **A :** marquage en supérieur et/ou inférieur des greffons à prélever sur l'œil du donneur apparenté. **B :** préparation du site receveur avec résection de la conjonctive sur 360° et recul en supérieur et/ou inférieur. **C :** kératectomie de la cornée réceptrice pour atteindre un stroma sain, avec résection du tissu fibrovasculaire. **D :** mise en place du (ou des) greffon(s) sur les sites receveurs.

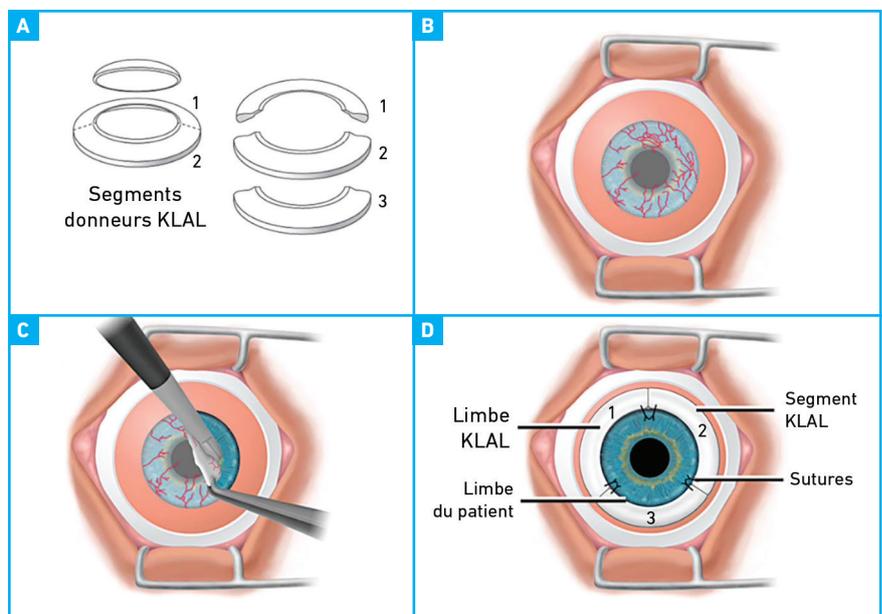


Fig. 6 : Représentation schématique de la technique d'allogreffe kératolimbique (KLAL). **A :** préparation des deux segments en trépanant la cornée à 7,5 mm et en gardant les 2 contingents cornéo-limbiques. **B :** résection de la conjonctive et recul de celle-ci sur 360° pour préparer le site receveur. **C :** kératectomie de la cornée réceptrice jusqu'à atteindre un stroma sain associée à une résection du tissu fibrovasculaire. **D :** les deux contingents sont suturés et/ou collés à la cornée réceptrice.

traitement immunosuppresseur par voie générale, à vie, avec les effets secondaires qu'il peut induire, doit être prise en compte dans la décision chirurgicale.

2. Les greffes de cellules limbiques cultivées

Dans ces techniques, le principal frein est le coût. En effet, pour réaliser une culture cellulaire, il faut disposer d'un laboratoire équipé, de techniciens compétents et de moyens financiers conséquents. Les premiers travaux sur la culture cellulaire épithéliale remontent à 1957 par l'équipe de Rheinwald et Green [13] et son application en ophtalmologie à 1997 par Pellegrini *et al.* [14]. Depuis, de nombreuses études ont montré l'intérêt et l'efficacité de la culture cellulaire des cellules limbiques dans la prise en charge du DCSL.

La biopsie limbique peut être réalisée sur l'œil controlatéral en cas d'atteinte unilatérale ou asymétrique (le prélèvement

est de 2 × 2 mm), on parle d'auto-CLET (*cultivated limbal epithelial transplantation*). Si l'atteinte est totale et bilatérale, le prélèvement peut être réalisé à partir d'un donneur vivant apparenté, on parle d'allo-CLET.

La technique de culture varie d'une équipe à une autre. Les substrats les plus souvent utilisés sont la membrane amniotique humaine et la fibrine. Les deux techniques prédominantes sont :
 – la technique de l'explant : les cellules sont déposées sur une membrane amniotique désépithérialisée et sont laissées en culture dans un milieu 2 à 3 semaines afin qu'elles migrent sur la membrane ;
 – la méthode de suspension : elle consiste à séparer de manière enzymatique les cellules du greffon. Les cellules individualisées sont ensuite ensemencées sur un support (membrane amniotique ou boîte de culture en plastique avec couche nourricière de fibroblastes par exemple). La culture est laissée 2 à 3 semaines pour obtenir un feuillet conséquent.

Dans une revue de 13 études publiées avec un recul de 2 ans [10], le taux de réussite était estimé à 72 % (89 % des procédures étaient autologues). Le risque de rejet en cas de greffe allogénique était lui estimé à 30 % mais les protocoles de traitement postopératoire variaient beaucoup d'une équipe à l'autre, rendant les résultats difficilement généralisables.

L'alternative, en cas de DCSL unilatéral et en l'absence de laboratoire à disposition, est de réaliser une migration cellulaire *in vivo* : il s'agit de la SLET (*simple limbal epithelial transplantation*). Décrite pour la première fois par Sangwan en 2012 [15], elle consiste, sur le même principe que la CLET, à prélever une petite biopsie de limbe sain (2 × 2 mm) sur l'œil controlatéral (auto-SLET) ou sur un donneur décédé (allo-SLET), puis de la diviser en multiples fragments afin de la cultiver *in vivo* sur la cornée réceptrice sur (ou sous) une membrane amniotique cryoconservée (*fig. 7*).

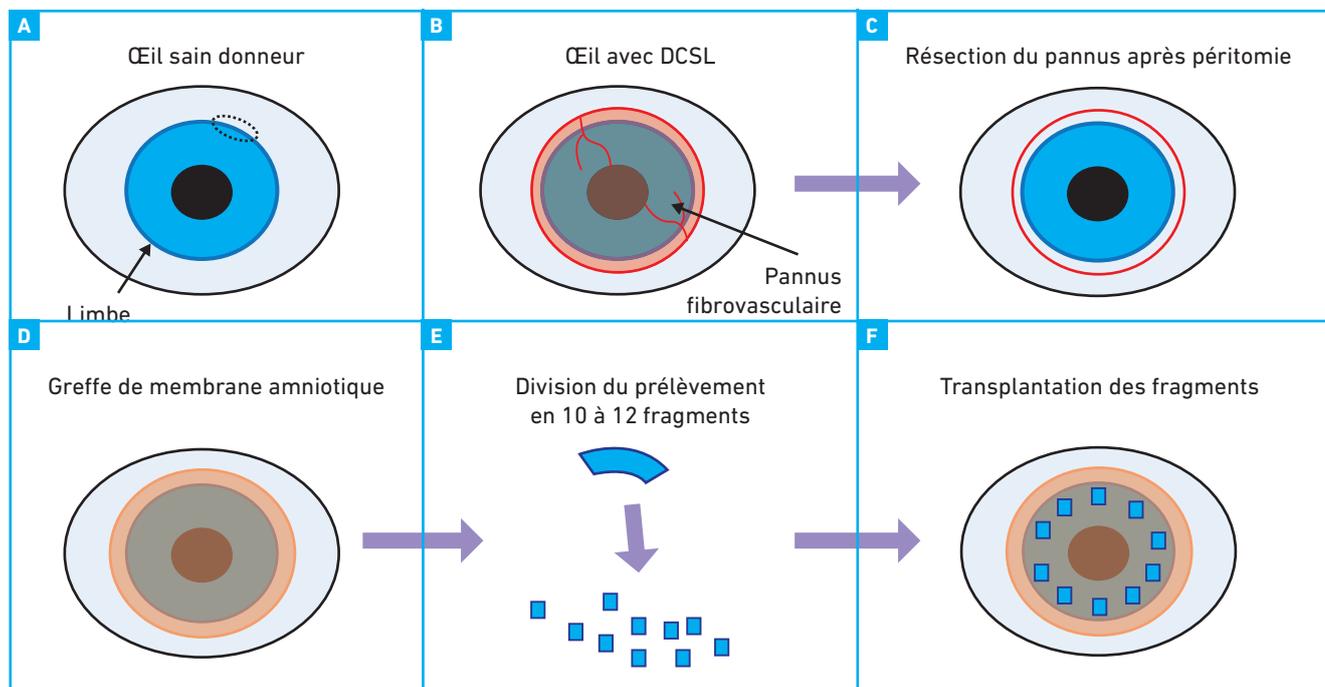


Fig. 7 : Représentation schématique de la SLET. **A :** le prélèvement limbique de 2 mm² est réalisé de préférence en supérieur sur l'œil sain. **B et C :** résection du tissu conjonctival et du pannus vasculaire de l'œil atteint d'un DCSL total jusqu'à obtenir un stroma nu sain. **D :** greffe de membrane amniotique INLAY, face épithéliale vers le haut. **E :** division de la biopsie limbique en 10 à 12 fragments. **F :** mise en place des fragments en périphérie cornéenne, en épargnant l'axe optique, sur 360° à l'aide d'une colle de fibrine.

Revue générale

Les résultats publiés par Sangwan en 2017 montrent un taux de succès de 78 à 87 % sur plus de 200 yeux opérés pour brûlure oculaire unilatérale [16]. L'une des interrogations restant en suspens est le taux de réussite d'une kératoplastie transfixiante (KT) dans les suites de cette technique, dont la trépanation centrale pourrait emporter les cellules greffées. L'autre limite de cette technique est la fragilité du système avec l'absence de suture des fragments de limbe qui peuvent tomber dès les premiers jours postopératoires, malgré l'apposition d'une lentille souple hydrophile pansement, à cause des mouvements palpébraux. Il est d'ailleurs recommandé d'utiliser chez le jeune enfant une tarsorrhaphie externe provisoire.

3. Les greffes de cellules non limbiques, cultivées *ex vivo*

Les feuillets épithéliaux de muqueuse orale semblent être une voie intéressante en cas d'atteinte bilatérale du DCSL. En effet, outre leur origine autologue qui annule le risque de rejet immunitaire, ces cellules ont la particularité d'être stables en culture. Les premiers travaux (animal et homme) remontent aux années 2000 par l'équipe de Kinoshita *et al.* [17]. La culture de ces cellules, appelée COMET (*cultivated oral mucosal epithelial sheet transplantation*), consiste à prélever un greffon de muqueuse orale (6 à 9 mm²) au scalpel (pour ne pas abîmer les cellules avec un bistouri électrique). Ensuite, les cellules épithéliales sont séparées de la *lamina propria* en utilisant la dispase. L'épithélium est ensuite traité par trypsine-EDTA pour obtenir une suspension cellulaire. Comme pour la culture de cellules limbiques, la suspension est alors ensemencée sur un support (membrane amniotique par exemple) puis plongée dans un milieu de culture pour 2 à 3 semaines. Le feuillet doit enfin être décollé de son support avant d'être proposé à la greffe : la méthode diffère selon le support utilisé. Dans l'étude CAOMECS [18], le support utilisé était un polymère thermosensible qui permet-

taut de décoller facilement le feuillet du support et de le proposer à la greffe sans suture. Ce polymère n'est malheureusement plus fabriqué à ce jour et nous

POINTS FORTS

- Le déficit en cellules souches limbiques (DCSL) est une pathologie rare et complexe de la surface oculaire.
- Son diagnostic est clinique. Lors d'une atteinte totale, la présence d'un tissu conjonctival épais et opaque sur la surface cornéenne rend sa reconnaissance aisée. En revanche, lors d'une atteinte partielle, les examens complémentaires tels qu'un *mapping* épithélial ou l'instillation de fluorescéine peuvent aider à reconnaître le DCSL.
- Les impressions cytologiques représentent une méthode objective mais coûteuse de diagnostic d'un DCSL. Leur utilisation semble être bénéfique dans la prise de décision d'une chirurgie limbique.
- Le traitement médical est dominé par la lutte contre la iatrogénie, l'inflammation de la surface oculaire et la préparation de l'œil à une chirurgie reconstructrice. La greffe de membrane amniotique est utile à la phase aiguë pour calmer l'inflammation et limiter les séquelles.
- Le traitement chirurgical est indiqué en cas de baisse d'acuité visuelle non améliorable par la contactologie. Il est divisé en deux temps : d'abord une greffe limbique pour rétablir une stabilité de l'épithélium cornéen puis, si nécessaire, la réalisation secondaire d'une kératoplastie à visée optique.

avons développé au CHU de Lyon un nouveau protocole de recherche appelé FEMJA (feuillet épithélial de muqueuse jugale autologue, *fig. 8*), avec un support

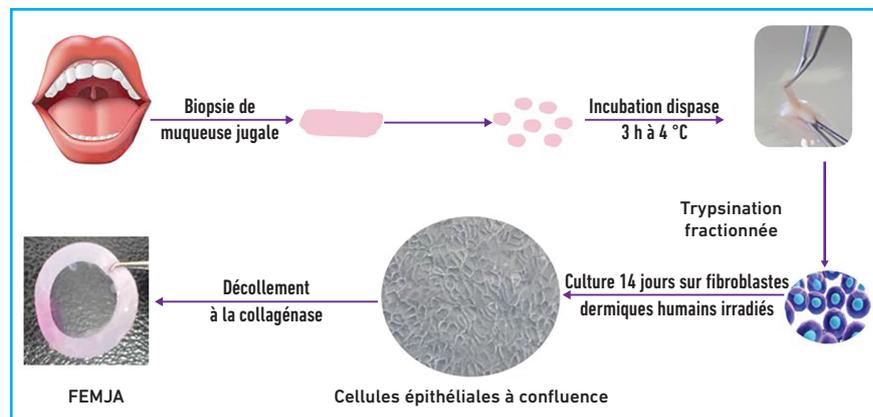


Fig. 8 : Schéma simplifié du protocole FEMJA (programme hospitalier de recherche clinique [PHRC] en cours). Une biopsie jugale de 1 mm² est réalisée sous anesthésie locale au scalpel. Le prélèvement est ensuite transmis à la banque de cornée, où une incubation est réalisée avec action de la dispase pour séparer les cellules épithéliales de la *lamina propria*. La trypsination fractionnée permet d'obtenir une suspension cellulaire qui est mise en culture sur des fibroblastes dermiques humains irradiés pendant 14 jours afin d'obtenir un contingent de cellules épithéliales, qui seront enfin décollées par collagénase et proposées à la greffe sur un anneau de polyfluorure de vinylidène (PVDF).

