

réalités

■ Mensuel

Avril 2023

Cahier 1

n° 300

OPHTALMOLOGIQUES

L'ANNÉE

OPHTALMOLOGIQUE

QUOI DE NEUF EN 2022 ?



NOUVEAU
DANS LA DMLAn ET L'OMD*

Roche

VEGF-A

VABYSMO

ANG-2

LORSQUE 2 MONDES SE RENCONTRENT

1^{er} et seul anticorps bispécifique
ciblant le VEGF-A et l'Ang-2 dans la DMLAn et l'OMD*¹

***Vabysmo® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de :¹**
• **dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (humide) (DMLAn),**
• **la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD).**

AMM obtenue le 15/09/2022. Médicament non évalué par la Commission de la Transparence.
Non agréé aux collectivités.

Liste I - Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMA) en flashant ce QR code ou directement sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humanEPAR/vabysmo>
Retrouvez également l'ensemble des informations sur : vabysmo.roche.fr


VABYSMO[®]
faricimab

Ang-2 : angiopoïétine-2 ;
VEGF-A : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire A.
1. Résumé des Caractéristiques du Produit Vabysmo®.

M-FR-00006842-1.0 - 22/07/61150655/PM/004 - V09/22 - Etabli en Octobre 2022

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. Febraro,
Dr M.N. George, Dr J.F. Girmens,
Dr S. Hammoud, 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. Meissel, A. Oudry

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

est éditée 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

Imprimerie : L'Ormont
88100 Saint-Dié-des-Vosges
Commission paritaire : 0126 T 81115
ISSN : 1242 - 0018
Dépôt légal : 2^e trimestre 2023



Avril 2023
Cahier 1 **n° 300**

BRÈVES

6 Lumière bleue, encore!

Valeur pronostique des foci hyperréfectifs intrarétiniens
T. Desmettre

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

9 Quoi de neuf en surface oculaire ?

A. Rousseau, M. Labetoulle

16 Quoi de neuf dans le glaucome ?

F. Aptel

25 Quoi de neuf dans la DMLA ?

T. Desmettre

33 Quoi de neuf dans les pathologies cornéennes ?

P. Fournié

40 Quoi de neuf en rétine ?

S. Tick

45 Quoi de neuf en chirurgie de la cataracte ?

P. Bouchut, S. Zaluski

53 Quoi de neuf en contactologie ?

M.-A. Lureau-Cornuot

59 Quoi de neuf dans l'allergie oculaire ?

C. Miller, B. Mortemousque

63 Quoi de neuf en inflammation oculaire ? Les avancées de l'intelligence artificielle

A. Sauer

66 Quoi de neuf en chirurgie réfractive ?

D. Gatinel

70 Quoi de neuf en oculoplastie ?

A. Martel

Sont routés avec ce numéro :
– un cahier 2 "Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine" n° 37 ;
– un supplément *Les Chirurgies Réfractives 2023* ;
– deux encarts HOYA et CORONA.

Le bulletin d'abonnement est en page 52

I Brèves

■ Lumière bleue, encore !

COUGNARD-GRÉGOIRE A, MERLE BMJ, ASLAM T *et al.* Blue Light Exposure: Ocular Hazards and Prevention-A Narrative Review. *Ophthalmol Ther*, 2023;12:755-788.

Depuis quelques années, les données scientifiques s'accumulent pour rassurer la communauté des ophtalmologistes vis-à-vis d'une éventuelle toxicité rétinienne de l'exposition à la lumière ambiante ou artificielle dans des conditions "normales". Dans ce contexte, il est étonnant de voir certains de nos contemporains avec des verres bloquant la lumière bleue au prétexte qu'ils utilisent un ordinateur, ou de voir que l'Académie de médecine recommande le port de lunettes filtrant les bleus chez les adolescents [1].

L'article publié en février dernier par une équipe internationale comportant de nombreux auteurs français constitue une revue prudente de la littérature sur un sujet relativement controversé. Les auteurs évoquent le contexte d'une majoration de la lumière bleue dans nos environnements, en particulier en raison du mode de vie sédentaire qui comporte l'exposition à la lumière artificielle produite par des LED, de l'usage des écrans qui a encore été majoré depuis la récente pandémie et l'essor du télétravail. Ils évoquent ensuite le vieillissement de la population et la crainte évoquée par certains d'une majoration à l'avenir des pathologies rétiniennes dues à l'exposition à la lumière artificielle. Les auteurs concluent qu'actuellement, rien ne prouve que les LED utilisées normalement à des niveaux d'intensité domestiques ou dans des dispositifs à écran soient rétinotoxiques pour l'œil humain. La toxicité potentielle d'une exposition cumulative à long terme et l'effet dose-réponse restent actuellement spéculatifs. La conclusion de l'article rejoint donc celle de la commission européenne SHEER de 2018 et celle d'autres auteurs [2, 3].

Un paragraphe intéressant concerne l'influence de la lumière sur la réfraction. Chez les enfants myopes, on recommande une augmentation du temps consacré aux activités en extérieur, une diminution des activités de près et l'on conseille de privilégier la lumière naturelle [4]. Les auteurs rappellent le rôle de la dopamine qui intervient comme neurotransmetteur et stimule des récepteurs spécifiques des couches plexiformes. La sécrétion de dopamine dans la rétine est stimulée par la lumière et a un effet inhibiteur sur la croissance de l'œil [5]. Des études sur modèles animaux ont suggéré que l'exposition à la lumière bleu-violet (360-400 nm) augmentait l'expression d'un gène suppresseur de la myopie (*EGR1*) et diminuait la croissance de la longueur axiale [6].

Pour plusieurs auteurs, la lumière serait un moyen de contrôle idéal sur la réfraction en termes d'efficacité et de sécurité. L'influence de la lumière sur la croissance de la sclère et la réfraction varie suivant le moment de la journée [7]. Dans

une étude clinique, la myopie avait progressé moins rapidement dans un groupe d'enfants myopes équipés de lentilles de contact correctrices transparentes à la lumière violette par rapport au groupe portant des lentilles filtrant une partie de la lumière violette [6]. Ces notions devront être confirmées par des études sur de plus grands échantillons mais elles apportent des explications à l'effet bénéfique de la lumière bleu-violet de l'environnement extérieur pour le contrôle de la myopie chez l'enfant.

Le communiqué de l'Académie de médecine publié en février dernier comporte des recommandations de bon sens (restreindre, voire proscrire, l'usage des écrans durant la nuit) mais la recommandation "d'une promotion de l'utilisation de lunettes protectrices contre la lumière bleue, en cas d'exposition prolongée aux écrans" va à l'encontre des données récemment publiées sur la lumière bleue montrant l'absence de phototoxicité dans les conditions domestiques habituelles et certaines assertions sont simplement fausses comme "L'exposition chronique aux LED induit des lésions cellulaires d'ordre photochimique particulièrement néfastes pour la rétine maculaire située au centre de la rétine et assurant la vision fine, la lecture, l'écriture et la vision colorée". Un email adressé en mars dernier par votre serviteur à l'Académie de médecine à propos de ce communiqué est resté sans réponse.

La conclusion de l'article de Cougnard-Grégoire discute la nécessité d'une évaluation régulière et vigilante des LED, l'intérêt d'appliquer les normes en vigueur (en France, ces normes concernent les lampes mais pas les "objets lumineux"). Les auteurs rappellent qu'il n'y a pas de preuve à ce jour que les LED, en utilisation normale à des niveaux d'intensité domestiques ou utilisées comme rétro-éclairage dans les écrans, aient une toxicité rétinienne chez l'humain. Chez l'enfant, l'effet de la lumière bleue suscite des inquiétudes car leur système optique immature permet à la lumière bleue d'atteindre la rétine. Inversement, il a été démontré que l'exposition à la lumière bleu-violet réduisait la progression de la myopie chez les enfants. Enfin, les auteurs soulignent que, malgré la grande diversité des dispositifs optiques filtrant la lumière bleue qui sont commercialisés, il n'existe actuellement pas de preuves d'un effet bénéfique des lunettes filtrant la lumière bleue, des lentilles bloquant le bleu ou des implants jaunes pour la chirurgie de la cataracte, que ce soit pour réduire la "fatigue oculaire numérique", pour améliorer les performances visuelles ou la sensibilité aux contrastes, ou pour prévenir la progression de maladies oculaires telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

BIBLIOGRAPHIE

1. Communiqué de l'Académie de médecine du 8 février 2023. <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/>

uploads/2023/02/23.2.8-Communique-PCRA-Enfants-ecrans.pdf (accédé en Mars 2023).

2. Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER). Opinion on Potential risks to human health of Light Emitting Diodes (LEDs). https://health.ec.europa.eu/system/files/2019-02/scheer_o_011_0.pdf (accédé en mars 2023).
3. MAINSTER MA, FINDL O, DICK HB *et al.* The Blue Light Hazard Versus Blue Light Hype. *Am J Ophthalmol*, 2022;240:51-57.
4. GUGGENHEIM JA, NORTHSTONE K, McMAHON G *et al.* Time outdoors and physical activity as predictors of incident myopia in childhood: a prospective cohort study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:2856-2865.
5. ASHBY RS, SCHAEFFEL F. The effect of bright light on lens compensation in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:5247-5253.
6. TORII H, KURIHARA T, SEKO Y *et al.* Violet Light Exposure Can Be a Preventive Strategy Against Myopia Progression. *EBioMedicine*, 2017;15:210-219.
7. NICKLA DL, RUCKER F, TAYLOR CP *et al.* Effects of morning and evening exposures to blue light of varying illuminance on ocular growth rates and ocular rhythms in chicks. *Exp Eye Res*, 2022;217:108963.