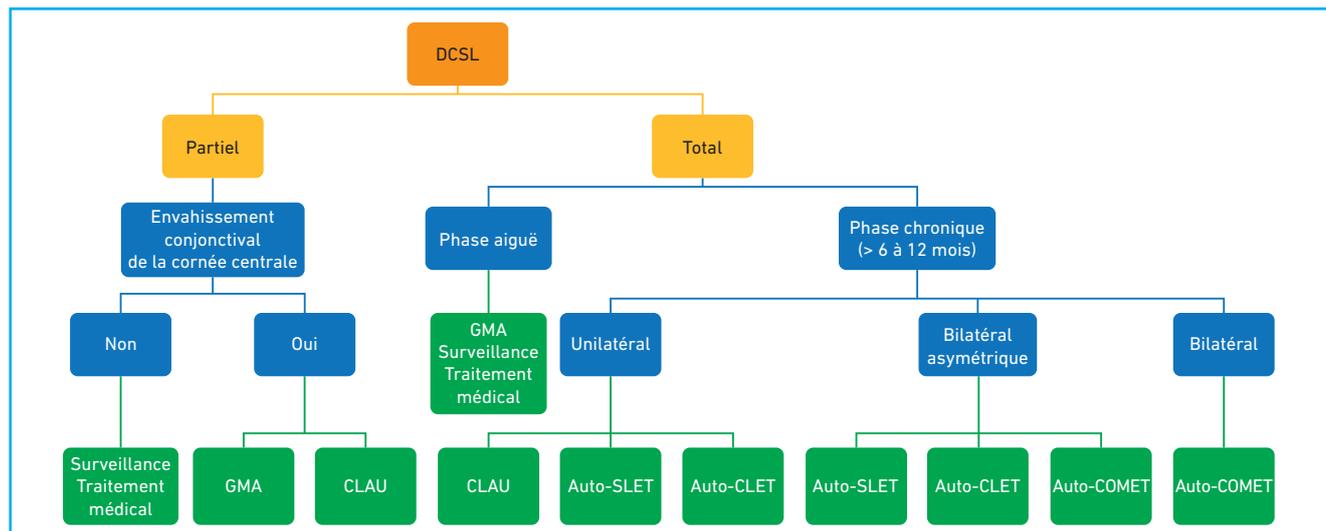


Fig. 9 : Actualisation de l'algorithme de prise en charge du DCSL. Auto-CLET : greffe de cellules limbiques autogues cultivées *ex vivo*; auto-COMET : greffe de cellules de muqueuses orales autogues cultivées *ex vivo*; auto-SLET : greffe épithéliale limbique simple autologue; CLAU : greffe conjonctivo-limbique autologue; DCSL : déficit en cellules souches limbiques; GMA : greffe de membrane amniotique humaine cryoconservée.

propre à la culture des cellules jugales développé au sein de notre laboratoire afin de s'affranchir d'un fournisseur [19].

Le taux de succès varie de 57 à 63 % selon les études. Le gain d'acuité visuelle est souvent faible, car le stroma de ces patients est souvent peu transparent et le recours à une kératoplastie pour réhabilitation visuelle (KT ou KLAP [kératoplastie lamellaire antérieure profonde]) est souvent nécessaire pour obtenir un gain visuel significatif. Le recours à la greffe de cornée n'est pas toujours pris en compte dans les études, limitant encore une fois l'interprétation des résultats. Les complications sont rares car l'origine des cellules est autologue. Les principales complications sont inflammatoires, souvent en lien avec une réactivation de la pathologie sous-jacente, ou surviennent au moment de la greffe de cornée (retard de cicatrisation, rejet immunitaire). Le recours à une greffe de cellules de muqueuses orales (buccale ou jugale) permet d'améliorer le résultat et la stabilité d'une greffe de cornée secondaire chez ces patients.

D'autres types de cellules ont été testés et cultivés *ex vivo* (cellules souches mésenchymateuses, cellules souches du

follicule pileux, cellules souches épidermiques par exemple), mais les moyens de prélèvements et les résultats n'ont pas abouti à une généralisation de leur utilisation [20]. Les autres alternatives thérapeutiques chirurgicales sont peu accessibles en France et se discutent lorsque l'état de la surface oculaire ne permet plus de chirurgie conventionnelle : kératoprothèse de Boston (type I et II), ostéo-odonto-kératoprothèse. Les résultats sont limités par les nombreuses complications de ces procédures, en premier lieu le risque de neuropathie optique glaucomateuse [21].

Nous avons proposé, à la lecture de la littérature sur le DCSL, un algorithme de prise en charge, qui représente une interprétation personnelle de cette synthèse bibliographique (**fig. 9**).

Conclusion

Au total, le DCSL est donc une pathologie rare et complexe de la surface oculaire. Son diagnostic est clinique, mais les nombreux pièges et diagnostics différentiels doivent aujourd'hui faire compléter le bilan par la réalisation d'examen complémentaires tels

que la microscopie confocale *in vivo* ou l'OCT de segment antérieur avec *mapping* épithélial. Lorsque le recours à la chirurgie est envisagé, la réalisation au préalable d'une impression cytologique de la cornée permet de confirmer l'atteinte partielle ou totale et donc de guider le choix de la greffe à proposer. La prise en charge de la surface oculaire doit être réalisée en amont d'une chirurgie limbique, afin d'optimiser la réussite de cette dernière.

Concernant la décision chirurgicale, celle-ci doit toujours faire évaluer le bénéfice par rapport aux risques attendus et être guidée par l'étiologie du DCSL. L'évolution des techniques de cultures cellulaires épithéliales *ex vivo* permet d'améliorer la symptomatologie fonctionnelle oculaire et d'entrevoir un espoir de réhabilitation visuelle chez ces patients en état de cécité légale à la suite d'un DCSL bilatéral et total.

BIBLIOGRAPHIE

- DENG SX, BORDERIE V, CHAN CC *et al.*, The International Limbal Stem Cell Deficiency Working Group. Global consensus on definition, classification, diagnosis, and staging of limbal stem cell deficiency. *Cornea*, 2019;38:364-375.

I Revues générales

2. LE Q, XU J, DENG SX. The diagnosis of limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf*, 2018;16:58-69.
3. DUA HS, MIRI A, ALOMAR T *et al*. The role of limbal stem cells in corneal epithelial maintenance: testing the dogma. *Ophthalmology*, 2009;116:856-863.
4. HOLLAND EJ. Epithelial transplantation for the management of severe ocular surface disease. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1996;94:677-743.
5. ZHENG T, XU J. Age-related changes of human limbus on *in vivo* confocal microscopy. *Cornea*, 2008;27:782-786.
6. ARAVENA C, BOZKURT K, CHUEPHANICH P *et al*. Classification of limbal stem cell deficiency using clinical and confocal grading. *Cornea*, 2019;38:1-7.
7. ANG M, SIM DA, KEANE PA *et al*. Optical coherence tomography angiography for anterior segment vasculature imaging. *Ophthalmology*, 2015;122:1740-1747.
8. EGBERT PR, LAUBER S, MAURICE DM. A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol*, 1977;84:798-801.
9. BAUDOUIN C, LABBE A, LIANG H *et al*. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*, 2010;29:312-334.
10. HOLLAND EJ. Management of limbal stem cell deficiency: a historical perspective, past, present, and future. *Cornea*, 2015;34:S9-S15.
11. BIBER JM, SKEENS HM, NEFF KD *et al*. The Cincinnati procedure: technique and outcomes of combined living-related conjunctival limbal allografts and keratolimbal allografts in severe ocular surface failure. *Cornea*, 2011;30:765-771.
12. CHEUNG AY, HOLLAND EJ. Keratolimbal allograft. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017;28:377-381.
13. RHEINWALD JG, GREEN H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell*, 1975;6:331-343.
14. PELLEGRINI G, TRAVERSO CE, FRANZI AT *et al*. Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet*, 1997;349:990-993.
15. SANGWAN VS, BASU S, MACNEIL S *et al*. Simple limbal epithelial transplantation (SLET): a novel surgical technique for the treatment of unilateral limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol*, 2012;96:931-934.
16. SANGWAN VS, SHARP JAH. Simple limbal epithelial transplantation. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017;28:382-386.
17. NAKAMURA T, INATOMI T, SOTOZONO C *et al*. Transplantation of cultivated autologous oral mucosal epithelial cells in patients with severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*, 2004;88: 1280-1284.
18. BURILLON C, HUOT L, JUSTIN V *et al*. Cultured autologous oral mucosal epithelial cell sheet (CAOMECS) transplantation for the treatment of corneal limbal epithelial stem cell deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53: 1325-1331.
19. ROVERE MR, ROUSSELLE P, HAFTEK M *et al*. Preserving basement membranes during detachment of cultivated oral mucosal epithelial cell sheets for the treatment of total bilateral limbal stem cell deficiency. *Cell Transplant*, 2018; 27:264-274.
20. GOMES JA, GERALDES MONTEIRO B, MELO GB *et al*. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of human immature dental pulp stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010; 51:1408-1414.
21. STOLOWY N, CALLET M, BEYLERIAN M *et al*. La kératoprothèse de Boston dans la prise en charge de la cécité cornéenne : intérêts et limites. *JFr Ophtalmol*, 2018; 41:642-649.

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

Revue générale

Télangiectasies : diagnostic et avancées thérapeutiques

RÉSUMÉ : Les télangiectasies maculaires idiopathiques regroupent deux maladies distinctes sur le plan de leur physiopathologie. Les télangiectasies maculaires de type 1 (MacTel 1) correspondent à une pathologie microvasculaire unilatérale touchant principalement les hommes et qui s'inscrit dans le spectre de la maladie de Coats. Les télangiectasies maculaires de type 2 (MacTel 2) sont quant à elles bilatérales et touchent aussi bien les hommes que les femmes. Elles résultent très probablement d'une dégénérescence des cellules neurogliales.

Il est important de pouvoir distinguer ces deux maladies afin de pouvoir proposer une prise en charge adaptée.



M. TESSIER
Service d'Ophtalmologie, CHU de DIJON.

Le terme de télangiectasies maculaires englobe des pathologies très différentes. Ainsi, il est nécessaire de distinguer les télangiectasies idiopathiques des télangiectasies secondaires. Les télangiectasies secondaires correspondent à des remaniements microvasculaires en réponse à une pathologie responsable d'un trouble de l'angiogenèse telle que le diabète, l'hypertension artérielle, les occlusions veineuses ou l'hyperviscosité sanguine [1]. Au sein des télangiectasies idiopathiques dans lesquelles aucune cause sous-jacente n'est retrouvée, il existe les télangiectasies maculaires de type 1 ou anévrysmales (MacTel 1), très probablement congénitales, et les télangiectasies maculaires de type 2 ou périfovéolaires (MacTel 2), probablement acquises [2]. Nous traiterons dans cet article des télangiectasies maculaires idiopathiques.

Télangiectasies maculaires de type 1 ou anévrysmales

1. Diagnostic

Il s'agit d'une affection rare qui correspond à des manifestations maculaires

dans le cadre d'une maladie de Coats diagnostiquée à l'âge adulte [2]. Il est ainsi très fréquent de retrouver des signes d'anomalies vasculaires périphériques associées, plus ou moins marqués. Comme dans la maladie de Coats de l'enfant, elles touchent plus fréquemment les hommes et sont unilatérales en majorité [3]. Actuellement, aucun terrain génétique n'a été mis en évidence.

Les MacTel 1 correspondent à des anomalies microvasculaires à type de dilatations anévrysmales artériolaires et de télangiectasies capillaires. Elles sont responsables d'une baisse de vision unilatérale à cause de leur caractère exsudatif. À l'examen du fond d'œil, les MacTel 1 sont visibles le plus souvent en temporal, parfois associées à des exsudats (**fig. 1A**).

À l'angiographie à la fluorescéine, ces anomalies vasculaires sont également bien visibles dès les temps précoces puis sont responsables d'une diffusion de colorant, voire du remplissage d'un œdème maculaire cystoïde (**fig. 1B**). On peut également retrouver des zones de non-perfusion capillaire. L'angiographie en imagerie grand champ peut être intéressante dans ce contexte car elle permet parfois de mettre

I Revues générales

en évidence des lésions périphériques jusqu'alors passées inaperçues (**fig. 1C**).

L'OCT-SD (*Spectral Domain-Optical Coherence Tomography*) aide à la visualisation de l'exsudation se manifestant par des logettes d'œdème intrarétiniennes et des décollements séreux rétiniens pouvant être fluctuants dans le temps. On peut aussi observer les dilatations anévrysmales à type de lésions arrondies à paroi hyperréfléctive avec atténuation postérieure du signal (**fig. 1D**) [2].

L'OCT-A (*Optical Coherence Tomography Angiography*) est également utile et montre une perte de la densité capillaire au niveau des plexus capillaires superficiel (**fig. 1E**) et profond, qui est corrélée aux altérations fonctionnelles et à la baisse d'acuité visuelle. Au niveau du plexus capillaire profond, des dilatations et télangiectasies peuvent être identifiées [4].

2. Traitement

Pendant des années, le traitement reposait sur les mêmes principes que pour la maladie de Coats, c'est-à-dire la réalisation d'une thermo-photocoagulation laser des télangiectasies suffisamment éloignées de la fovéa afin de limiter leur exsudation et de stabiliser l'acuité visuelle [5]. Cependant, ce traitement est responsable de cicatrices iatrogènes juxta-fovéolaires, et les télangiectasies peuvent récidiver et s'étendre à d'autres zones rétiniennes.