Valeur pronostique des foci hyperréfectifs intrarétiniens

LIU TYA, WANG J, CSAKY KG. Correlation between hyperreflective foci and visual function testing in eyes with intermediate age-related macular degeneration. *Int J Retina Vitreous*, 2023;9:24.

L'évaluation du pronostic visuel ou du pronostic évolutif des lésions de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) a longtemps reposé sur l'examen en biomicroscopie ou sur l'examen de photographies du fond d'œil [1]. Les premières générations d'OCT avaient déjà permis de retrouver les lésions observées en biomicroscopie et d'apporter une notion quantitative qui manquait à l'examen du fond d'œil. Dans un second temps, l'amélioration des systèmes a aussi permis d'identifier des lésions non accessibles à l'examen clinique mais constituant des marqueurs évolutifs précoces de la maladie. Le groupe d'experts en imagerie CAM (*Classification of Atrophy Meeting*) a pu identifier des marqueurs évolutifs de la DMLA basés sur les images d'OCT, en particulier le volume des drusen, la quantification des pseudodrusen réticulés et les foci hyperréfectifs intrarétiniens (HRF) [2].

L'étude rétrospective publiée ce mois par cette équipe de Baltimore (John Hopkins University) et de Dallas visait à étudier la relation entre les foyers hyperréfectifs intrarétiniens et la fonction visuelle aux stades précoces de la DMLA. Elle comportait 22 yeux avec une DMLA intermédiaire (stade AREDS 3 : drusen séreux de plus de 125 µm et/ou altérations pigmentaires liées à la DMLA) répartis en deux groupes selon la présence ou non de foci hyperréfectifs en OCT-B (**fig. 1**). L'acuité visuelle

était mesurée en vision photopique et en vision mésopique. Les patients avaient une mesure de la sensibilité aux contrastes (conditions photopique et mésopique) et une micropérimétrie maculaire (MAIA). Les auteurs ont utilisé l'éditeur d'image "ImageJ" pour définir les foci hyperréfectifs avec une taille supérieure à 3 pixels et classer chaque focus hyperréfectif en fonction de sa séparation ou non de l'épithélium pigmentaire et de la présence ou non d'un effet d'ombre.

Par rapport au groupe sans foci, les patients du groupe HRF avaient une détérioration statistiquement significative de l'acuité visuelle (en photopique comme en mésopique), de la sensibilité aux contrastes et de la micropérimétrie maculaire, ce qui témoigne d'une altération des cônes. Dans ce groupe, le nombre de foci hyperréfectifs n'a pas été corrélé avec la dégradation fonctionnelle mais le pourcentage de foci séparés de l'épithélium pigmentaire et le nombre de foci associés à un effet d'ombre ont été statistiquement associés à un déficit des performances visuelles en ambiance mésopique. Les auteurs concluent à l'association entre la présence de HRF et une baisse des performances visuelles associées aux cônes.

Une étude similaire publiée récemment montrait que la présence de HRF était associée à un retard de l'adaptation à l'obscurité médiée par les bâtonnets [3]. Cette étude comportait des patients plus variés (sans DMLA, DMLA aux stades 1 et 2 de l'étude AREDS, et DMLA intermédiaire). Par ailleurs, les méthodes de mesure de la sensibilité aux contrastes étaient différentes. Enfin, une étude japonaise publiée en mars confirme la présence de foci hyperréfectifs chez les patients avec DMLA intermédiaire parmi les facteurs de risque d'évolution vers une atrophie géographique [4].

En tout état de cause, l'étude montre l'intérêt de repérer les foci hyperréfectifs sur les coupes d'OCT-B, en particulier au

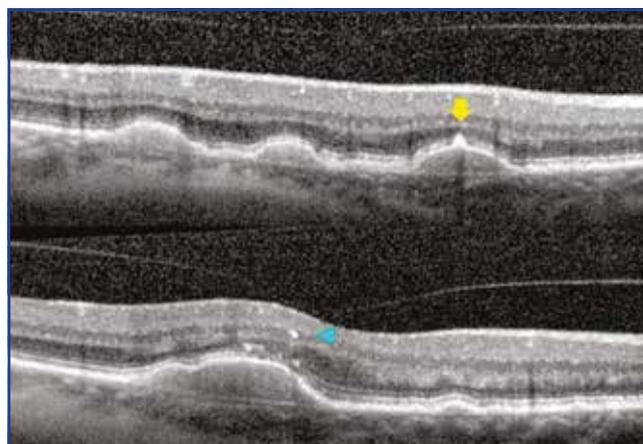


Fig. 1 : En haut, foyer hyperréfectif attaché à l'épithélium pigmentaire rétinien (flèche jaune). En bas, foyer ayant migré vers l'avant au niveau de la couche nucléaire interne (tête de flèche bleue).

Brèves

stade de DMLA intermédiaire caractérisée par de grands drusen avec ou sans altérations pigmentaires. Ces foci constituent un biomarqueur traduisant une forme plus évoluée de la maladie avec probablement un risque évolutif plus important.

BIBLIOGRAPHIE

1. FERRIS FL, DAVIS MD, CLEMONS TE *et al.* A simplified severity scale for age related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*, 2005;123:1570-1574.
2. NASSISI M, LEI J, ABDELFAHATTAH NS *et al.* OCT risk factors for development of late age-related Macular Degeneration in the fellow eyes of patients enrolled in the HARBOR Study. *Ophthalmology*, 2019;126:1667-1674.
3. ECHOLS BS, CLARK ME, SWAIN TA *et al.* Hyperreflective Foci and Specks are Associated with delayed rod-mediated Dark Adaptation in Non neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*, 2020;4:1059-1068.
4. HIRABAYASHI K, YU HJ, WAKATSUKI Y *et al.* OCT Risk Factors for Development of Atrophy in Eyes with Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*, 2023;7:253-260.



T. DESMETTRE
Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.

c.stim®

TRAITEMENT DES CAUSES PROFONDES DE LA SÉCHERESSE OCULAIRE PAR I.P.L.

SFO
Stand F08

1 2 3
D.G.M. INFLAMMATION DÉMODEX

+ DES RÉSULTATS CLINIQUES MULTIPLES*

- Amélioration de la qualité du film lacrymal
- Meilleure qualité et expression du meibum
- Soulagement des symptômes et des douleurs neuropathiques
- Réduction des marqueurs de l'inflammation

QUANTEL MEDICAL
Une marque du groupe

LUMIBIRD®
MEDICAL

www.lumibird-medical.com

* Bibliographie disponible sur www.lumibird-medical.com

L'I.P.L. C.Stim® est un dispositif médical de classe IIb, conçu par QUANTEL MEDICAL, et dont l'évaluation de conformité a été réalisée par l'organisme LNE/G-MED «CE 0459». Il est destiné aux professionnels de santé dans le cadre du traitement de la sécheresse oculaire. 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 2023. XS_CSTIM_PUB_FR_230315

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en surface oculaire ?



A. ROUSSEAU, M. LABETOULLE

Service d'Ophtalmologie, Hôpital de Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE.

Dans cette édition 2022 de l'année ophtalmologique "Quoi de neuf en surface oculaire ?", qui ne prétend bien évidemment pas à l'exhaustivité, nous avons pris le parti de traiter trois domaines où des innovations thérapeutiques ont émergé : les allergies oculaires, les kératoconjunctivites adénovirales et les douleurs associées à la sécheresse oculaire.

Nouveautés dans l'allergie oculaire

1. Un plan national de diagnostic et de soins pour la kératoconjunctivite vernale

La kératoconjunctivite vernale (KCV) (fig. 1) est une forme sévère d'allergie touchant les enfants et les adolescents, qui peut non seulement avoir des conséquences visuelles dramatiques en cas d'atteinte cornéenne – ou du fait des complications de la corticothérapie

prolongée – mais également un impact sur la qualité de vie, l'état psychologique des enfants, et entraîner des difficultés scolaires majeures [1].

La KCV a donc été mise à l'honneur en 2022 par la publication d'un plan diagnostique et de soins (PNDS) qui lui est consacré. Ce document de référence, coordonné par le Pr Brémond-Gignac, est le fruit du travail d'un groupe d'experts ophtalmologistes, mais aussi de pédiatres, allergologues et orthoptistes. Il s'adresse à tous les médecins (généralistes ou spécialistes) susceptibles de participer à la prise en charge de ces patients. Disponible en ligne sur le site de la Haute Autorité de santé [2], on y trouve toutes les informations utiles sur les modalités diagnostiques, le parcours de soins (différents professionnels impliqués dans la prise en charge, associations de patients), les complications et la prise en charge thérapeutique.

2. Dans la même thématique : les données qui ont permis au Verkazia d'obtenir AMM et remboursement

Le Verkazia est une émulsion cationique de ciclosporine (ECC) à 0,1 % qui a reçu



Fig. 1 : Kératoconjunctivite vernale en poussée : papilles géantes sur la conjonctive tarsale supérieure.

en 2020, en France, une autorisation de mise sur le marché (AMM) et un remboursement comme traitement de seconde intention dans la KCV sévère de l'enfant et de l'adolescent, en échec des collyres antiallergiques et corticodépendante. Il s'agit en réalité du même médicament que l'Ikervis (dont l'indication était la kératoconjunctivite sèche sévère de l'adulte), qui n'est désormais plus remboursé. L'ingéniosité de cette formulation réside dans le fait que l'émulsion cationique qui "véhicule" la ciclosporine permet une meilleure biodisponibilité du médicament. Les résultats poolés des deux études ayant convaincu nos autorités sanitaires (NOVATIVE et VEKTIS) ont été publiés en 2022 [3].

>>> NOVATIVE était un essai randomisé multicentrique en double insu de phase II/III avec une première période de 4 semaines pendant laquelle trois groupes de patients KCV sévères étaient exclusivement traités par 4 gouttes par jour soit d'ECC à 0,05 %, soit d'ECC à 0,1 %, soit du véhicule (c'est-à-dire l'émulsion cationique sans ciclosporine, d'ailleurs commercialisé sous le nom de Cationorm). Le critère de jugement principal était les symptômes subjectifs à 4 semaines ; 118 patients ont été inclus. Les deux dosages d'ECC permettaient une amélioration significative des symptômes, mais sans différence significative avec le véhicule. En revanche, à 4 semaines, les scores de marquage cornéen étaient significativement plus améliorés dans les groupes traités par ECC (avec un petit avantage non significatif pour l'ECC à 0,1 %) comparativement au véhicule.

>>> VEKTIS était quant à lui un essai randomisé multicentrique en double

I L'Année ophtalmologique

insu de phase III, avec une première phase comparant l'ECC à 0,1 %, 2 ou 4 fois par jour contre le véhicule, pendant 4 mois [4]. Les patients pouvaient recevoir à tout moment un traitement "de sauvetage" par collyre à la dexaméthasone, à la discrétion de l'investigateur. Le critère de jugement principal était dans ce cas un score composite prenant en compte le marquage cornéen à la fluorescéine, le recours à des cures de dexaméthasone et la survenue d'ulcères cornéens. Au total, 169 patients ont été inclus. Le score composite était significativement plus amélioré par les ECC 0,1 % (aussi bien à 2 qu'à 4 fois par jour) que par le véhicule. Les symptômes tels que la photophobie, le larmolement et le prurit oculaire ainsi que le recours au traitement de sauvetage étaient significativement réduits dans le groupe traité par ECC 0,1 % 4 fois par jour (la significativité statistique n'était pas atteinte dans le groupe traité 2 fois par jour).

Les résultats poolés des deux études en matière de marquage cornéen retrouvaient une amélioration significative dans les groupes traités, indépendamment de la concentration ou de la posologie des traitements. La tolérance du traitement était globalement bonne dans les deux études.

L'ensemble de ces résultats atteste indéniablement la supériorité du traitement par ECC sur le véhicule sur les signes et les symptômes de KCV. Le dosage à 0,1 % semble avoir une meilleure efficacité sur l'amélioration des signes que celui à 0,05 %, et 4 instillations par jour semblent plus efficaces que 2 sur les symptômes. Ces données permettent de mieux comprendre pourquoi cette concentration et la posologie de 4 gouttes par jour – qui semble optimale mais n'est pas toujours facile à mettre en place en pratique – ont été retenues pour l'AMM. Elles permettent également de se rassurer sur les conséquences d'éventuels problèmes de compliance : le traitement pourrait conserver une efficacité acceptable si des instillations sont manquées.

3. Des lentilles qui traitent l'allergie ?

Les porteurs de lentilles de contact sont particulièrement handicapés par les allergies oculaires : le prurit associé génère un réflexe de frottement oculaire qui est d'autant plus néfaste pour la surface oculaire lors du port de lentilles. Par conséquent, nombre de porteurs de lentilles souffrant d'allergie repassent aux lunettes pendant la saison des pollens [5].

En outre, les lentilles de contact et les solutions d'entretien sont parfois elles-mêmes responsables d'équivalents de manifestations allergiques qui peuvent revêtir le tableau de conjonctivites géant-papillaires. C'est pour répondre à ces problématiques qu'a été développée la lentille Theravision (Johnson & Johnson). La surface de cette lentille hydrogel (étafilcon) à usage unique est en effet imprégnée de kétotifène, un antihistaminique habituellement prescrit sous la forme de collyres.

Theravision a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) en mars 2022, sur la base des résultats de deux essais multicentriques [5]. Ces deux études ont inclus des patients âgés de plus de 8 ans, porteurs réguliers de lentilles de contact souples, avec un antécédent d'allergie oculaire. Les tests cutanés devaient objectiver une allergie à au moins un des 4 allergènes suivants – poils de chat, squames de chat, pollens de graminées, pollens d'ambrosie – et le test de provocation conjonctival (TPC) réalisé avec l'allergène ayant provoqué la réaction la plus marquée lors des tests cutanés était positif, c'est-à-dire qu'il provoquait une réaction allergique conjonctivale. Les patients inclus devaient bien évidemment arrêter tous les médicaments susceptibles d'interférer avec l'étude, en particulier les collyres ou traitements systémiques antiallergiques ou anti-inflammatoires.

Plus de 120 sujets étaient inclus dans chaque étude (244 en tout) et divisés en

trois groupes : les patients du groupe 1 étaient adaptés avec une lentille "thérapeutique" dans un œil et une lentille simple dans l'œil controlatéral, ceux du groupe 2 avec des lentilles thérapeutiques dans les deux yeux et ceux du groupe 3 avec des lentilles simples dans les deux yeux. Le TPC était réalisé 15 minutes après la pose des lentilles (évaluation de l'efficacité immédiate) puis après 12 heures de port (évaluation de la durée de l'efficacité). Le TPC à 15 minutes était réalisé ensuite de façon hebdomadaire pendant 6 semaines. Le critère de jugement principal était le prurit oculaire, les critères secondaires comportaient notamment l'hyperhémie conjonctivale. À noter que l'étude était réalisée en double insu, c'est-à-dire que ni le patient, ni la personne recueillant les symptômes oculaires et réalisant l'examen ophtalmologique n'étaient informés de la nature des lentilles portées.

Pour résumer, les scores de prurit oculaire étaient diminués à la fois dans les groupes 1 et 2, avec une différence significative tant du point de vue clinique que statistique. La différence d'hyperhémie conjonctivale était quant à elle statistiquement significative, mais pas cliniquement (moins d'une gradation du score d'hyperhémie). Les lentilles thérapeutiques étaient globalement bien tolérées, sans incidence particulière sur l'acuité visuelle. Aucun effet indésirable sévère n'était rapporté et le nombre d'effets indésirables était comparable dans les trois groupes.

On peut toutefois se demander si le principe de Theravision, à savoir rendre tolérable une lentille grâce au soulagement pharmacologique du symptôme, ne va pas contre le bon sens qui dicterait plutôt de ne pas rajouter l'agression de la lentille à celle de l'allergie pendant ces périodes... Il faudra également bien veiller à réserver son utilisation à la période des pollens pour ne pas risquer d'en épuiser l'effet [6]. Dans tous les cas, la preuve de concept d'éluion de médicament par une lentille constitue une innovation prometteuse qui a déjà fait

Théalose®

Tréhalose 3%  Acide Hyaluronique 0,15%

0%
conservateur

HYDRATER c'est bien,
PROTÉGER c'est mieux !

Tréhalose

+

Acide hyaluronique



CRÉÉ ET DÉVELOPPÉ PAR THÉA

Théalose® Flacon et Théalose® UD. Dispositifs médicaux de classe IIb - CE0459 - **Fabricant** : Laboratoires Théa. Lire attentivement les instructions d'utilisation figurant dans la notice. Solution ophtalmique, stérile, sans conservateur, sans phosphate, hypotonique et de pH neutre. **Performances** : Théalose® est recommandé en cas d'inconfort, de sensation de picotement, de corps étranger ou d'irritation oculaire. **Convient aux** : Adultes, Enfants, femme enceinte et allaitantes et porteurs de lentilles de contact. **Posologie** : 1 goutte dans chaque oeil, 4 à 6 fois par jour. **Contre-indications** : Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des composants. **Avertissements** : Espacer d'au moins 10 minutes l'administration de deux produits oculaires. **Effets secondaires** : Rare possibilité de légères irritations oculaires et rougeur des yeux. Dans ce cas, si vous portez des lentilles de contact les retirer. **Conservation** : Flacon : 6 mois après ouverture du flacon. Unidose : Jeter l'unidose ouverte immédiatement après utilisation. Conserver les récipients unidoses non ouverts dans leur emballage d'origine pour les protéger de la lumière. À conserver entre +8°C et +30°C. (Ver.7 11/2021).

Remboursement dans le cadre d'un traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (avis de la CNEDIMTS THEALOSE® : 15 ml du 13/04/2021 / UD du 20/02/2018).

 **Théa**

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

I L'Année ophtalmologique

des émules dans d'autres domaines de l'ophtalmologie (notamment pour les antiglaucomateux [7]).

La povidone iodée pour traiter les kératoconjunctivites adénovirales ?

>>> La povidone iodée (PVI) diluée pour traiter les kératoconjunctivites adénovirales n'est certes pas exactement une idée nouvelle mais disons que le sujet a été assez en vogue en 2022. Rappelons qu'au cours des 5 dernières années, deux études contrôlées ont évalué l'association d'un collyre à la PVI à 1 % et d'un collyre aux corticoïdes (dexaméthasone ou fluorométholone) avec des résultats positifs sur la durée des symptômes dans un cas, et sur l'incidence des opacités sous-épithéliales (**fig. 2**) dans l'autre [8, 9]. En outre, une grande étude américaine multicentrique évaluant l'efficacité d'une antiseptie conjonctivale unique à la PVI à 5 % sur la durée des symptômes des patients atteints de kératoconjunctivite adénovirale est actuellement en cours (étude RAPID pour *Reducing Adenoviral Patient Infected Days*) [10].