Plus récemment, l'efficacité d'injections intravitréennes de dexaméthasone retard et d'anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) dans le traitement de certaines pathologies vasculaires rétiniennes a permis d'envisager ces molécules pour traiter les MacTel 1. L'implant de dexaméthasone retard semble montrer une efficacité médiocre avec une

efficacité anatomique et fonctionnelle très transitoire [6]. Concernant les anti-VEGF, les rares cohortes testant le bevacizumab [7] et le ranibizumab présentaient des effectifs faibles et n'ont montré que peu d'efficacité dans cette indication.

Une étude testant l'aflibercept chez 8 sujets non répondeurs aux autres thérapies (ranibizumab, bevacizumab et laser) a montré une diminution de l'épaisseur centrale rétinienne et une amélioration de l'acuité visuelle. À cette efficacité s'associait une diminution des taux de PlGF (*placental growth factor*) mesurés dans l'humeur aqueuse [8]. L'action sur le PlGF pourrait permettre d'expliquer l'efficacité de l'aflibercept, seul anti-VEGF ciblant ce facteur de croissance. Un essai national randomisé (TELEMAC) est actuellement en cours afin de confirmer l'efficacité de cette molécule sur une série plus importante de patients.

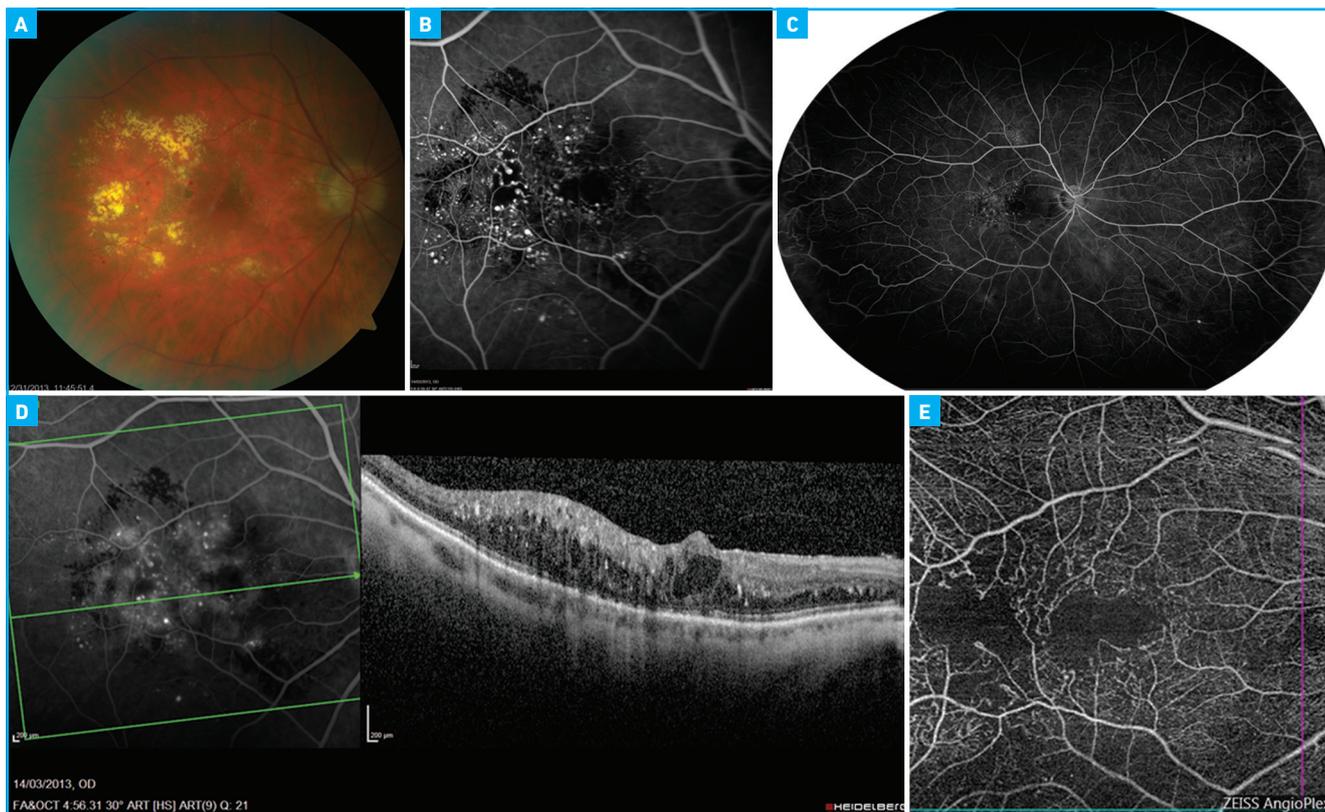


Fig. 1.

Télangiectasies maculaires de type 2 ou périfovéolaires

1. Diagnostic

Contrairement aux MacTel 1, les MacTel 2 ou télangiectasies périfovéolaires sont bilatérales (parfois avec atteinte asymétrique) et touchent aussi bien les hommes que les femmes. Leur prévalence est très probablement sous-estimée et cette maladie toucherait 0,1 % des personnes de plus de 40 ans. On distingue les stades avec ou sans prolifération néovasculaire. Initialement considérée comme un atteinte vasculaire rétinienne, il est maintenant admis qu'il s'agit d'une atteinte des cellules neurogliales (cellules de Müller) qui a pour conséquence des changements vasculaires, même si la cause exacte reste inconnue. Il existe très probablement une prédisposition génétique à cette pathologie qui n'est pas encore identifiée [9].

À un stade précoce de la maladie, on observe au fond d'œil une perte discrète de la transparence rétinienne, d'aspect grisâtre juxtafovéolaire débutant en temporal. Cette altération va s'étendre tout autour de la fovéa à des stades plus évolués. Dès les stades précoces, des télangiectasies peuvent être visibles, puis les patients présentent des dilatations importantes des capillaires pouvant être en "angle droit". Certains patients peuvent présenter des dépôts cristallins au niveau de l'interface vitréo-rétinienne ou des zones de pigmentations sous-rétiennes. Les exsudats lipidiques, les hémorragies ou les anévrysmes sont typiquement absents.

En angiographie à la fluorescéine, on observe initialement une diffusion modérée périfovéolaire temporale évoluant vers une atteinte plus diffuse aux stades tardifs. On ne retrouve pas de remplissage des kystes, d'ischémie capillaire ou de néovascularisation pré-rétinienne [2]. L'angiographie à la fluorescéine était le *gold standard* pour le diagnostic des MacTel 2 avant l'avène-

ment de l'imagerie multimodale, qui est maintenant incontournable.

Les clichés en *confocal blue reflectance* (CBR) peuvent retrouver une zone avec augmentation de la réflectivité (**fig. 2A**), qui est souvent plus étendue que la zone de diffusion en angiographie à la fluorescéine. Ces zones d'hyperréflectivité correspondent à des zones de déplétion en pigments maculaires [10].

En autofluorescence, on peut également retrouver des taches hyperautofluorescentes très centrales qui correspondent anatomiquement aux kystes intrarétiniens [11]. La diminution de densité en pigment maculaire en regard de la fovéa peut donner une hyperautofluorescence anormale fovéolaire (**fig. 2B**) car le pigment maculaire masque habituellement l'autofluorescence fovéolaire, rendant la fovéa hypoautofluorescente.

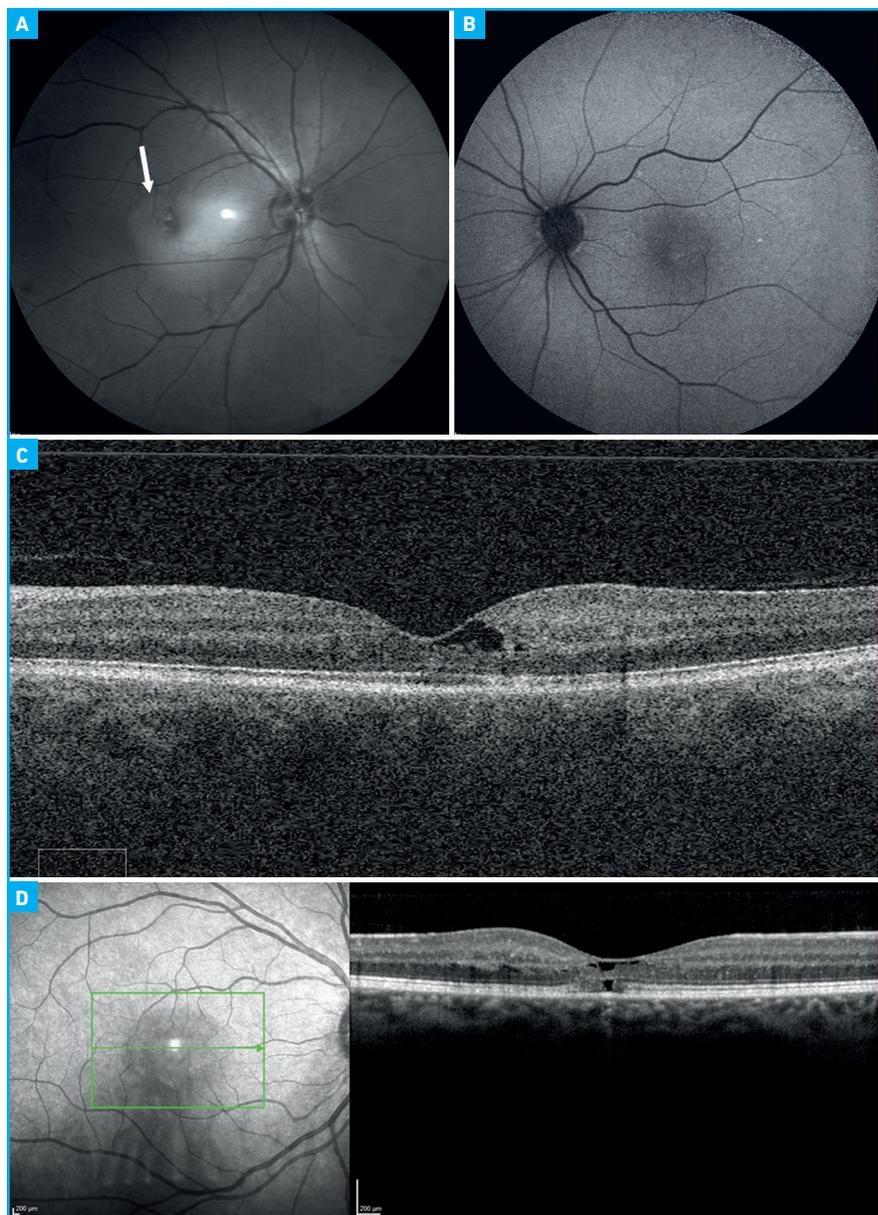


Fig.2.

I Revues générales

POINTS FORTS

- Les MacTel 1 sont une maladie unilatérale touchant principalement les hommes. Il s'agit d'une forme diagnostiquée à l'âge adulte de la maladie de Coats.
- L'angiographie à la fluorescéine, avec notamment la réalisation de cliché grand champ, est très utile au diagnostic de MacTel 1. L'imagerie multimodale permet de bien évaluer les complications maculaires.
- L'aflibercept, grâce à son efficacité combinée anti-VEGF et anti-PlGF, montrerait un certain effet dans le traitement des MacTel 1. Son efficacité fait l'objet d'un essai randomisé et multicentrique.
- Les MacTel 2 sont une maladie bilatérale, sans prédominance de sexe. Leur physiopathologie n'est pour le moment pas totalement connue mais on estime qu'il s'agit d'une dégénérescence neurogliale responsable secondairement de changements vasculaires.
- Le diagnostic des MacTel 2 repose sur l'imagerie multimodale avec notamment la réalisation de clichés en *confocal blue reflectance*, en autofluorescence et la tomographie en cohérence optique.
- Actuellement, il n'existe aucun traitement approuvé pour les formes non néovascularisées de MacTel 2. Les formes néovascularisées répondent bien aux anti-VEGF.

En OCT-SD, une diminution de l'épaisseur rétinienne peut prédominer en temporel et est associée à des kystes des couches internes avec préservation de la membrane limitante interne (**fig. 2C**). Ces kystes ont une réflectivité différente des logettes d'œdème intrarétiniennes, ce qui suggère une origine atrophique plutôt qu'exsudative [12]. Les kystes vont ensuite progresser pour atteindre les couches externes. À des stades plus tardifs, on observe une altération des couches externes avec altération de la ligne ellipsoïde (**fig. 2D**). Ce sont ces lésions des couches externes qui sont responsables des altérations fonctionnelles [13].

L'OCT-A permet de bien évaluer le réseau capillaire et de mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie. On retrouve initialement une altération du plexus capillaire superficiel évoluant vers une atteinte du plexus capillaire profond [14].

L'évolution peut être marquée par un passage vers un stade néovasculaire avec le développement d'une néovascularisation sous-rétinienne responsable d'une exsudation, d'hémorragies profondes et de fibrose sous-rétinienne. On peut également observer des anastomoses rétinorétiniennes entre artérioles et veinules rétinienne, pouvant s'étendre et communiquer avec la néovascularisation sous-rétinienne [2].

2. Traitement

Il est nécessaire de distinguer les MacTel 2 néovascularisées de celles qui ne le sont pas lorsqu'on aborde les stratégies thérapeutiques.

>>> Stade non néovascularisé

La thermo-photocoagulation au laser focal n'a pas montré d'efficacité et augmente le risque de néovascularisation, de

même que la photothérapie dynamique (PDT) qui ne montre aucune efficacité sur les formes non néovascularisées [15]. Ces traitements ont d'ailleurs largement été abandonnés.

Les injections intravitréennes d'anti-VEGF ont une efficacité anatomique relative sans bénéfice fonctionnel à long terme. Certains résultats laissent même suspecter un effet délétère de l'utilisation des anti-VEGF, avec un développement de scotomes centraux et d'une néovascularisation sous-rétinienne à long terme [16]. En effet, les anti-VEGF jouent un rôle dans la différenciation et dans la survie des photorécepteurs en maintenant une homéostasie de vascularisation rétinienne. Les anti-VEGF pourraient donc être neurotoxiques et accélérer l'apoptose dans ce cas. Ainsi, chez les patients ayant une forme non néovascularisée, l'utilisation d'anti-VEGF au long cours serait probablement plus néfaste que l'absence de traitement.