>>> L'étude de Ricciardelli *et al.*, publiée dans le journal britannique *Eye* en 2022 [11], a quant à elle évalué un collyre de PVI diluée à 0,6 % sans corticoïdes et rapporte des résultats positifs sur les deux aspects (durée des symptômes et incidence des opacités sous-épithéliales). Des patients atteints de conjunctivite adénovirale confirmée par le test Adenoplus (test immunochromatographique rapide pratiqué sur un écouvillon conjonctival, soit en quelque sorte l'équivalent d'un test antigénique COVID) étaient randomisés pour recevoir soit un collyre de PVI diluée à 0,6 % (groupe A), soit un substitut lacrymal à base d'acide hyaluronique (groupe B), le tout 4 fois par jour pendant 20 jours.

La résolution des symptômes était significativement plus rapide dans le

POINTS FORTS

Les nouveautés 2022 en surface oculaire que nous avons retenues :

- **Allergie oculaire :**
 - un plan national de diagnostic et de soins pour la kératoconjunctivite vernale, qui fait un point complet sur le parcours de soins, la prise en charge médicale et paramédicale ;
 - les résultats poolés des deux études ayant évalué une émulsion cationique de ciclosporine ;
 - une lentille chargée en kétotifène pour rendre l'allergie saisonnière tolérable pour les porteurs de lentilles de contact.
- **Kératoconjunctivite à adénovirus :** l'émergence des collyres à la povidone iodée pour réduire la durée des symptômes et diminuer le risque de survenue d'opacités sous-épithéliales, avec plusieurs essais cliniques, et une revue de la *Cochrane Library*.
- **Douleurs associées à la sécheresse oculaire :**
 - le développement d'une nouvelle classe de médicaments visant à soulager les symptômes de sécheresse oculaire : les inhibiteurs de TRPV1 ;
 - des récepteurs à l'origine des stimuli douloureux de la surface oculaire : le tivanisiran et le libvatrep.

groupe A (n = 34) que dans le groupe B (n = 25). À la dernière visite (J21), des opacités sous-épithéliales étaient présentes chez 9 % des patients du groupe A contre 45 % de ceux du groupe B

(p < 0,05). Ce collyre à la PVI (commercialisé depuis 2017 en Italie sous le nom de Iodim) était bien toléré. Quelques éléments méthodologiques étaient toutefois discutables :

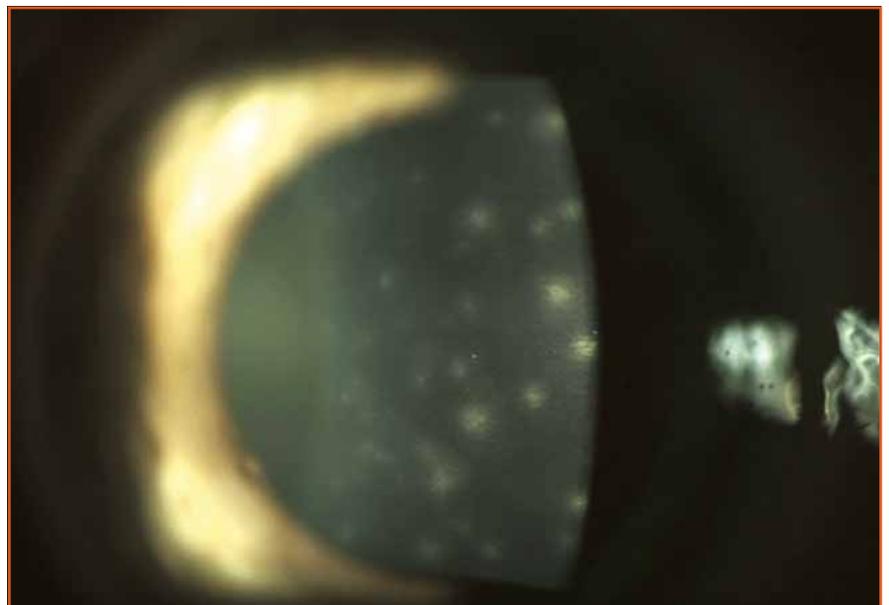


Fig. 2 : Opacités sous-épithéliales dans le cadre d'une kératoconjunctivite épidémique à adénovirus.

HYLO LIPID[®]



La nouvelle classe thérapeutique pour le traitement de la sécheresse oculaire évaporative



- **Innovation**
Substitut lipidique unique pour le traitement de la sécheresse évaporative composé exclusivement de Perfluorohexyloctane
- **Anhydre**
Pas de contamination microbienne, aucun pH
- **Sans additif**
Sans conservateur, sans phosphate, ni émulsifiant
- **Aucune osmolarité**
Pas de stress osmotique
- **Sans trouble de la vue**
Indice de réfraction identique aux larmes
- **Dysfonctionnement des glandes de meibomius**
Amélioration de la fonctionnalité et sécrétion des glandes meibomius¹

HYLO LIPID[®], Collyre stérile sans eau, sans agent conservateur, sans émulsifiants et sans phosphates, Flacon multidose de 3 ml, Code ACL : 3664478000015. Tarif LPPR : 8,54 €. Prix limite de vente : 10,84 €. Voir notice pour plus d'informations.

Conditions de prise en charge : La prescription initiale doit être faite par un ophtalmologiste après diagnostic de sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien. La prescription initiale ne peut pas excéder 6 mois de traitement. À l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription. Dispositif médical classe IIB, CE 0197

Fabricant : **URSAPHARM** Arzneimittel GmbH

Distributeur France : Laboratoires **URSAPHARM**, 7 rue Denis Papin, 57200 Sarreguemines

¹ Steven, P. et al. J Ocul Pharmacol Ther, 2017. 33(9) : 678-685

I L'Année ophtalmologique

– ni les patients, ni les évaluateurs n'étaient masqués pour le traitement reçu, ce qui constitue un biais d'évaluation potentiellement majeur ;

– bien que le test Adenoplus apporte une confirmation de l'origine adénovirale, il détecte de très nombreux sérotypes dont certains ne sont pas associés à la survenue d'opacités sous-épithéliales : vu la taille modeste des effectifs, un déséquilibre entre les groupes ne peut donc être exclu.

>>> Cette piste thérapeutique est par ailleurs prise au sérieux dans une revue systématique de littérature exhaustive sur les traitements de la kératoconjonctivite adénovirale parue à la fois dans la revue Cochrane et dans l'*American Journal of Ophthalmology*, également l'année dernière [12, 13]. Les auteurs ont pris en compte les résultats de Ricciardelli *et al.* et des deux études évoquées auparavant [8, 9]. L'analyse poolée des patients montrait que la PVI permet une résolution plus rapide des symptômes et des signes (proportion de patients guéris à J10) et une diminution significative de l'incidence des opacités sous-épithéliales (risque relatif de 0,08).

Les auteurs concluaient que la PVI \pm associée à des corticoïdes pourrait être bénéfique pour la KC adénovirale, notamment en matière de durée des symptômes et incidence d'opacités sous-épithéliales, mais que le niveau de preuve était faible en raison d'une certaine fragilité méthodologique des études disponibles. Une tendance semble donc émerger, mais de nouvelles études de plus grande envergure (dont peut-être l'étude RAPID ?) seront nécessaires pour statuer sur l'avenir de la PVI dans la prise en charge des kératoconjonctivites adénovirales.

De l'espoir pour prendre en charge la douleur associée aux sécheresses oculaires

Dans le domaine de la sécheresse oculaire, la discordance entre les signes

objectifs à l'examen de la surface oculaire et les symptômes exprimés par les patients est un grand classique qui laisse souvent perplexe et à court de solution. En effet, dans ces situations, les traitements classiques sont le plus souvent pris en défaut. Pourtant, les symptômes – en particulier la douleur – sont souvent la véritable source de souffrance et d'altération de la qualité de vie pour les patients.

Là aussi, les choses semblent bouger, avec plusieurs publications parues en 2022, laissant espérer l'arrivée prochaine de nouveaux traitements.

Commençons par quelques rappels sur l'innervation cornéenne, la plus dense du corps humain, à la source de ces symptômes. Elle est assurée par un réseau très dense déployé sous la membrane basale de l'épithélium cornéen (plexus sous-basal), doté d'un nombre considérable de récepteurs, fonctionnant par l'intermédiaire de canaux capables de générer des potentiels transitoires, les TRP (*Transient receptors potentials*), dont la revue de Fakhri *et al.* donne un aperçu très complet [14].

Parmi ces derniers, deux types sont classiquement considérés comme capables de générer un stimulus douloureux : les récepteurs polymodaux (TRPV1 et TRPV4) et les récepteurs mécaniques (piezo2). Une troisième catégorie de récepteurs, dits "au froid" (TRPM8), sensibles à des micro-variations de

température ou d'osmolarité, ne transmettent normalement pas de signaux douloureux mais sont impliqués de façon inconsciente dans la sécrétion lacrymale basale et le clignement. Il semblerait toutefois que leur stimulation permanente puisse générer un stimulus douloureux et être ainsi responsable des symptômes rapportés par les patients dont l'examen ne retrouve qu'une "banale" instabilité du film lacrymal (*fig. 3*) [14].