La perte en photorécepteurs étant la cause principale de baisse de vision, les traitements qui préviennent cette destruction sont les plus susceptibles d'être efficaces [11]. La supplémentation orale en zéaxanthine, pigment caroténoïde qui rentre dans la composition du pigment maculaire altéré chez les patients MacTel 2, a fait l'objet d'un essai thérapeutique. Cette supplémentation à forte dose (10 à 20 mg/jour) n'a pas montré d'efficacité sur l'acuité visuelle, même si elle a montré une modification de la densité en pigment maculaire au niveau de la zone périfovéolaire [17].

Le *ciliary neurotrophic factor* (CNTF) est un des principaux facteurs neurotrophiques rétinien produits par les cellules de Müller. Il semble montrer une efficacité sur la protection de la dégénérescence des photorécepteurs sur des modèles animaux et chez les patients atteints de maladies rétinienne telles que la rétinite pigmentaire [18]. Une étude randomisée multicentrique de phase III (NCT03316300) est actuellement en

cours afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'un dispositif implanté dans le vitré libérant des cellules sécrétant du CNTF.

>>> Stade néovascularisé

Le traitement de ces formes nécessite d'être précoce afin d'éviter l'apparition d'une fibrose sous-rétinienne. Ainsi, le traitement de première ligne est l'utilisation d'anti-VEGF qui entraîne une amélioration fonctionnelle grâce à l'effet antiangiogénique sur la membrane néovasculaire [19].

La photocoagulation au laser argon et la PDT ont été utilisées avant la mise sur le marché des anti-VEGF. La photocoagulation laser permet un bon contrôle de la néovascularisation mais est responsable de cicatrices juxtafovéolaires importantes avec des retentissements fonctionnels. Quant à la PDT, elle n'a pas permis de montrer une amélioration fonctionnelle dans les formes néovasculaires [20].

BIBLIOGRAPHIE

1. CREUZOT-GARCHER C, MASSIN P. *Cédèmes maculaires*. Rapport SFO 2016, Elsevier-Masson, 2016.
2. YANNUZZI LA, BARDAL AMC, FREUND KB *et al*. Idiopathic macular telangiectasia. *Arch Ophthalmol*, 2006;124:450-460.
3. GROSSO A, PELLEGRINI M, CEREDA MG *et al*. Pearls and pitfalls in diagnosis and management of coats disease. *Retina*, 2015;35:614-623.
4. MATET A, DARUICH A, DIRANI A *et al*. Macular telangiectasia type 1: capillary density and microvascular abnormalities assessed by optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*, 2016;167:18-30.
5. SIGLER EJ, RANDOLPH JC, CALZADA JI *et al*. Current management of Coats disease. *Surv Ophthalmol*, 2014;59:30-46.
6. ERDOĞAN G, AYDOĞAN T, ÜNLÜ C *et al*. Dexamethasone implant for the treatment of type 1 idiopathic macular telangiectasia. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2016;32:211-215.
7. TAKAYAMA K, OOTO S, TAMURA H *et al*. Intravitreal bevacizumab for type 1 idiopathic macular telangiectasia. *Eye*, 2010;24:1492-1497.
8. KOWALCZUK L, MATET A, DIRANI A *et al*. Efficacy of intravitreal aflibercept in macular telangiectasia type 1 is linked to the ocular angiogenic profile. *Retina*, 2017;37:2226-2237.
9. VAZE A, GILLIES M. Salient features and management options of macular telangiectasia type 2: a review and update. *Exp Rev Ophthalmol*, 2016;11:429-441.
10. CHARBEL ISSA P, BERENDSCHOT TTJM, STAURENGHI G *et al*. Confocal blue reflectance imaging in type 2 idiopathic macular telangiectasia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008;49:1172-1177.
11. BOTTONI F, EANDI CM, PEDENONI S *et al*. Integrated clinical evaluation of Type 2A idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. *Retina*, 2010;30:317-326.
12. BARTHELMES D, SUTTER FKP, GILLIES MC. Differential optical densities of intraretinal spaces. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008;49:3529-3534.
13. SURGUCH V, GAMULESCU M-A, GABEL V-P. Optical coherence tomography findings in idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007;245:783-788.
14. SPAIDE RF, KLANCNIK JM, COONEY MJ *et al*. Volume-rendering optical coherence tomography angiography of macular telangiectasia type 2. *Ophthalmology*, 2015;122:2261-2269.
15. DE LAHITTE GD, COHEN SY, GAUDRIC A. Lack of apparent short-term benefit of photodynamic therapy in bilateral, acquired, parafoveal telangiectasis without subretinal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 2004;138:892-894.
16. CHARBEL ISSA P, FINGER RP, KRUSE K *et al*. Monthly ranibizumab for nonproliferative macular telangiectasia type 2: a 12-month prospective study. *Am J Ophthalmol*, 2011;151:876-886.e1.
17. CHOI RY, GORUSUPUDI A, WEGNER K *et al*. Macular pigment distribution responses to high-dose zeaxanthin supplementation in patients with macular telangiectasia type 2 (MacTel). *Retina*, 2017;37:2238-2247.
18. SIEVING PA, CARUSO RC, TAO W *et al*. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006;103:3896-3901.
19. MANDAL S, VENKATESH P, ABBAS Z *et al*. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for subretinal neovascularization secondary to type 2A idiopathic juxtafoveal telangiectasia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007;245:1825-1829.
20. POTTER MJ, SZABO SM, CHAN EY *et al*. Photodynamic therapy of a subretinal neovascular membrane in type 2A idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. *Am J Ophthalmol*, 2002;133:149-151.

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

I Revues générales

La chirurgie réfractive actuelle chez le myope

RÉSUMÉ : La chirurgie réfractive actuelle chez le myope est composée des techniques de chirurgie cornéenne au laser et des techniques de chirurgie intraoculaire. La photokératectomie réfractive (PKR), le Lasik et le Smile sont les techniques de correction chirurgicale réfractive cornéenne utilisant le laser excimer et/ou le laser femtoseconde. Il existe également des procédés chirurgicaux intraoculaires consistant à modifier la puissance réfractive du cristallin, soit en ajoutant une lentille intraoculaire en avant du cristallin appelée implant phaqué, soit en remplaçant le cristallin lors d'une phacoexérèse par une lentille intraoculaire.



L. TRINH
Service d'Ophtalmologie,
CHNO des Quinze-Vingts, PARIS.

La chirurgie réfractive actuelle chez le myope regroupe les techniques chirurgicales permettant de restaurer la fonction visuelle altérée par le défaut réfractif de la myopie. Elle se divise en deux catégories :

- la chirurgie réfractive cornéenne : son but est de modifier la courbure du dioptre cornéen à l'aide d'un laser en l'aplatissant, rendant le système réfractif oculaire moins puissant ;
- la chirurgie réfractive intraoculaire : l'autre paramètre corrigeable par la chirurgie est la puissance du cristallin, soit en lui additionnant une lentille juste en avant (implant phaqué), soit en le substituant par une lentille intraoculaire (chirurgie du cristallin).

La chirurgie réfractive cornéenne

La chirurgie réfractive cornéenne est la méthode chirurgicale la plus répandue pour corriger la myopie car cette technique est très efficace et peu invasive. Elle consiste à rendre la cornée plus plate proportionnellement au degré d'amétropie à l'aide d'un laser. Aujourd'hui, 3 techniques de chirurgie réfractive cornéenne sont utilisées avec des indications différentes.

1. La photokératectomie réfractive (PKR), dite "laser d'ablation de surface"

La PKR consiste à procéder à l'aplatissement cornéen par ablation de tissu au laser excimer à la surface de la cornée après sa désépithélialisation (*fig. 1*).

>>> Technique chirurgicale

La PKR est également appelée "chirurgie au laser d'ablation de surface" car elle consiste à utiliser le laser excimer pour réaliser l'ablation de tissu cornéen en surface juste sous l'épithélium, proportionnellement au degré de myopie. Le premier temps est la désépithélialisation, réalisée soit manuellement au scarificateur après application d'alcool à 20 %, soit au laser excimer lors d'une procédure appelée PKR transépithéliale. Le laser excimer est ensuite appliqué sur la surface de la cornée séchée pour vaporiser le tissu cornéen (*fig. 1*). Le laser excimer réalise donc une photoablation cornéenne dont le profil est plus épais au centre qu'en périphérie, afin d'aplatir la courbure de la cornée et de corriger ainsi la myopie.

Un ulcère cornéen postopératoire suite à la désépithélialisation provoque une forte douleur oculaire pendant

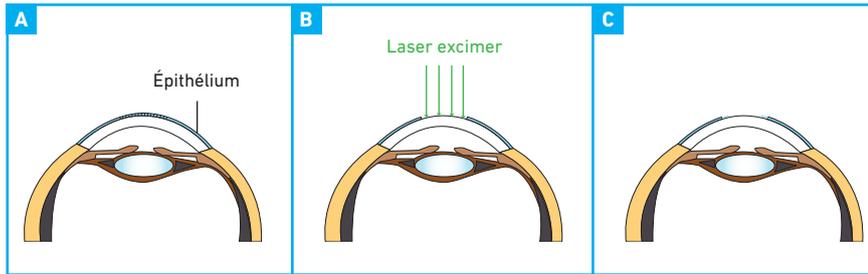


Fig. 1 : Photokératectomie réfractive (PKR) dite "laser d'ablation de surface". **A :** désépithélialisation centrale. **B :** photoablation cornéenne au laser excimer. **C :** l'épithélium cicatrise ensuite en 48 heures.

48 heures, le temps que la cornée se réépithélialise. La récupération visuelle prend au total 3 semaines.

>>> Indications

Bien que cette technique soit la plus anciennement utilisée, il reste toujours des indications incontournables à la PKR, qui s'est révélée être une technique sûre et fiable.

La PKR est une technique de choix pour les myopies faibles (< 2 dioptries) même si, en l'absence de contre-indication, un Lasik (*Laser In Situ Keratomileusis*) ou un Smile (*Small Incision Lenticule Extraction*) pourraient être choisis pour leur récupération plus rapide et l'absence de douleur. Néanmoins, la PKR sera privilégiée dans plusieurs situations telles que les contre-indications au Lasik pour des raisons de risque de déplacement de capot (sport de combat ou de ballon, métier à risque) et également en cas de facteurs de risque d'ectasie post-Lasik [1-3]. Un kératocône avéré (ayant dépassé le stade suspect) reste une contre-indication à toute chirurgie réfractive. Une PKR peut être en revanche discutée pour un kératocône suspect, mais avec la plus grande prudence et certaines règles de précaution doivent être impérativement respectées.

2. Le Lasik

Le Lasik est une technique chirurgicale de correction de la myopie apparue après la PKR dans les années 1990, s'appuyant sur les mêmes principes d'aplatissement

de la cornée par le laser excimer. En revanche, la photoablation se déroule non plus en surface mais en profondeur, sous un capot cornéen permettant de s'affranchir des inconvénients de la PKR tels que la douleur postopératoire liée à l'ulcère cornéen et le long délai de récupération visuelle, le patient récupérant dès le lendemain d'un Lasik.

>>> Technique chirurgicale

Le Lasik se déroule en deux temps : la découpe du volet cornéen puis la photoablation au laser excimer après soulèvement du capot (**fig. 2**). La découpe du volet cornéen se réalise soit encore à l'aide du microkératome mécanique, soit de manière plus répandue au laser femtoseconde. La découpe au laser femtoseconde a permis d'améliorer la précision, la reproductibilité et la sécurité du geste par rapport au microkératome mécanique et s'est imposée dans les années 2000. La photoablation au laser excimer est ensuite réalisée sous le capot cornéen après l'avoir soulevé, de la même manière que dans la PKR mais à une profondeur plus importante.

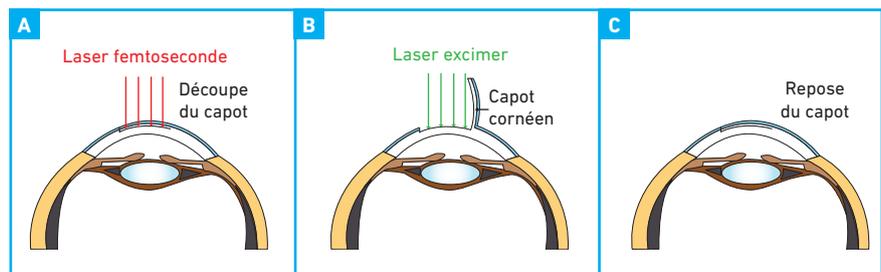


Fig. 2 : Déroulement d'un Lasik. **A :** découpe d'un capot cornéen au laser femtoseconde. **B :** photoablation au laser excimer du lit stromal après soulèvement du capot cornéen. **C :** repose du capot cornéen.

>>> Indications

Le Lasik est devenue dans les années 1990 la technique la plus utilisée pour corriger la myopie, dépassant la PKR grâce à son caractère peu douloureux en postopératoire immédiat et sa récupération visuelle très rapide. Néanmoins, l'apparition d'ectasie post-Lasik a permis de mieux cibler ses indications, d'identifier les patients à risque et de conserver la PKR dans certains cas. Le Lasik est communément proposé pour corriger la plupart des myopies de -0,5 dioptrie à -10 dioptries sous certaines conditions. La détection d'un kératocône suspect en topographie est cruciale et contre-indique formellement le Lasik [4] (kératométrie moyenne > 47 dioptries, *pattern* topographique en nœud papillon asymétrique, asymétrie inférieure > 1 dioptrie, pachymétrie < 500 µm, perte de l'énantiomorphisme entre les 2 yeux, SRAX [*Skewed Radial AXis*]).