La connaissance de ces TRP a permis le développement d'une nouvelle classe de médicaments visant en particulier à inhiber TRPV1, dont l'expression abondante dans les tissus conjonctivaux et cornéens en fait une cible de choix [15] :

>>> Le premier de cette catégorie est le tinavisiran (anciennement SYL1001), un collyre aux ARN interférents anti-TRPV1 diminuant l'expression de ces récepteurs [16], qui a montré une efficacité certaine contre la douleur associée à la sécheresse oculaire dans des études de phase I et II [17]. Il fait l'objet d'une étude de phase III qui a démarré en avril 2022 aux États-Unis, ayant pour objectif une demande d'autorisation par la FDA [18].

>>> Un nouvel anti-TRPV1, le SAF312 – un inhibiteur sélectif non compétitif de ces récepteurs – semble également prometteur. Ce médicament connaît en fait une deuxième chance sous la forme de collyre, après un échec sous forme de comprimé. En effet, son développement sous cette forme, qui visait à soulager les douleurs dentaires postopératoires, a été interrompu en raison de la survenue d'insensibilités à la chaleur potentiellement problématiques... [19].

Les premiers résultats cliniques d'un collyre au SAF312 (libvatrep) ont été publiés l'année dernière [19]. Il s'agissait d'un essai randomisé de phase I-II en double insu comparant le libvatrep à différentes posologies et concentrations à son véhicule, pour évaluer la



Fig. 3 : Multiples ruptures du film lacrymal chez une patiente souffrant de sécheresse oculaire et de douleurs invalidantes.

tolérance, la sécurité, l'effet sur la sensibilité cornéenne, la production et la stabilité du film lacrymal. Au total, 68 sujets sains, divisés en petits groupes de 3 à 6 patients, recevaient le collyre à différentes concentrations et posologies. Pour résumer ces résultats préliminaires, le médicament semblait bien toléré, avec de bonnes marges de sécurité, ne provoquait pas d'effets secondaires locaux ou systémiques inattendus, n'avait pas d'effet sur la sécrétion lacrymale, la fréquence des clignements et l'esthésiométrie cornéenne. Ces données rassurantes devront être complétées par les résultats des essais d'efficacité en cours, notamment sur les douleurs cornéennes post-opératoires [20].

Dans tous les cas, cette nouvelle approche thérapeutique de la sécheresse oculaire laisse entrevoir des perspectives pour le soulagement des patients !

BIBLIOGRAPHIE

- MEHTA JS, CHEN WL, CHENG ACK *et al.* Diagnosis, Management, and Treatment of Vernal Keratoconjunctivitis in Asia: Recommendations From the Management of Vernal Keratoconjunctivitis in Asia Expert Working Group. *Front Med (Lausanne)*, 2022;9:882240.
- HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins : la kératoconjunctivite vernale. 2022 [cited 2022 01/29]; https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/pnds_kcv_.pdf.
- LEONARDI A, DOAN S, ARAGONA P *et al.* Topical cyclosporine A cationic ophthalmic emulsion in paediatric vernal keratoconjunctivitis: pooled analysis of randomised NOVATIVE and VEKTIS trials. *Eye (Lond)*, 2022.
- LEONARDI A, DOAN S, AMRANE M *et al.* A Randomized, Controlled Trial of Cyclosporine A Cationic Emulsion in Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis: The VEKTIS Study. *Ophthalmology*, 2019;126:671-681.
- PALL B, GOMES P, YI F *et al.* Management of Ocular Allergy Itch With an Antihistamine-Releasing Contact Lens. *Cornea*, 2019;38:713-717.
- ONO J, TOSHIDA H. Use of Ketotifen Fumarate-Eluting Daily Disposable Soft Contact Lens in Management of Ocular Allergy: Literature Review and Report of Two Cases. *Cureus*, 2022;14:e27093.
- TANIGUCHI EV, KALOUT P, PASQUALE LR *et al.* Clinicians' perspectives on the use of drug-eluting contact lenses for the treatment of glaucoma. *Ther Deliv*, 2014;5:1077-1083.
- KOVALYUK N, KAISERMAN I, MIMOUNI M *et al.* Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of povidone-iodine 1.0% and dexamethasone 0.1% drops: a clinical prospective controlled randomized study. *Acta Ophthalmol*, 2017;95:e686-e692.
- MATSUURA K, TERASAKA Y, MIYAZAKI D *et al.* Comparative study of topical regimen for adenoviral keratoconjunctivitis by 0.1% fluorometholone with and without polyvinyl alcohol iodine. *Jpn J Ophthalmol*, 2021;65:107-114.
- WHITESIDE MM, SHORTER ES, MARGOLIS MS *et al.* Success of Masking 5% Povidone-Iodine Treatment: The Reducing Adenoviral Patient Infected Days Study. *Optom Vis Sci*, 2021;98:469-475.
- RICCIARDELLI G, GIANNACCARE G, DI ZAZZO A *et al.* Efficacy and tolerability of polyvinylpyrrolidone-iodine 0.6% treatment in adenoviral keratoconjunctivitis: a Prospective Randomized Controlled Study. *Eye (Lond)*, 2022;36:160-166.
- LIU SH, HAWKINS BS, REN M *et al.* Topical Pharmacologic Interventions Versus Active Control, Placebo, or No Treatment for Epidemic Keratoconjunctivitis: Findings From a Cochrane Systematic Review. *Am J Ophthalmol*, 2022;240:265-275.
- LIU SH, HAWKINS BS, NG SM *et al.* Topical pharmacologic interventions versus placebo for epidemic keratoconjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022;3:CD013520.
- FAKIH D, MIGEON T, MOREAU N *et al.* Transient Receptor Potential Channels: Important Players in Ocular Pain and Dry Eye Disease. *Pharmaceutics*, 2022;14:1859.
- IFTINCA M, DEFAYE M, ALTIER C. TRPV1-Targeted Drugs in Development for Human Pain Conditions. *Drugs*, 2021;81:7-27.
- MORENO-MONTAÑÉS J, BLEAU AM, JIMENEZ AI. Tivanisiran, a novel siRNA for the treatment of dry eye disease. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018;27:421-426.
- BENITEZ-DEL-CASTILLO JM, MORENO-MONTAÑÉS J, JIMÉNEZ-ALFARO I *et al.* Safety and Efficacy Clinical Trials for SYL1001, a Novel Short Interfering RNA for the Treatment of Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:6447-6454.
- Safety Study of Tivanisiran to Treat Dry Eye (FYDES). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05310422>.
- STASI K, ALSHARE Q, JAIN M *et al.* Topical Ocular TRPV1 Antagonist SAF312 (Libvatrep) Demonstrates Safety, Low Systemic Exposure, and No Anesthetic Effect in Healthy Participants. *Transl Vis Sci Technol*, 2022;11:15.
- Study of Efficacy and Safety of SAF312 Eye Drops in Subjects With Post-operative Corneal Induced Chronic Pain (CICP). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04630158>.

A. Rousseau est consultant pour Thea, Horus Pharma, J & J, Allergan.
M. Labetoulle est consultant pour Thea, Alcon, Allergan, Dompe, Santen.

I L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans le glaucome ?



F. APTEL
Centre Ophtalmologique Visis, PERPIGNAN.

La place de l'intelligence artificielle dans le domaine du glaucome

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

>>> Une équipe coréenne a ainsi évalué la performance d'un algorithme d'apprentissage profond pour l'analyse globale d'images issues de rétino-graphies non mydriatiques [2]. L'algorithme a été développé de façon à rechercher des

signes de rétinopathie diabétique, de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (drusen et hémorragies maculaires), de membranes et trous maculaires, d'atrophie chorio-rétinienne myopique, de modifications de la papille évocatrices de glaucome et de déficits de la couche des fibres optiques (**fig. 1**).

Quatre bases de données comprenant 96 500 images de fond d'œil ont été utilisées pour alimenter l'algorithme. Une équipe de 57 ophtalmologistes spécialisés dans différents domaines (spécialistes du glaucome et de rétine médicale notamment) a réalisé une lecture d'une partie des images de façon à pouvoir concevoir puis améliorer l'algorithme. Une autre partie des images a été également lue par des ophtalmologistes et ensuite utilisée pour tester les performances de l'algorithme. L'aire sous la courbe ROC (qui traduit l'aptitude de

l'algorithme à mettre en évidence les anomalies) était excellente pour l'ensemble des paramètres détectés, variant de 0,95 à 0,99 (un chiffre de 1 correspond à une aptitude diagnostique parfaite, sans erreur).

Globalement, cette étude montre qu'un algorithme d'apprentissage profond possède une aptitude au moins égale à celle d'un œil humain expert pour l'analyse complète de toutes les anomalies pouvant être rencontrées lors de l'analyse d'un cliché du fond d'œil.