3. Le Smile

Le Smile est la technique de chirurgie réfractive cornéenne la plus récente, consistant en une ablation d'un lentille cornéen intrastromal (découpé au laser femtoseconde) à travers une minicision sans découpe de capot (**fig. 3**). Il présente comme principal avantage par rapport au Lasik d'être moins invasif (par l'absence de capot) et plus conservateur pour l'architecture cornéenne, induisant une sécheresse oculaire moindre et une résistance cornéenne théorique supérieure [5-8].

I Revues générales

>>> Technique chirurgicale

La technique Smile est une chirurgie réalisée entièrement au laser femtoseconde (sans laser excimer), lequel réalise une découpe intrastromale sans capot d'un lenticule cornéen ultérieurement extrait manuellement à travers une mini-incision (*fig. 3*). La chirurgie se déroule en deux temps, le premier est la découpe du lenticule au laser femtoseconde et de la mini-incision. Le profil du lenticule soustrait est équivalent au profil d'ablation tissulaire au laser excimer, c'est-à-dire plus épais au centre qu'en périphérie, d'un profil convexe pour la correction de la myopie et de l'astigmatisme myopique. La deuxième étape est l'extraction manuelle du lenticule, consistant à disséquer le lenticule à l'aide d'un micromanipulateur et à l'extraire à travers la mini-incision.

>>> Indications

Actuellement, le Smile n'est indiqué que pour les corrections chirurgicales de la myopie et de l'astigmatisme myopique. Les valeurs des corrections d'amétropies programmables en Smile sont :

- myopie : de $-0,50$ à -12 D ;
- astigmatisme : de $-0,25$ à -5 D.

La correction de l'hypermétropie en Smile est en cours d'évaluation et les premiers résultats à 12 mois semblent excellents [9].

Depuis l'avènement de cette technique chirurgicale, plusieurs cas d'ectasie cornéenne post-Smile ont été décrits dans la littérature internationale [10, 11]. Les patients ayant développé une ectasie unilatérale ou bilatérale avaient pour la plupart une cornée suspecte au départ et des critères de facteurs de risque d'ectasie reconnus dans le Lasik. À l'heure actuelle en 2021, pour ces raisons, les indications de chirurgie Smile conservent les mêmes critères topographiques et pachymétriques que pour le Lasik.

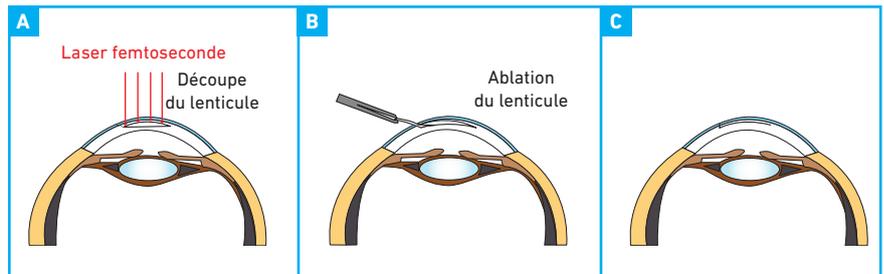


Fig. 3 : Déroulement d'un Smile. **A :** découpe d'un lenticule cornéen intrastromal et d'une mini-incision cornéenne au laser femtoseconde. **B :** extraction du lenticule à travers la mini-incision. **C :** lenticule retiré.

La chirurgie réfractive intraoculaire

L'autre paramètre de la réfraction corrigible chirurgicalement est le cristallin. Au niveau cristallinien, il est possible soit de modifier sa puissance en ajoutant une lentille intraoculaire devant le cristallin, soit d'extraire le cristallin pour le substituer par une lentille intraoculaire.

1. Chirurgie réfractive par addition d'un implant intraoculaire paque

Les implants paques sont des lentilles intraoculaires posées en conservant le cristallin (en avant de celui-ci), en opposition aux implants pseudopaques posés en remplacement du cristallin (dans la chirurgie du cristallin). La chirurgie par addition d'un implant paque est une excellente alternative chirurgicale pour la correction de la myopie en cas de contre-indication à la chirurgie cornéenne au laser soit à cause d'une myopie trop forte, soit par une contre-indication cornéenne. Aujourd'hui les implants paques utilisés sont les implants pré cristalliniens de chambre postérieure.

>>> Technique chirurgicale

Les deux implants paques pré cristalliniens de chambre postérieure disponibles aujourd'hui sont l'implant Visian ICL (Staar Surgical Company AG, Nidau, Suisse) V5, de forme navette, en collamère (*fig. 4*), et l'implant IPCL (Care Group India, Gujarat, Inde) [12], en acrylique (*fig. 5*). Ces implants sont injectés

après dilatation pupillaire à travers une mini-incision de 2,75 mm en temporal pour être mis en place derrière l'iris dans l'axe horizontal de l'œil.

>>> Indications

L'indication de l'implantation paque est la contre-indication à la chirurgie cornéenne par une trop forte myopie (> 10 dioptries) ou une contre-indication cornéenne (pachymétrie trop fine pour l'amétropie, contre-indications au Lasik

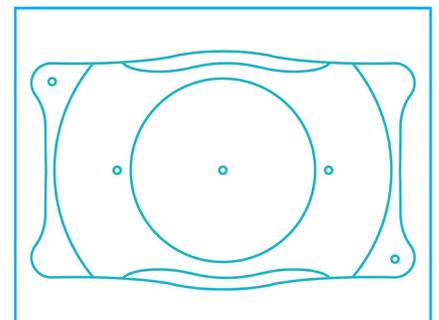


Fig. 4 : Implant paque pré cristallinien Visian ICL V5 (Staar Surgical Company, Nidau, Suisse).

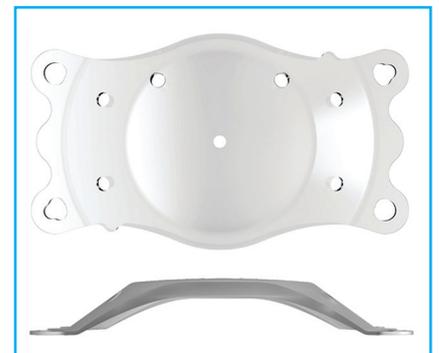


Fig. 5 : Implant paque pré cristallinien IPCL (Care Group India, Gujarat, Inde).

POINTS FORTS

- En chirurgie réfractive cornéenne chez le myope, en cas de non-contre-indication, sans facteur de risque d'ectasie secondaire, une chirurgie Lasik ou Smile sera préconisée. En cas de cornée fine ou irrégulière stable dans le temps, une PKR pourra être proposée.
- En cas de myopie trop forte pour pouvoir être corrigée en chirurgie cornéenne au laser, une chirurgie intraoculaire par pose d'un implant phaqué sera à envisager à condition de remplir certains critères anatomiques (profondeur de chambre antérieure et densité endothéliale en microscopie spéculaire).

Conclusion : indications dans la chirurgie réfractive de la myopie

Les solutions chirurgicales pour corriger la myopie sont nombreuses et en constante évolution. Leurs indications sont bien différentes et doivent prendre en compte : l'âge, le degré de myopie, la stabilité de la myopie, les caractéristiques cornéennes (pachymétrie, topographie) [15] et oculaires (profondeur de chambre antérieure, examen de la rétine). Ces indications sont résumées dans la **figure 6**.

ou au Smile). L'indication idéale est en pratique un patient avec une myopie très forte non accessible au laser et ne tolérant plus ses lentilles. Les critères d'inclusion sont : un âge strictement supérieur à 23 ans, une réfraction stable depuis au moins 2 ans, un comptage endothélial > 2 300 cellules/mm² et une profondeur de chambre antérieure > 3 mm (à partir de l'endothélium).

2. Chirurgie du cristallin clair

La chirurgie du cristallin consistant en son extraction et son remplacement par une lentille intraoculaire (implant pseudophaqué) par phacoémulsification est une technique chirurgicale envisageable pour corriger la myopie en choisissant la puissance de l'implant adéquate. Néanmoins, en absence de cataracte (c'est-à-dire en cas de cristallin clair), cette option à but uniquement réfractif est à réaliser avec la plus grande prudence. En effet, le risque de décollement de rétine non négligeable doit être pris en compte dans la balance bénéfique/risque lors de la décision d'indication opératoire.

Le risque global de décollement de rétine après chirurgie de cataracte a été évalué à 0,99 % sur 4 ans, avec comme principaux facteurs de risque la myopie forte et le jeune âge (< 54 ans), dont le risque de décollement de rétine associé était évalué respectivement à 9,21

et 3,64 % à 4 ans. Il y a 25 fois plus de risque de développer un décollement de rétine chez un patient myope jeune (entre 40 et 54 ans) que chez un patient non myope de plus de 75 ans après chirurgie de cataracte [13]. Le risque de développer un décollement de rétine est 4 fois plus élevé après chirurgie de cataracte que sans chirurgie [14]. Ce risque augmentant avec le temps, il est donc recommandé de proposer une chirurgie du cristallin clair chez les myopes le plus tard possible, après examen complet du fond d'œil afin de vérifier la présence du décollement postérieur du vitré et l'absence de lésions rétinienne prédisposantes.

La chirurgie réfractive cornéenne est la technique la moins invasive qui sera privilégiée. Parmi les chirurgies cornéennes, en cas d'absence de contre-indication, un Lasik ou un Smile sera proposé plus facilement en premier. En cas de contre-indication (kératocône fruste stable, pachymétrie fine) une PKR pourra être une alternative. En cas d'impossibilité de PKR (myopie trop forte, pachymétrie trop fine, pachymétrie totale postopératoire < 400 µm), une chirurgie par implantation phaqué peut être alors proposée, notamment pour les myopies > 10 dioptries. En cas de myopie forte et d'âge > 70 ans, on pourra également envisager une chirurgie du cristallin clair avec précaution.

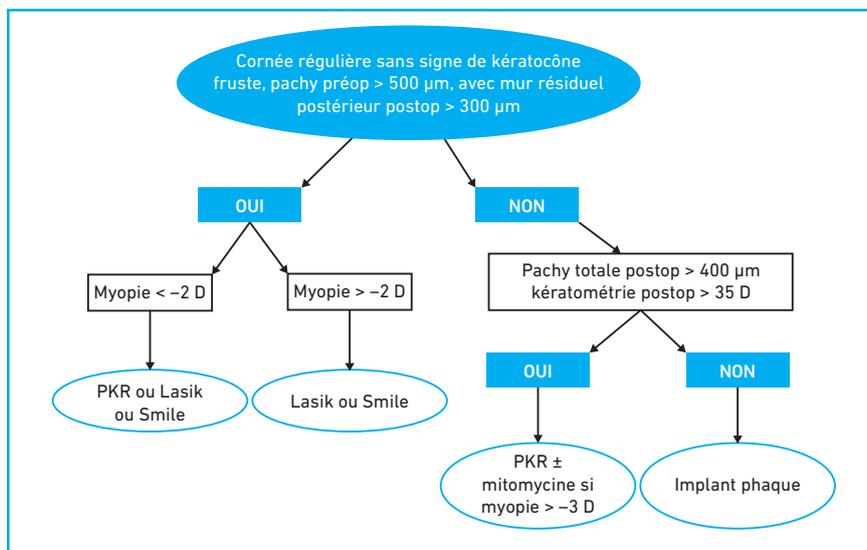


Fig. 6 : Arbre décisionnel de chirurgie réfractive de la myopie.

Congrès – SFO

Quelle complémentarité entre l'échographie et l'OCT en 2021 ?

COMPTE RENDU RÉDIGÉ PAR

M. STREHO

Centre Explore Vision, PARIS
et RUEIL-MALMAISON,
Hôpital Lariboisière, PARIS,
HIA Bégin, SAINT-MANDÉ.

C'est dans le cadre du 127^e congrès de la Société Française d'Ophtalmologie que s'est tenu, en semi-présentiel depuis le palais des congrès de Paris, le symposium Quantel Medical "Quelle complémentarité entre l'échographie et l'OCT en 2021 ?" le dimanche 9 mai 2021. Ce thème a le mérite de poser la question des indications de l'échographie, avec les dernières évolutions techniques liées à l'appareil Absolu et la sonde annulaire, et de l'OCT. Nous avons assisté à trois présentations sur la comparaison dans l'analyse du segment antérieur, de l'interface vitéo-rétinienne et des pathologies tumorales. Globalement, il apparaît clairement qu'en 2021, l'échographie, notamment avec ses évolutions techniques, garde une place prépondérante dans ces différentes indications et est un examen complémentaire et non concurrent de l'OCT.

Imagerie du segment antérieur : place de l'UBM

D'après la communication du Dr M. Puech (Centre Explore Vision, Paris et Rueil-Malmaison)

Cette présentation a dressé, de manière illustrée, un panel assez vaste et exhaustif sur l'analyse du segment antérieur par biomicroscopie à ultrasons (UBM) dans les différentes indications et pathologies

avec, en premier lieu, l'analyse de l'angle iridocornéen.

L'UBM (ou sonde à focale courte de très haute fréquence, ici 50 MHz) permet une excellente visualisation en coupe des structures de l'angle iridocornéen, mais également des structures en arrière de l'iris et du corps ciliaire. L'examen peut être réalisé même en cas de perte de transparence (lié au principe de la source ultrasonore de l'échographie), contrairement à l'OCT qui peut être pris en défaut et notamment sur la visualisation des structures de la chambre pos-

térieure (**fig. 1**). Une étude réalisée au centre Explore Vision a mis en évidence une visualisation partielle des structures de la chambre postérieure en OCT de segment antérieur (même en *swept source*) dans 42 % des cas et une absence complète de visualisation dans 58 % des cas.

L'UBM donne la possibilité d'analyser de manière qualitative mais également quantitative, avec des mesures biométriques du segment antérieur dans tous les cas. Ces mesures peuvent être réalisées avec une parfaite visualisation des structures. Nous pouvons ainsi analyser

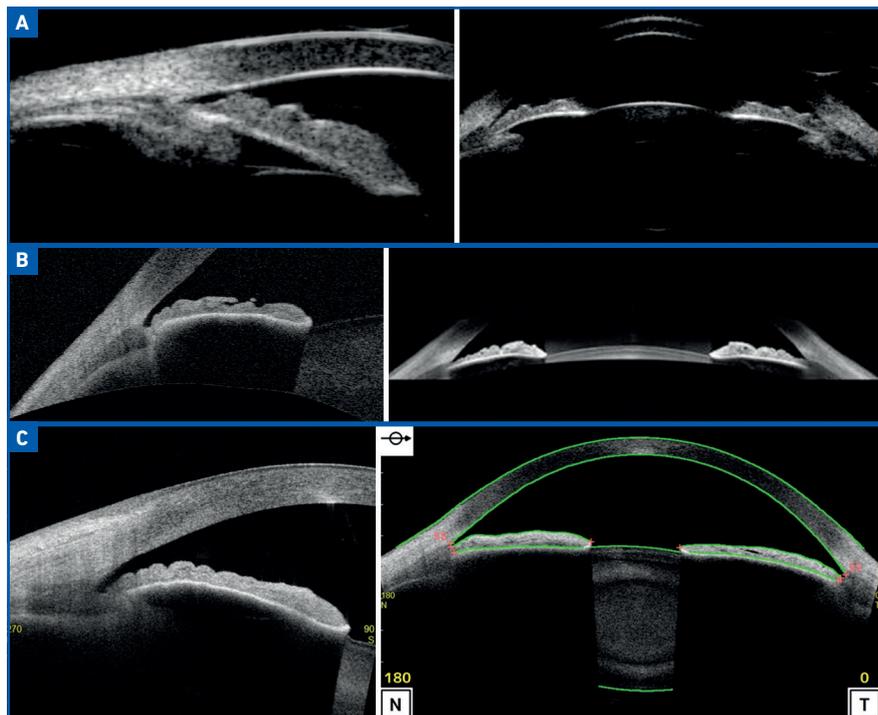


Fig. 1A : Coupes échographiques en UBM montrant la parfaite visualisation des structures du segment antérieur et notamment des éléments en arrière de l'iris. **B :** coupes de segment antérieur d'un OCT de rétine avec module de segment antérieur. Noter la qualité des images de la cornée mais l'absence de visualisation des structures en arrière de l'iris. **C :** coupes de segment antérieur d'un OCT de segment antérieur (avec longueur d'onde spécifique) donnant encore plus de précision sur la cornée mais toujours avec une absence de visualisation en arrière de l'iris.

Congrès – SFO

l'angle iridocornéen mais également la biométrie du segment antérieur en prévision d'une intervention chirurgicale. La flèche cristallinienne donnera un reflet du retentissement du cristallin en avant de l'iris, pouvant aider à poser une indication chirurgicale du cristallin. L'examen peut mettre en lumière les mécanismes de fermeture de l'angle et permettre l'analyse des lésions et tumeurs, un bilan en cas de traumatisme et une analyse fine des implants (chambre antérieure et postérieure, phaqué ou pseudophaqué).

L'UBM est un test dynamique avec réalisation des coupes en conditions photopiques et scotopiques pour analyser la fermeture de l'angle en mydriase physiologique. Pour rappel, il existe une gradation de fermeture de l'angle, paraissant toujours plus ouvert en gonioscopie qu'en OCT et en UBM qu'en OCT. Cela repose essentiellement sur le principe de la lumière qui laisse un léger myosis résiduel. Parmi les mécanismes de fermeture de l'angle, nous pourrions ainsi mettre en évidence un iris plateau, un facteur cristallinien, des kystes iridociliaires, un blocage pupillaire ou encore une insertion antérieure de la racine de l'iris. La définition échographique de l'iris plateau est la suivante : fermeture de l'angle, position antérieure des procès ciliaires et absence de sulcus ciliaire.

L'UBM pourra être réalisée après iridotomie pour en analyser l'effet thérapeutique. Nous pourrions ainsi voir une réouverture de l'angle ou, *a contrario*, une absence de réouverture, liée à une iridotomie non transfixiante ou liée à une configuration anatomique type synéchies, insertion antérieure de l'iris ou iris plateau. Les voissures de l'iris seront une excellente indication à l'UBM pour en analyser la cause, avec une analyse tissulaire fine donnant une orientation diagnostique en cas de lésion bénigne ou liquidienne ou en cas de suspicion de lésion maligne avec des critères échographiques bien distincts. En cas de traumatisme, nous pourrions

visualiser parfaitement les structures de l'angle et le bloc cristallinien, même en présence d'un hyphéma ou d'une opacité cornéenne totale.

Enfin, la précision des mesures est utilisée en cas d'implantation phaqué de chambre antérieure pour les mesures de sécurité, notamment la distance par rapport à l'endothélium, et en cas d'implantation phaqué de chambre postérieure, pour une visualisation des procès ciliaires afin d'éviter un mauvais positionnement de l'implant en cas d'anatomie d'iris plateau ou de kystes iridociliaires.

Pour conclure, les principaux avantages de l'UBM sont une parfaite visualisation en arrière de l'iris, une analyse même en cas de perte de transparence, avec des mesures précises permettant ainsi de déterminer les mécanismes de fermeture de l'angle, une analyse des lésions, une analyse en cas de traumatisme et un bilan préopératoire précis en cas d'implantation phaqué.

Applications de la sonde annulaire dans les pathologies vitéo-rétiniennes

D'après la communication du Dr M. Streho (Centre Explore Vision, Paris et Rueil-Malmaison ; Hôpital Lariboisière, Paris ; HIA Bégin, Saint-Mandé)

Cette présentation avait pour objectif de mettre en lumière l'intérêt majeur de l'échographie pour l'analyse de l'interface vitéo-rétinienne, en plus de l'OCT, et de montrer l'apport en termes de qualité d'image de la nouvelle sonde annulaire de 20 MHz de l'appareil d'échographie Absolu (Quantel Medical).

L'échographie est une technique d'imagerie "en coupe", idéale pour analyser les rapports vitéo-rétiniens et distinguer un décollement du vitré physiologique d'un décollement pathologique avec des conséquences potentiellement gravis-

simes. En comparaison à l'OCT, l'échographie est un examen qui offre une large fenêtre d'examen (plus de 25 mm), quels que soient les troubles des milieux transparents. L'analyse sera possible même en présence de cataracte totale, d'hyphéma ou d'hémorragie intravitréenne. La résolution est nettement moins bonne qu'avec l'OCT mais largement suffisante pour l'analyse précise de l'interface vitéo-rétinienne (fig. 2). De plus, la pénétration des ultrasons permet une analyse de l'interface vitéo-rétinienne au pôle postérieur en moyenne et en extrême périphérie. Ainsi, l'échographie permettra de visualiser une traction, une déchirure ou même un décollement de rétine en extrême périphérie.

Pour la réalisation d'un examen de qualité, il convient de rappeler les deux règles d'or de l'échographie : être perpendiculaire à la structure analysée et toujours examiner une zone d'intérêt par deux coupes perpendiculaires. L'examen doit être systématique et cinétique pour analyser correctement la hyaloïde. Celle-ci sera bien visualisée sur une coupe échographique comme une paroi fine avec une mobilité ample, ondulatoire et libre de toute traction. L'échographie permet également d'analyser le gel vitréen à la recherche de corps flottants et de repérer leur nombre, leur taille et leur localisation. L'analyse de la périphérie en cas de symptomatologie vérifiera l'absence de traction, d'opercule ou de déchirure. Le décollement de rétine sera lui une paroi plus épaisse, moins mobile, avec un mouvement "à ressort". En cas de décollement de rétine, il faudra rechercher la localisation du décollement, le mécanisme, mesurer la longueur axiale et analyser l'œil controlatéral.

Afin d'analyser la performance de la sonde annulaire, nous avons soumis 29 coupes échographiques à 5 experts des centres Explore Vision comparant de manière anonymisée la sonde 20 MHz classique à la sonde 20 MHz annulaire. Il apparaît que nous avons une préférence pour la sonde annulaire à plus de 80 %

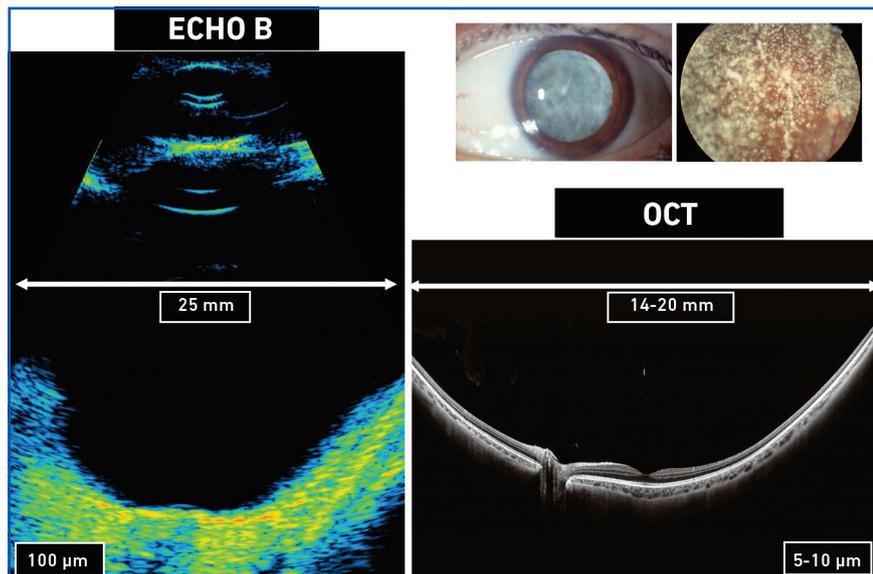


Fig. 2 : Comparaison d'une coupe échographique et d'une coupe d'OCT. Noter une plus faible résolution mais une plus large fenêtre d'examen pour l'échographie, possible même en cas de troubles des milieux transparents.

dans 65,5 % des cas, essentiellement pour l'analyse du vitré, de l'interface vitréo-rétinienne et des grosses lésions pariétales. Ces résultats tiennent principalement aux propriétés techniques de la sonde annulaire, donnant une meilleure profondeur de champ, une meilleure résolution et des images de meilleure qualité.

Ainsi donc, les évolutions techniques récentes de l'échographie placent cette imagerie au premier plan pour l'analyse de l'interface vitréo-rétinienne. Elle est bien évidemment complémentaire de l'OCT avec des indications et des informations différentes.

modale prend une place de plus en plus importante avec, en tout premier lieu, l'échographie et l'OCT. Le Dr Rosier a également rappelé les avantages de l'échographie : l'exploration du globe oculaire quels que soient les troubles des milieux transparents (sauf l'huile de silicone) en donnant une analyse quantitative et qualitative avec une orientation diagnostique. La meilleure analyse se fait à la sonde de 20 MHz avec une résolution de 100 µm.

Le nœvus choroidien est la tumeur la plus fréquente (prévalence de 5 %), pouvant être plan ou faiblement saillant, inférieur à 2 mm de hauteur et 5 mm de

diamètre. En échographie, idéalement à la sonde annulaire de 20 MHz, la lésion est hyperréfléctive de surface avec une réflectivité interne homogène (fig. 3). L'OCT, idéalement en OCT-EDI, donne un aspect typique avec parfois une complication néovasculaire en regard, témoignant du caractère chronique et donc bénin de la lésion. Le nœvus est le plus souvent stable mais nécessite une surveillance régulière en raison du risque rare de transformation maligne.

Le nœvus choroidien suspect doit faire rechercher un petit mélanome. En effet, chaque millimètre de croissance de la lésion augmente de 10 % le risque de métastase. Les critères de la croissance tumorale de Shields sont cliniques et échographiques, "To Find Small Ocular Melanoma Using Helpful Hints Daily" est un moyen mnémotechnique pour retrouver les 6 critères de croissance : épaisseur > 2 mm, présence de liquide ou décollement séreux rétinien (DSR), symptômes cliniques, pigments orange, localisation parapapillaire, excavation échographique (absence de drusen ou halo). En présence de 3 critères ou plus, il existe 50 % de risque de transformation maligne. En cas de nœvus suspect, l'échographie est donc l'examen de référence, avec des mesures d'épaisseur et de diamètre servant à documenter une progression et analyser l'échostructure de la lésion.

Les mélanomes choroidiens donnent un aspect typique en échographie avec

Complémentarité de l'échographie et de l'OCT dans l'imagerie des tumeurs du pôle postérieur

D'après la communication du Dr L. Rosier (Centre Rétine Gallien, Bordeaux)

Cette présentation a commencé en rappelant que le diagnostic des tumeurs choroidiennes repose essentiellement sur la clinique, mais l'imagerie multi-

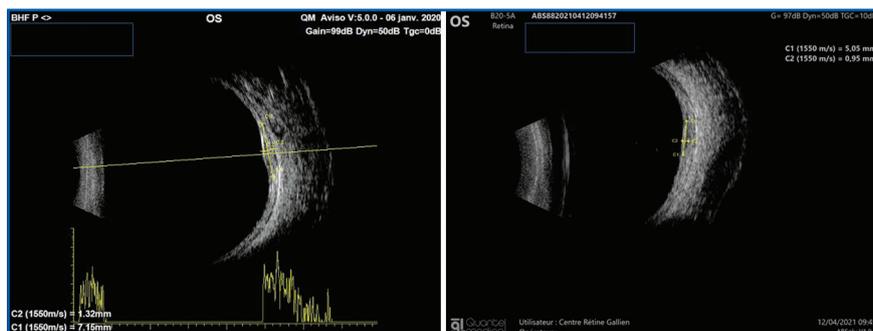
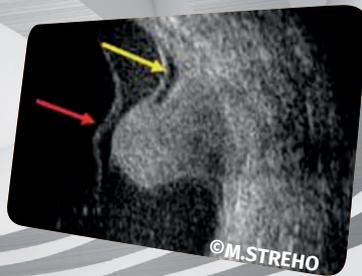


Fig. 3 : Coupes échographiques d'un nœvus choroidien à la sonde annulaire de 20 MHz. Noter le caractère typique iso-échogène, sans excavation choroidienne associée.