>>> L'intelligence artificielle pourrait également avoir un intérêt pour le suivi des glaucomes et l'aide aux décisions thérapeutiques. Une équipe américaine a ainsi développé un algorithme permettant, à partir des données périmétriques et tonométriques, de prédire de façon individuelle le risque d'évolution en

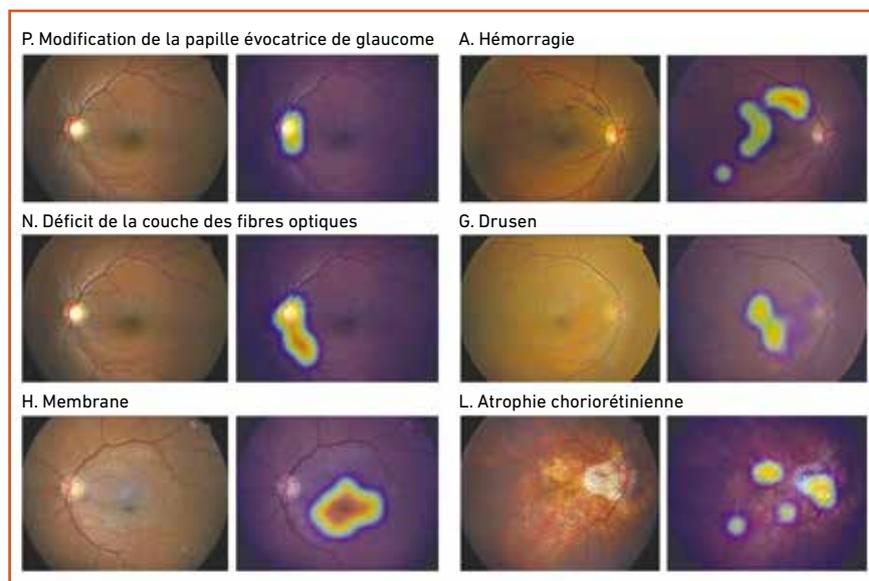
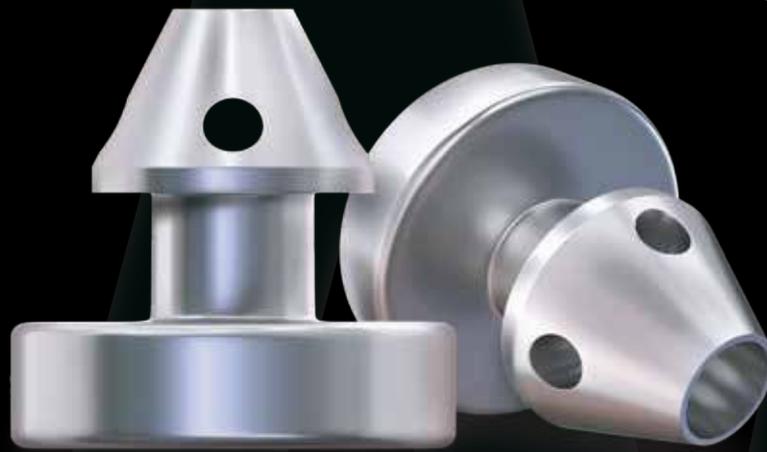


Fig. 1 : Exemples d'anomalies du fond d'œil détectées par un algorithme d'intelligence artificielle [2].



iStent
inject® w



PERFORMANT PRÉVISIBLE PROUVÉ¹

LE DISPOSITIF DE CMIG N° 1 DANS LE MONDE*

Technologie performante pour une réduction durable de la pression intraoculaire et du nombre de médicaments. **Résultats prévisibles** grâce à une intervention préservant réellement les tissus. Le tout sur une **plateforme technologique prouvée** ayant le plus de données cliniques probantes parmi tous les dispositifs de CMIG.

Intégrez la dernière évolution de l'iStent® dans votre pratique.

* En nombre d'unités vendues.

CMIG: chirurgie mini invasive du glaucome

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. 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 3182378, tarif&PLV 1117,50 € TTC. Dispositif médical de classe III, marquage CE délivré par le BSI en juillet 2012.

INFORMATIONS IMPORTANTES SUR LA SÉCURITÉ RELATIVES À l'iStent inject® W

INDICATION D'EMPLOI : L'iStent inject W est conçu pour réduire la pression intraoculaire efficacement et en toute sécurité chez les patients qui ont reçu un diagnostic de glaucome primitif à angle ouvert, de glaucome pseudo-exfoliatif ou de glaucome pigmentaire. L'iStent inject W peut libérer deux (2) stents en un seul passage à travers une incision unique. L'implant est conçu pour ouvrir un passage à travers le trabéculum à l'aide d'un stent afin de permettre une augmentation de la facilité d'évacuation et une réduction consécutive de la pression intraoculaire. Le dispositif est sûr et efficace lorsqu'il est implanté en combinaison avec une chirurgie de la cataracte chez des sujets qui nécessitent une réduction de la pression intraoculaire et/ou qui bénéficieraient d'une réduction du nombre de médicaments antiglaucomeux. Le dispositif peut également être implanté chez des patients qui continuent à présenter une pression intraoculaire élevée en dépit d'un traitement antérieur par médicament antiglaucomeux et d'une chirurgie du glaucome classique. **CONTRE-INDICATIONS :** Le système iStent inject W est contre-indiqué dans les circonstances ou conditions suivantes : • Dans les yeux présentant un glaucome primitif par fermeture de l'angle, ou un glaucome secondaire par fermeture de l'angle, y compris le glaucome néovasculaire, étant donné que le dispositif n'est pas prévu pour fonctionner dans ces situations. • Chez les patients atteints d'une tumeur rétrobulbaire, d'une maladie oculaire thyroïdienne, du syndrome de Sturge-Weber ou tout autre type de pathologie susceptible de causer une pression veineuse épisclérale élevée. **AVERTISSEMENTS/PRÉCAUTIONS :** • Sur ordonnance uniquement. • Ce dispositif n'a pas été étudié chez des patients présentant un glaucome uvéitique. • Ne pas utiliser le dispositif si l'opercule Tyvek® a été ouvert ou si l'emballage semble endommagé. Dans ces cas-là, la stérilité du dispositif peut être compromise. • Compte tenu du fait que certains composants de l'injecteur (notamment le manchon d'insertion et le trocart) sont tranchants, une grande prudence s'impose lors de la saisie du corps de l'injecteur. Mettre le dispositif au rebut dans un récipient pour objets coupants. • L'iStent inject W est compatible avec l'IRM sous conditions, voir les informations relatives à l'IRM ci-dessous. • Le médecin doit être formé avant d'utiliser le système iStent inject W. • Ne pas réutiliser le(s) stent(s) ou l'injecteur, car cela pourrait causer une infection et/ou une inflammation intraoculaire, ainsi que la survenue potentielle d'événements indésirables postopératoires, tels que décrits ci-dessous dans « Complications potentielles ». • Il n'existe aucun problème de compatibilité connu entre l'iStent inject W et d'autres dispositifs opératoires (par ex., des viscoélastiques) ou des médicaments antiglaucomeux. • Tout produit et tout emballage non utilisés peuvent être mis au rebut conformément aux procédures de l'établissement. Les dispositifs médicaux implantés et les produits contaminés doivent être mis au rebut en tant que déchets médicaux. • Le chirurgien devra surveiller le patient après l'intervention pour veiller au maintien correct de la pression intraoculaire. Si la pression intraoculaire n'est pas correctement stabilisée après l'intervention, le chirurgien doit envisager un traitement approprié pour réduire la pression intraoculaire. • Les patients doivent être informés du fait que le placement des stents, sans chirurgie de la cataracte concomitante chez les patients phaqes, peut accélérer la formation ou la progression de la cataracte. **ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES :** Pour plus d'informations sur les événements indésirables, veuillez vous reporter au mode d'emploi. **MISE EN GARDE :** Pour une liste complète des contre-indications, des avertissements et des événements indésirables, veuillez vous reporter aux indications figurant dans le mode d'emploi.

Glaukos®, iStent® et iStent inject® W sont des marques déposées de Glaukos Corporation. Tous droits réservés. ©2022 PM-FR-0073



L'Année ophtalmologique

fonction des valeurs futures de la pression intraoculaire (PIO) [3]. 571 patients suivis dans les grandes études interventionnelles AGIS et CIGTS ont été utilisés pour alimenter l'algorithme. Le programme permettrait de prédire à un horizon de 5 ans le risque d'évolution pour un sujet donné et l'impact des valeurs de la PIO lors du suivi sur le risque d'évolution (fig. 2).

Ce travail montre la possibilité de réaliser des prévisions individualisées de la vitesse d'évolution et l'intérêt de l'intelligence artificielle pour déterminer les valeurs de PIO devant être atteintes chez un patient donné, et donc pour guider le choix du traitement. Couplée à des algorithmes de traitements et à des données sur l'efficacité des différentes options thérapeutiques disponibles, une telle

analyse permettrait de générer automatiquement une proposition de traitement à chaque stade de la maladie et lors du suivi d'un patient.

>>> Dans le domaine des glaucomes par fermeture de l'angle, l'intelligence artificielle semble également avoir des applications permettant de remplacer potentiellement une partie de l'examen clinique et de l'expertise humaine. Des équipes asiatiques ont développé un algorithme d'apprentissage profond qui a été alimenté par des coupes du segment antérieur de l'œil réalisées par un OCT Visante (7 375 images de sujets présentant un angle irido-cornéen ouvert et 895 sujets présentant une fermeture de l'angle, classés après un examen gonioscopique) (fig. 3) [4].