ABSolu™

Échographe
A/B/S/UBM

L'EXCELLENCE
PAR L'IMAGE



- Nouvelle technologie annulaire
- Image calibrée au format DICOM
- Nouvelle imagerie UBM
- Sondes B et UBM à détecteur de mouvement intégré : IMUv™



SIÈGE SOCIAL :
Quantel Medical
+33 (0)4 73 745 745
contact@quantelmedical.fr



L'échographe ABSolu, destiné à des applications ophtalmologiques, est un dispositif médical de classe IIa fabriqué par QUANTEL MEDICAL et dont l'évaluation de conformité a été réalisée par l'organisme certifié G-MED « CE 0459 ». Il est destiné aux professionnels de santé dans le cadre du diagnostic de certaines affections oculaires. Pour le bon usage de ce produit, il est recommandé de suivre les indications et contre-indications détaillées dans la notice d'utilisation du produit. Document publicitaire à destination des professionnels de santé. Date de réalisation : Mars 2021
XE_ABSOLU_PUB_FR_210617

une forme en lenticule, dôme ou champignon hypoéchogène avec atténuation du signal, excavation choroïdienne, effraction sclérale et parfois décollement de rétine associé. L'échographie servira au diagnostic mais également au plan thérapeutique avec la planification de la protonthérapie. Le diagnostic repose donc à la fois sur la clinique et l'échographie. L'OCT sera précieux pour évaluer le retentissement de la radiothérapie sur la macula (maculopathie post-radique).

Parmi les tumeurs plus rares, le mélanocytome est une tumeur bénigne très pigmentée, en général papillaire, qui donne un aspect hyperéchogène en échographie. Les métastases choroïdiennes sont localisées le plus souvent en rétro-équatorial, proches du pôle postérieur. Échographiquement, la ou les lésions sont en dôme plus ou moins polylobé, irrégulier avec une échogénicité plutôt hypoéchogène ou hétérogène, avec une exsudation fréquente pouvant entraîner un décollement de rétine. Les hémangiomes choroïdiens circonscrits sont des tumeurs rares et bénignes (15 fois moins fréquentes que le mélanome choroïdien). Sur une coupe échographique, on observe une lésion biconvexe hyperéchogène pouvant associer une fine membrane hyperéchogène correspondant à un décollement exsudatif de la rétine. Au sein des raretés, le rétinome est une lésion hyperéchogène localisée avec un cône d'ombre postérieur important. L'ostéome et les calcifications sclérochoroïdiennes sont également très hyperéchogènes avec un cône d'ombre postérieur. En cas de lymphomes uvéaux secondaires (lymphome B de la zone marginale de type MALT ou dissémination métastatique de lymphome ganglionnaire), on observe un épaississement choroïdien diffus, un décollement de rétine souvent associé et une invasion extra-sclérale fréquente.

En résumé, l'échographie reste un examen de première importance dans le diagnostic différentiel et le suivi des tumeurs de la choroïde. L'analyse avec le mode A permet une approche tissulaire, l'analyse en 20 MHz et avec une sonde annulaire permet une meilleure résolution. L'intérêt est majeur en cas de trouble des milieux. La principale limite de l'échographie est le caractère opérateur-dépendant et le travail non dédié. L'échographie et l'OCT sont des techniques complémentaires gardant leurs indications respectives.

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

Congrès – SFO

Phacoémulsification : pensez à la surface !

COMPTE RENDU RÉDIGÉ PAR

A. ROUSSEAU

Service d'ophtalmologie, Hôpital de Bicêtre, Université Paris-Sud, LE KREMLIN-BICÊTRE.

A l'occasion du congrès de la Société Française d'Ophtalmologie, les laboratoires Horus ont organisé un symposium sur les relations étroites entre la chirurgie de la cataracte et la surface oculaire, auquel participaient les Prs B. Cochener et D. Touboul, et les Drs S. Doan et A. Rousseau. L'occasion de rappeler que penser à la surface oculaire est une des clés du succès pour la chirurgie la plus pratiquée dans notre pays... et dans le monde.

■ Introduction

D'après la communication du Pr B. Cochener (CHU de Brest)

1. La surface oculaire : une préoccupation nouvelle pour les chirurgiens de la cataracte

Surtout depuis que la quête de la perfection postopératoire est devenue la règle (emmétropie, récupération immédiate) et depuis que le rôle de la surface oculaire dans les résultats est démontré ! Les nouvelles technologies d'imagerie et de mesures fonctionnelles de la vision nous ont en effet permis de cerner toute l'importance de l'intégrité de la surface oculaire – et notamment du film lacrymal – pour la qualité de vision. Les symptômes postopératoires (brûlures, sensation de corps étranger...) autrefois négligés sont désormais pris en compte

et il était temps, cette problématique étant loin d'être marginale.

2. Les pathologies de la surface oculaire sous-estimées en préopératoire

Des études ont montré que près de 80 % des candidats à une chirurgie de cataracte ont une sécheresse oculaire (dont les 3/4 n'ont pas été diagnostiqués), parmi lesquels la moitié est causée par une dysfonction meibomienne [1, 2]. Ces pathologies, fréquemment asymptomatiques, seront révélées ou aggravées par la chirurgie. Or, en l'absence de symptômes, elles sont rarement recherchées en préopératoire.

3. Des conséquences sous-estimées en postopératoire

Le traitement médical postopératoire masque les signes et les symptômes dans un premier temps mais, une fois le premier mois passé et les anti-inflammatoires interrompus, 10 à 35 % des patients ont des symptômes persistants [3]. Or, dans plus d'un tiers des cas, l'insatisfaction après chirurgie de la cataracte est liée à l'œil sec [4]. Les patients asymptomatiques chez qui la chirurgie a déclenché des symptômes, qui retiennent parfois de façon majeure sur la qualité de vie, incrimineront tout naturellement l'intervention, voire l'implant... Par conséquent, il vaut mieux prévenir que guérir en préparant au mieux la surface et en informant le patient, pour limiter voire éviter toute déception.

4. Une physiopathologie désormais bien comprise

Le terrain de départ est donc une hyposécrétion et une hyperévaporation préexis-

tantes, en partie liées à l'âge. La chirurgie va constituer une agression avec un stress oxydatif, une perte de cellules à mucus, de l'inflammation tissulaire et neurogène, qui vont causer ou aggraver la perte de l'homéostasie de la surface oculaire et l'engager dans un cercle vicieux. Pour en sortir, une combinaison de lubrifiants, d'antioxydants, d'osmoprotecteurs et d'anti-inflammatoires sera nécessaire pour rétablir l'équilibre.

Voyons désormais, étape par étape, comment limiter l'impact de la chirurgie de la cataracte sur la surface oculaire en préopératoire, en peropératoire et en postopératoire.

En préopératoire : l'intérêt de préparer

D'après la communication du Dr S. Doan (Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild et Hôpital Bichat, Paris)

1. Évaluer la surface en préopératoire

Cette étape commence par un bon interrogatoire. On recherche bien sûr des antécédents de pathologie de la surface oculaire (blépharite, chalazion, traitement par substituts lacrymaux), mais aussi des antécédents de maladie auto-immune, de douleurs chroniques ou la prise d'anxiolytiques qui constituent des facteurs de risque de symptômes oculaires postopératoires. L'Association américaine des chirurgies réfractives et de la cataracte (ASCRS) met à disposition un questionnaire que les patients peuvent remplir dans la salle d'attente et qui permet de ne rien oublier (disponible sur ascrs.org/clinical-

Congrès – SFO

education/cornea/ascrs-preoperative-osd-algorithm).

L'examen clinique permet en quelques instants une bonne évaluation de l'état de la surface oculaire. Il débute par l'inspection des paupières et du bord libre à la recherche d'une blépharite antérieure ou postérieure. On peut ensuite instiller une goutte de fluorescéine pour évaluer le temps de rupture du film lacrymal et quantifier/localiser un éventuel marquage conjunctivo-cornéen. L'évaluation de la sécrétion lacrymale peut être réalisée avec un test de Schirmer I (sans anesthésie). Mais ce dernier, qui peut être fastidieux lors d'une consultation préopératoire, peut tout à fait être remplacé par l'examen de la rivière lacrymale.

Des examens plus sophistiqués sont parfois utiles pour dépister une dysfonction meibomienne en préopératoire. La meibographie infrarouge, l'interférométrie du film lipidique et l'analyse du clignement sont combinées sur certaines plateformes d'imagerie de la surface oculaire.

Certains auteurs ont proposé d'évaluer la kératoconjunctivite ponctuée superficielle après instillation de collyre mydriatique et anesthésique. Le résultat de ce "test de stress oculaire" serait assez prédictif de tolérance de la surface oculaire à la chirurgie de la cataracte [5].

De manière moins invasive, Villani *et al.* ont récemment proposé un index de fragilité de la surface oculaire basé sur l'interrogatoire et certaines données de l'examen clinique, qui pourrait constituer un bon outil d'évaluation de la résistance de la surface oculaire au traumatisme chirurgical [6].

2. Informer le patient et préparer la surface en préopératoire

En fonction des résultats de l'évaluation, on informera le patient sur l'état de sa surface oculaire, en le sensibilisant sur

les risques de sécheresse oculaire postopératoire.

La préparation préopératoire est très importante. Elle permet tout d'abord d'améliorer la précision du calcul de l'implant. Rögglä *et al.* ont en effet récemment démontré que l'instillation de substituts lacrymaux modifiait significativement les résultats de la kératométrie chez un tiers des patients atteints de sécheresse oculaire [7]. Les modifications étaient supérieures à 1 dioptrie chez 8 et 3 % des patients après instillation de larmes artificielles visqueuses ou fluides, respectivement.

Pour préparer la surface avant la chirurgie, des mesures simples appliquées entre le jour de la programmation et la chirurgie sont le plus souvent suffisantes. L'instillation régulière de larmes artificielles ainsi que le traitement d'une blépharite par soins des paupières quotidiens permettent d'améliorer les signes fonctionnels et de réduire significativement le nombre d'annulations sur table de chirurgie en raison d'une blépharite [8]. Pour ce qui est des larmes artificielles, l'acide hyaluronique est la molécule de choix, surtout grâce à son action mucimimétique. Son efficacité augmente d'autant plus qu'il est en formulation gel et concentré. L'utilisation de solutions nettoyantes pendant les 4 à 5 jours qui précèdent la chirurgie diminue le taux de culture positive sur les prélèvements du bord libre [9]. L'utilisation d'antibiotiques (cyclines *per os* ou macrolides en collyres) est moins consensuelle : elle pourrait modifier la flore conjonctivale, voire induire des résistances.

Dans le cas particulier des sécheresses hyposécrétoires immunologiques (*fig. 1*, syndromes de Gougerot-Sjögren, de Lyell ou de Stevens-Johnson, réaction du greffon contre l'hôte [GVH] oculaire, pemphigoïde des muqueuses), des mesures spécifiques doivent être instaurées : le traitement lubrifiant et anti-inflammatoire doit être intensifié en raison du risque élevé de complications postopéra-

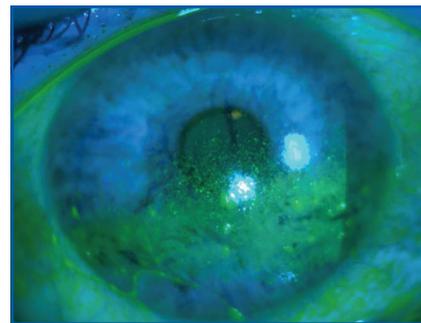


Fig. 1 : Sécheresse hyposécrétoire sévère.

toires. Dans ces pathologies, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doivent être évités en postopératoire.

En peropératoire : l'intérêt de protéger

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

La chirurgie de la cataracte constitue un véritable traumatisme pour la surface oculaire. Qu'il existe ou non une sécheresse en préopératoire, on "monte d'un cran" en postopératoire, avec un effet sur quasiment tous les paramètres de la surface oculaire [10] et des symptômes qui peuvent durer plusieurs mois, voire des années... Le rapport du DEWS II a d'ailleurs fait figurer la chirurgie de la cataracte parmi les causes d'œil sec iatrogène, de même que les mydriatiques et les anesthésiques utilisés en préopératoire, et les collyres conservés parfois utilisés en postopératoire [11].

1. Les acteurs de l'agression

>>> La dessiccation peropératoire, liée à l'éclairage (phototoxicité) et l'exposition, et l'absence de clignement qui empêche totalement la sécrétion de meibum.

>>> La toxicité de contact, causée par les collyres préparatoires (mydriatiques et anesthésiques), l'antisepsie, les érosions tissulaires liées à l'écarteur et aux instruments, mais aussi les collyres postopératoires (antibiotique épithéliotoxiques, conservateurs...).

>>> L'inflammation causée par l'opération.

Ces facteurs combinés vont enclencher le cercle vicieux de la sécheresse oculaire, avec des éléments physiopathologiques clefs que sont l'hyperosmolarité, la cytotoxicité/l'apoptose, l'inflammation, la dérégulation nerveuse et l'auto-aggravation.

2. Prévention peropératoire : les nouveaux outils à notre disposition

Les gels de protection de la surface dédiés à la chirurgie oculaire combinent désormais anesthésie et hydratation. À titre d'exemple, l'Ophtesic gel est constitué d'hypromellose et de lidocaïne à 2 %. L'hypromellose offre une bonne rétention des molécules d'eau, une bonne visualisation opératoire et diminue le recours à l'irrigation de la surface qui balaie le film lacrymal, ce qui peut être particulièrement utile dans les chirurgies complexes qui peuvent durer un peu (fig. 2). La lidocaïne permet une anesthésie efficace et durable de la surface oculaire. L'effet bénéfique de ces gels protecteurs est désormais démontré dans la littérature [12, 13].

3. Les éléments clefs de la prévention peropératoire

>>> Limiter la durée de la chirurgie.