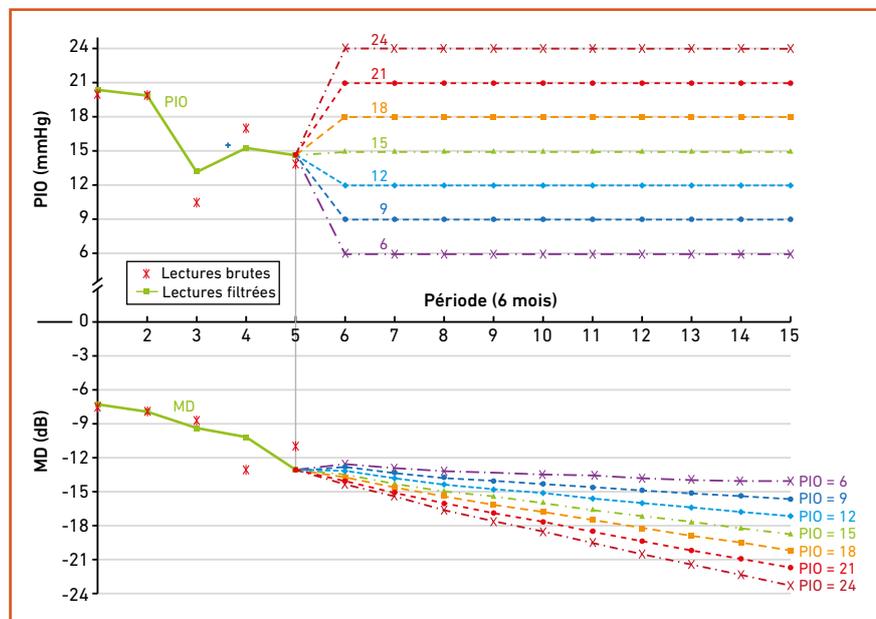


Fig. 2 : Exemples de prévisions de la vitesse de progression d'un glaucome en fonction des valeurs futures de la PIO [3]. PIO : Pression intraoculaire ; MD : déviation moyenne.

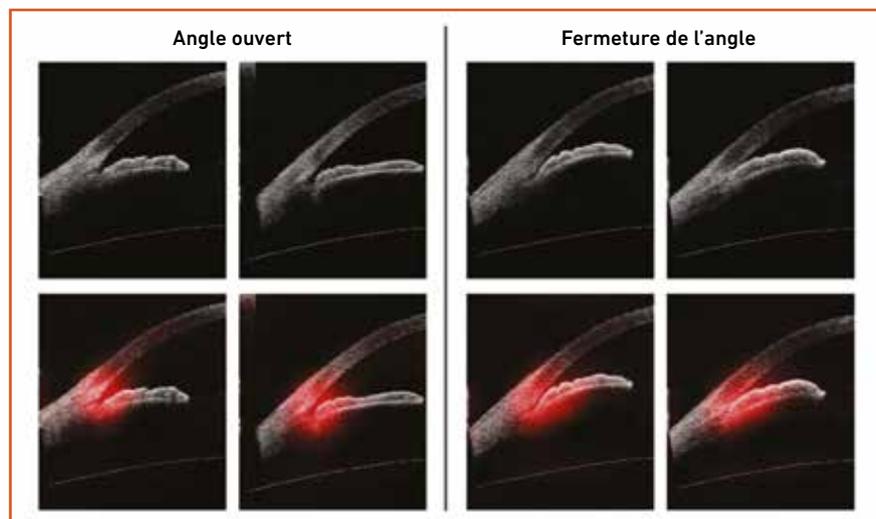


Fig. 3 : Comparaison d'images de sujets présentant un angle ouvert et une fermeture de l'angle : l'intelligence artificielle identifie d'elle-même des aspects discriminants (zones de l'image colorées en rouge) [4].

Un algorithme d'apprentissage profond complexe comprenant 16 couches neuronales a été utilisé pour distinguer les sujets présentant une fermeture de l'angle des sujets avec un angle ouvert. En parallèle, une analyse classique des images OCT a été réalisée, en calculant les différents paramètres proposés par le logiciel de l'OCT (analyses quantitatives : profondeur de chambre antérieure, flèche cristallinienne, ouverture de l'angle en degrés, surface entre l'iris et le trabéculum, etc.), puis en évaluant les performances diagnostiques de ces paramètres.

Les performances diagnostiques des deux techniques d'analyse (analyse quantitative classique à partir des images OCT versus algorithme d'apprentissage profond) ont été comparées. L'intelligence artificielle était remarquablement performante et sensiblement plus discriminante que l'analyse quantitative des images (aire sous la courbe ROC de 0,96 versus 0,90 pour les analyses quantitatives). Ces résultats montrent que l'intelligence artificielle fournit, à partir de simples coupes OCT réalisées sans analyse dynamique de l'angle, un résultat identique à celui de l'examen gonioscopique manuel. Ils illustrent le fait que l'apprentissage pro-

fond permet de reconnaître ou d'identifier dans les coupes OCT des aspects ou éléments qui ne sont pas visibles par l'œil humain et qui ne sont pas non plus appréciés par les analyses quantitatives des logiciels commerciaux.

>>> En pratique courante, quelle pourra être la place de l'intelligence artificielle dans le domaine du glaucome dans un futur proche ? Pour le dépistage de masse du glaucome, on peut imaginer une lecture automatisée des clichés de rétinophotographie, examen non invasif et facilement réalisable de façon systématique pour tout sujet examiné pour un contrôle visuel ou la prescription d'une correction optique. Pour le diagnostic et le suivi du glaucome, on peut imaginer une analyse conjointe des données de la structure (OCT, éventuellement clichés du fond d'œil) et de la fonction (champ visuel) pour mieux préciser le stade du glaucome et surtout pour juger de son caractère évolutif et ainsi, si besoin, pour indiquer une majoration thérapeutique.

Dans le domaine du glaucome, le développement d'objets numériques miniaturisés et connectés devrait favoriser le suivi à domicile et en continu (*home monitoring*) ainsi que l'évaluation et l'optimisation de l'observance thérapeutique :

>>> Home monitoring, sous la forme d'instruments dédiés à la mesure de paramètres oculaires à domicile (tonomètre à rebond, tel que le tonomètre iCare HOME, ou capteurs intégrés dans des dispositifs extra-oculaires [lentilles] ou intraoculaires [dans un implant mis en place lors d'une chirurgie de la cataracte, dans le sulcus ciliaire, dans l'espace supra-choroïdien]), ou sous la forme d'applications disponibles sur smartphone ou sur des tablettes et permettant l'évaluation de la fonction visuelle (tests du champ visuel sur écran d'ordinateur, tests d'acuité visuelle, de vision des couleurs, de la vision centrale ou de recherche de métamorphopsies, etc.).

>>> Évaluation et optimisation de l'observance thérapeutique sous la forme de capteurs intégrés aux contenants utilisés pour conditionner les collyres anti-glaucomeux ou dans un dispositif destiné à être ajouté aux contenants déjà existants (*add-on*) (fig. 4) [5].

En particulier, un dispositif destiné à être ajouté sur différents contenants de collyres anti-glaucomeux et comprenant deux capteurs est en cours de développement et a été évalué dans un premier essai clinique (Connect Drop, laboratoires Théa). Le dispositif réalise une mesure du nombre de gouttes délivrées et évalue la position du flacon lors de la délivrance de façon à apprécier la qualité de l'instillation des collyres. Un rapport d'observance et de qualité d'installation des collyres est envoyé au patient et peut être partagé avec le médecin (fig. 5).

Une étude préliminaire a été présentée, avec une utilisation d'une durée de 2 mois chez 30 patients glaucomeux

Les objets connectés pour favoriser l'observance et le suivi des patients

Le déploiement des réseaux sans fil de 5^e génération permettra le développement des objets connectés en temps réel à internet (*internet of things*, IoT), qui trouveront notamment de nombreuses applications dans le domaine de la santé. Les caractéristiques des réseaux de 5^e génération (temps de latence court, environ 1 msec *versus* 70 msec pour les réseaux 4G, et augmentation du débit de données transférées d'un facteur 20 environ par rapport aux réseaux 4G) permettront à ces objets miniaturisés de fournir en temps réel une grande quantité de données, de traiter ces données et si besoin de réagir en conséquence. On estime qu'en 2030 le nombre d'objets connectés à internet sera de plus de 500 milliards (Samsung, 2020. 6G *the next hyper-connected experience for all*. In : Samsung Research).



Fig. 4 : Exemples de dispositifs connectés permettant un suivi de l'observance thérapeutique. **A :** Travatan Dosing Aid ; **B :** e-Novelia Smart add-on, destiné à être ajouté sur un flacon ; **C :** prototype de flacon avec des capteurs de pression et de volume contenu dans le flacon ; **D :** flacon avec capteur de pression et émetteur destiné à transmettre les données enregistrées (à un smartphone par exemple). D'après [5].

L'Année ophtalmologique

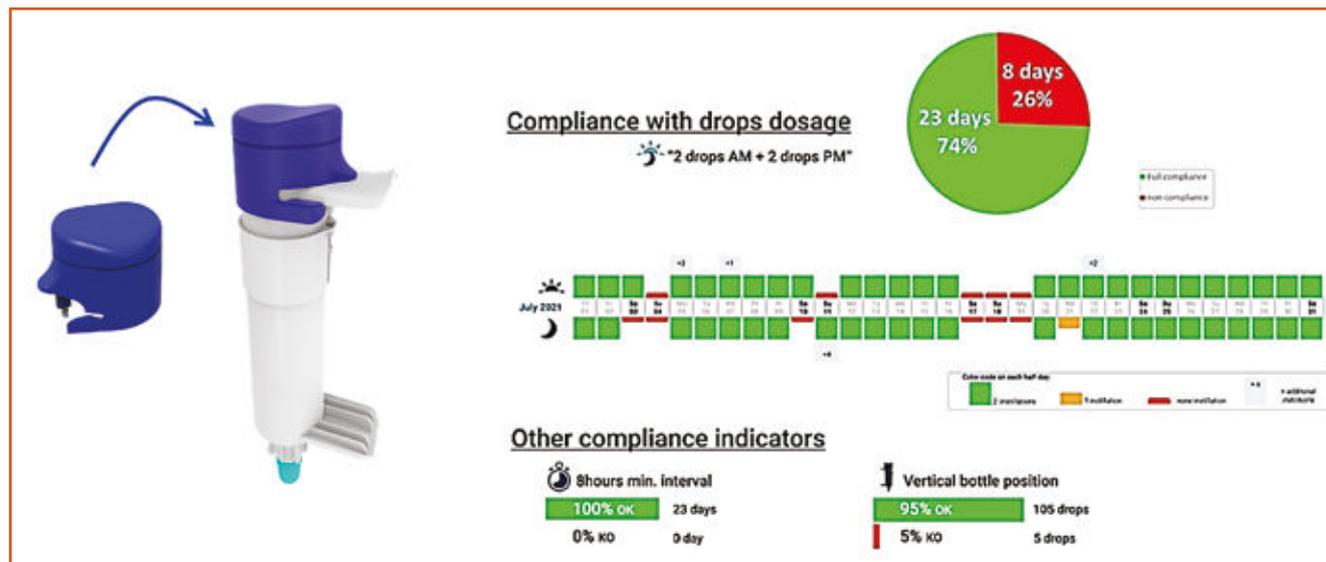


Fig. 5 : Exemple du dispositif Connect Drop (laboratoires Théa) et rapport d'observance et de qualité d'instillation fourni par le dispositif.

traités par une bithérapie bêtabloquants + inhibiteurs de l'anhydrase carbonique traités 2 fois par jour. Le taux de satisfaction des patients était élevé, l'usage était jugé facile et le score d'observance était supérieur ou égal à 8/10 pour tous les patients traités.