>>> Limiter les moyens et les contacts entre les instruments et l'œil (à cet égard, l'anneau de succion utilisé dans la chirurgie de cataracte assistée au laser femtoseconde peut être délétère sur les surfaces fragiles).

>>> Adapter l'intensité de la lumière du microscope.

>>> Diminuer la taille des incisions pour minimiser les lésions nerveuses.

>>> Protéger la surface (gel protecteur).

>>> Limiter les toxiques.

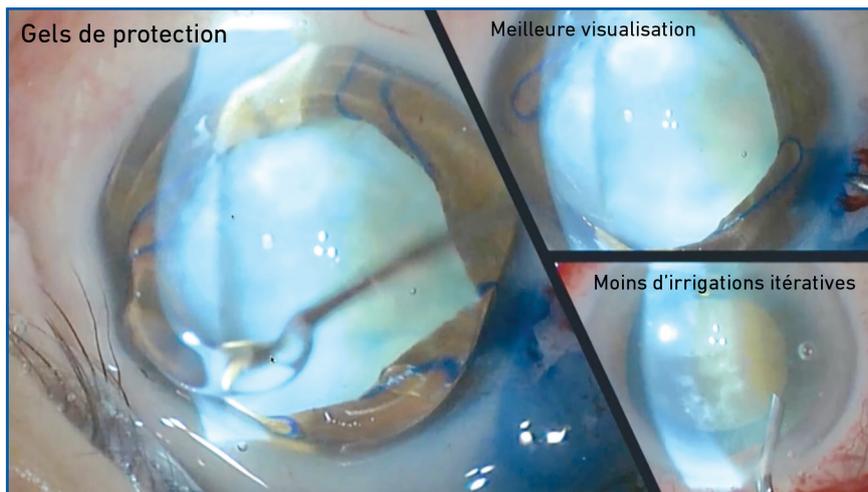


Fig. 2 : Exemples d'utilisation de gel de protection de la surface oculaire.

4. Une stratégie globale pour préserver la surface oculaire lors de la chirurgie de la cataracte

Elle commence, comme nous l'avons vu, lors de la programmation, avec une analyse méthodique de la surface oculaire et des facteurs de risque, et une bonne information/éducation du patient. On profite ensuite du délai avant la chirurgie pour préparer la surface oculaire au stress chirurgical. Lors de la chirurgie, on prend le maximum de précaution pour limiter le traumatisme chirurgical.

En postopératoire : l'intérêt de traiter

D'après la communication du Dr A. Rousseau (CHU de Bicêtre)

Vu l'agression que constitue la chirurgie de la cataracte pour la surface oculaire, on ne s'étonnera pas que 30 % des patients auront des symptômes de sécheresse oculaire dans les 6 mois suivant la chirurgie et 80 % un ou plusieurs paramètres de surface altérés dans le mois suivant la chirurgie [14, 15]. Bien sûr, le risque est d'autant plus grand en cas de sécheresse préopératoire ou de facteurs de risque (âge, dysfonctionnement des glandes de Meibomius préexistant, traitement conservé au long cours, femme, maladie

auto-immune, traitements systémiques diminuant la sécrétion lacrymale...) [15]. Au final, tous les paramètres de la surface sont altérés par la chirurgie : la densité des cellules à mucus diminue, l'osmolarité lacrymale augmente et la couche lipidique du film lacrymal est très impactée, avec une diminution du BUT et de son épaisseur [16].

1. Les conséquences pour le patient

La première, c'est l'insatisfaction du patient, dont les symptômes de sécheresse et parfois la mauvaise qualité de vision peuvent faire oublier la récupération visuelle. La sécheresse oculaire constitue d'ailleurs la seconde cause d'insatisfaction lors d'une chirurgie de cataracte avec implant multifocal [17]. Dans les cas les plus sévères, notamment chez les patients atteints de sécheresse oculaire d'origine immunologique (Sjögren, polyarthrite, GVH...), la kératoconjonctivite postopératoire peut être grave, voire se compliquer d'ulcère de cornée, d'autant plus si des collyres aux AINS sont prescrits.

2. Les effets délétères du masque en postopératoire

L'effet du masque sur la surface oculaire est désormais bien décrit : l'air chaud qui

Congrès – SFO

passer au niveau du nez lorsque le masque est mal ajusté à ce niveau peut déclencher ou aggraver une sécheresse oculaire. Un syndrome avec un acronyme évocateur a même vu le jour tout récemment : le MADE, *mask-associated dry eye*. En postopératoire, l'effet du masque vient s'ajouter aux conséquences de la chirurgie.

3. Comment gérer la sécheresse postopératoire ?

Il faut déjà limiter tous les toxiques : les conservateurs sont bannis autant que possible. Concernant les antibiotiques, il faut si possible éviter les molécules épithéliotoxiques et limiter la durée du traitement au strict nécessaire. En pratique, ils peuvent être arrêtés dès l'épithélialisation de l'incision, ce qui est le plus souvent le cas dès J5-J6.

Concernant les effets du masque, une technique simple permet de s'en prémunir : bien adapter la barrette supérieure du masque au niveau du nez, voire utiliser une bande autocollante pour bloquer le flux d'air chaud [18].

Enfin, une bonne lubrification de la surface oculaire est toujours de mise. Dans ce contexte, les substituts lacrymaux à base d'acide hyaluronique, qui promeuvent la cicatrisation épithéliale, ont un effet mucomimétique et diminuent la toxicité des autres collyres, semblent tout à fait indiqués [19]. L'ajout d'osmoprotecteurs et d'antioxydants peut être aussi intéressant. Enfin, les émulsions lipidiques, qui restaurent le film lipidique défaillant, limitent l'évaporation et améliorent la qualité optique du film lacrymal, semblent tout à fait logiques dans cette indication.

4. Cas particulier des sécheresses sévères

Chez ces patients, la préparation préopératoire est cruciale et il ne faut pas hésiter à retarder la chirurgie si la kératoconjonctivite sèche est trop sévère. En outre, les implants multifocaux sont à éviter chez

ces patients, chez qui les phénomènes diffractifs peuvent être intolérables.

Les collyres aux AINS sont proscrits en postopératoire chez les patients atteints de kératoconjonctivite sèche sévère (score d'Oxford ≥ 3), d'autant plus si l'origine est immunitaire. Des thérapeutiques plus spécifiques (bouchons méatiques, collyre à la ciclosporine ou au sérum autologue) sont parfois nécessaires si la sécheresse s'installe ou s'aggrave. Enfin, le maître mot reste la surveillance, avec si nécessaire une augmentation de la fréquence des contrôles pour adapter le traitement.

Dans tous les cas, que cela soit dans la préparation préopératoire ou la prise en charge postopératoire, l'adaptation au cas par cas est la règle et permettra d'obtenir pleine satisfaction pour le patient et donc pour le chirurgien !

BIBLIOGRAPHIE

1. TRAITLER WB, MAJUMDAR PA, DONNENFELD ED *et al.* The Prospective Health Assessment of Cataract Patients' Ocular Surface (PHACO) study: the effect of dry eye. *Clin Ophthalmol*, 2017;11:1423-1430.
2. COCHENER B, CASSAN A, OMIEL L. Prevalence of meibomian gland dysfunction at the time of cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:144-148.
3. SAJNANI R, RAJA S, GIBBONS A *et al.* Epidemiology of persistent postsurgical pain manifesting as dry eye-like symptoms after cataract surgery. *Cornea*, 2018;37:1535-1541.
4. GIBBONS A, ALI TK, WAREN DP *et al.* Causes and correction of dissatisfaction after implantation of presbyopia-correcting intraocular lenses. *Clin Ophthalmol*, 2016;10:1965-1970.
5. HARDTEN DR. Dry eye disease in patients after cataract surgery. *Cornea*, 2008;27:855.
6. VILLANI E, MARELLI L, BONSIGNORE F *et al.* The Ocular Surface Frailty Index as a predictor of ocular surface symptom onset after cataract surgery. *Ophthalmology*, 2020;127:866-873.
7. RÖGGLA V, LEYDOLT C, SCHARTMÜLLER D *et al.* Influence of artificial tears on keratometric measurements in cataract patients. *Am J Ophthalmol*, 2021;221:1-8.
8. STEAD RE, STUART A, KELLER J, SUBRAMANIAM S. Reducing the rate of cataract surgery cancellation due to blepharitis. *Eye*, 2010;24:742.
9. HUESO ABANCENS JR, MENGUAL VERDÚ E, SCHARTEL PALACIOS K *et al.* Modification of the conjunctival flora with cleaning palpebral solutions. *Arch Soc Esp Ophthalmol*, 2004;79:617-621.
10. PARK Y, HWANG HB, KIM HS. Observation of influence of cataract surgery on the ocular surface. *PLoS One*, 2016;11:e0152460.
11. GOMES JAP, AZAR DT, BAUDOIN C *et al.* TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf*, 2017;15:511-538.
12. YUSUFU M, LIU X, ZHENG T *et al.* Hydroxypropyl methylcellulose 2% for dry eye prevention during phacoemulsification in senile and diabetic patients. *Int Ophthalmol*, 2018;38:1261-1273.
13. YOON DY, KIM JH, JEON HS *et al.* Evaluation of the protective effect of an ophthalmic viscosurgical device on the ocular surface in dry eye patients during cataract surgery. *Korean J Ophthalmol*, 2019;33:467-474.
14. NADERI K, GORMLEY J, O'BRART D. Cataract surgery and dry eye disease: A review. *Eur J Ophthalmol*, 2020;30:840-855.
15. LABETOULLE M, ROUSSEAU A, BAUDOIN C. Management of dry eye disease to optimize cataract surgery outcomes: Two tables for a daily clinical practice. *J Fr Ophthalmol*, 2019;42:907-912.
16. ZHANG K, ZHANG S, YU J *et al.* Changes of the tear film lipid layer thickness after cataract surgery in patients with diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol*, 2021;99:e202-e208.
17. GIBBONS A, ALI TK, WAREN DP *et al.* Causes and correction of dissatisfaction after implantation of presbyopia-correcting intraocular lenses. *Clin Ophthalmol*, 2016;10:1965-1970.
18. CHADWICK O, LOCKINGTON D. Addressing post-operative Mask-Associated Dry Eye (MADE). *Eye*, 2020;1-2.
19. WEN Y, ZHANG X, CHEN M *et al.* Sodium hyaluronate in the treatment of dry eye after cataract surgery: a meta-analysis. *Ann Palliat Med*, 2020;9:927-939.

L'auteur a déclaré avoir des conflits d'intérêts avec Horus, Théa et Allergan.

Quoi de neuf en surface oculaire?

Par A. Rousseau, M. Labetoulle

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE 2020

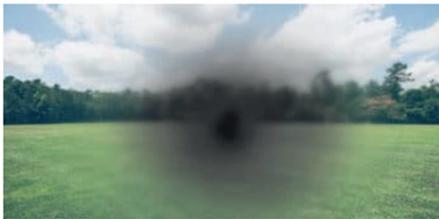
L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE 2020

Quoi de neuf en contactologie?

Quoi de neuf dans le glaucome?

Glaucome à angle ouvert: quand opérer et quelle technique?

REVUE DE PRESSE



18 MAI 2021

0

Modification des flux choroïdiens associés aux inhibiteurs de la phosphodiesterase 5

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.



17 MAI 2021

Lésions paravasculaires et myopie pathologique



15 AVRIL 2021

Imagerie en RetroMode



13 AVRIL 2021

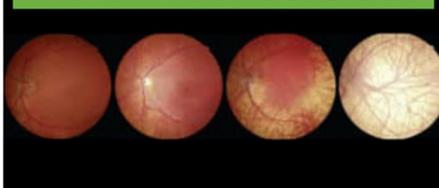
Photobiomodulation: ne nous emballons pas!



23 MARS 2021

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

REVUE FRANCOPHONE DES SPÉCIALISTES DE...



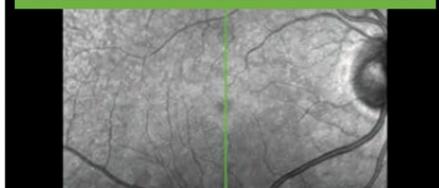
22 JUIN 2021

0

Focus sur une maladie rare: altération rétinienne et albinisme oculo-cutané

L'albinisme oculo-cutané est une des formes génotypico-phénotypiques du spectre de l'albinisme. Il se caractérise par une hétérogénéité dans les gènes impliqués, les mécanismes moléculaires et les gènes. Le phénotype implique différents organes concernés par la maladie, plus précisément la rétine. En effet,

REVUE FRANCOPHONE DES SPÉCIALISTES DE...



21 JUIN 2021

0

Les conséquences chorio-rétiniennes d'un syndrome de Cushing

L'association entre la chorio-rétinopathie séreuse centrale (CRSC) et les glucocorticoïdes a été bien démontrée dans plusieurs études. En effet, l'association entre CRSC et syndrome de Cushing est plus débattue, probablement du fait de l'absence de données contrôlées.



Bausch et Lomb et le Groupe Glaucome, en partenariat avec Réalités Ophtalmologiques, vous invitent à voir ou revoir la webconférence interactive Vision Glaucome au cas par cas.



EN PARTENARIAT AVEC **réalités** OPHTALMOLOGIQUES. Inscription obligatoire. Site réservé aux professionnels de santé. **BAUSCH+LOMB**



ARCHIVES NUMEROS >

L'œdème maculaire, 10[#] ans qu'on l'a à l'œil



Ozurdex[®]
(implant intravitréen à base
de dexaméthasone) 0,7mg

**Bien implanté,
et c'est pas prêt de s'arrêter**

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

OMD : Une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez les patients pseudophaques, ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.

OVR : Un œdème maculaire suite à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).

UVÉITE : Une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse.

Avant de prescrire OZURDEX[®], veuillez consulter sa place dans la stratégie thérapeutique sur www.has.fr

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

OZURDEX[®] fait l'objet d'un plan de gestion des risques. Avant de prescrire OZURDEX[®], nous vous invitons à consulter les outils de minimisation des risques et à remettre à vos patients les documents qui leur sont destinés.



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