Deux publications majeures dans le domaine du glaucome en 2022

Il était anciennement estimé que tout sujet dont l'angle était étroit pouvait bénéficier d'une iridotomie laser. Deux études récentes ont fait évoluer les indications de l'iridotomie dans la prise en charge des patients ayant un angle étroit. Ces deux études sont l'étude "Zhongshan Angle Closure Prevention" (ZAP) et la "Singapore Asymptomatic Narrow Angles Laser Iridotomy Study".

1. Zhongshan Angle Closure Prevention (ZAP) trial

L'étude ZAP, étude monocentrique réalisée en Chine sur 889 sujets suivis pendant 72 mois, a étudié la place de l'iridotomie laser dans la prévention des fermetures de l'angle (FA) [6]. Les

critères d'inclusion étaient des sujets suspects de FA, avec en gonioscopie un contact irido-trabéculaire sur au moins 180°, en l'absence de synéchies angulaires, d'hypertonie ou de glaucome. Chaque patient a été randomisé, avec un œil traité par iridotomie laser, l'autre œil bénéficiant d'un suivi. Le critère de jugement était l'incidence des fermetures primitives de l'angle à 72 mois, définies par la présence des critères suivants : tension oculaire supérieure à 24 mmHg à deux reprises, développement de synéchies angulaires sur au moins 1 heure ou survenue d'un épisode de fermeture de l'angle, survenue d'un glaucome.

L'étude a conclu à la faible incidence globale des FA, même dans le groupe contrôle (4,19/1 000 yeux/an dans le groupe iridotomie versus 7,97/1 000 yeux/an dans le groupe contrôle), et à la faible incidence de survenue de crise de fermeture de l'angle (1 sujet dans le groupe iridotomie versus 5 sujets dans le groupe contrôle). Les auteurs recommandaient l'absence de réalisation d'iridotomie systématique chez les patients suspects de FA, mais également de réaliser une iridotomie laser uniquement sur des yeux à risque. Il est à noter que les yeux présentant un test

de dilatation positif (élévation de la PIO) avaient été exclus de l'étude, ce qui a pu réduire l'écart d'incidence de fermeture de l'angle entre les deux groupes.

2. Singapore Asymptomatic Narrow Angles Laser Iridotomy Study

L'étude "Singapore Asymptomatic Narrow Angles Laser Iridotomy Study" avait une méthodologie très comparable [7]. Réalisée sur 480 patients (92 % de patients d'origine chinoise) suivis sur 5 ans, elle avait des critères d'inclusion comparables : sujets de plus de 50 ans avec une apposition de l'iris contre le trabéculum sur plus de la moitié de la circonférence angulaire, sans synéchies antérieures périphériques et sans hypertension ou neuropathie glaucomeuse. Cette configuration devait être bilatérale : un œil bénéficiait d'une iridotomie et l'autre œil était suivi et constituait ainsi l'œil contrôle. Le critère de jugement était l'incidence des fermetures primitives de l'angle, définies par la présence des critères suivants : tension oculaire supérieure à 21 mmHg à deux reprises, développement de synéchies angulaires sur au moins 1/2 heure ou survenue d'un épisode de fermeture de l'angle, ou survenue d'un glaucome.

RÉDUCTION DE LA PRESSION INTRAOCULAIRE ÉLEVÉE CHEZ LES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DE GLAUCOME À ANGLE OUVERT OU D'HYPERTONIE INTRAOCULAIRE
Etant sans conservateur l'utilisation de MONOPROST® est à privilégier par rapport au même médicament avec conservateur, plus particulièrement pour les patients ayant une sécheresse oculaire ou une autre pathologie de la surface oculaire.

Monoprost®

LATANOPROST 0,005 %



Le Latanoprost **sans conservateur**

avec
**PREUVES
CLINIQUES**
à l'appui !^{1,2}

PRODUCTION FRANÇAISE



Liste I - Remb. Sec. Soc. 65% Agréé coll.

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

L'Avis de Commission de Transparence est disponible sur le site <http://www.has-sante.fr/>

- 1) Base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> - Consultée le 18 novembre 2021
- 2) Avis de la Commission de Transparence Monoprost® - 6 février 2019.

 **Théa**

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

L'Année ophtalmologique

L'étude a retrouvé des résultats similaires à l'étude ZAP (fig. 6), avec un risque d'évolution de 5 % à 5 ans dans le groupe iridotomie et un risque de 9,4 % à 5 ans dans le groupe contrôle. Elle a conclu qu'il fallait traiter environ 22 patients asymptomatiques ayant un angle étroit par iridotomie laser pour prévenir une fermeture de l'angle ou le développement d'un glaucome par fermeture de l'angle.

L'iridotomie laser peut donc ne pas être proposée systématiquement à tous les sujets présentant un angle iridocornéen étroit. La situation clinique et la présence de facteurs de risque associés doivent être évalués au cas par cas pour décider d'un simple suivi ou de la réalisation d'une iridotomie laser.

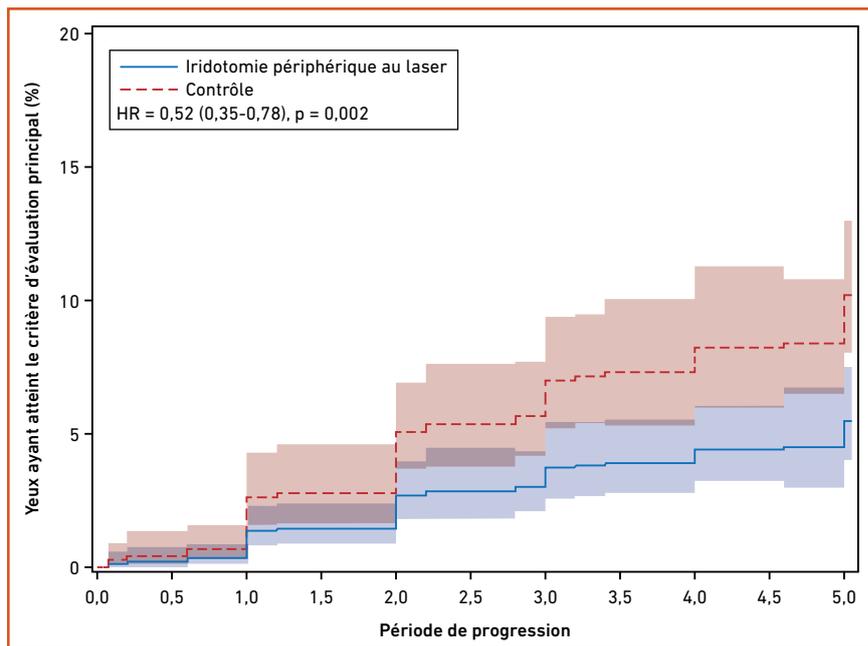


Fig. 6 : Risque de fermeture de l'angle et/ou hypertonie compliquant une fermeture de l'angle et/ou glaucome par fermeture de l'angle et/ou crise aiguë par fermeture de l'angle dans le groupe iridotomie (bleu) et pour les yeux adelphe contrôles (rouge), sur une période de 5 ans [7].

Résultats à 6 ans de l'étude LiGHT

La trabéculoplastie laser est une alternative au traitement médical de première intention du glaucome. L'étude LiGHT ("Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension Trial") est la première étude contrôlée randomisée comparant l'efficacité de la trabéculoplastie sélective et du traitement médical en traitement de première intention avec à

la fois une évaluation de la baisse pressionnelle, de la qualité de vie et du ratio coût/efficacité [8, 9].

718 sujets présentant un glaucome à angle ouvert (débutant ou modéré) ou une hypertonie oculaire nouvellement diagnostiqués ont été enrôlés et randomisés en deux groupes :

- l'un bénéficiant d'une trabéculoplastie laser (SLT, 100 spots sur 360° avec une énergie de 0,3 à 1,4 mJ par spot en fonction de la pigmentation trabéculaire) ;
- l'autre bénéficiant d'un traitement médical (1^{re} ligne analogues de prostaglandines, 2^e ligne ajout d'un bêtabloquant, 3^e ligne ajout d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique ou d'un alpha-agoniste).

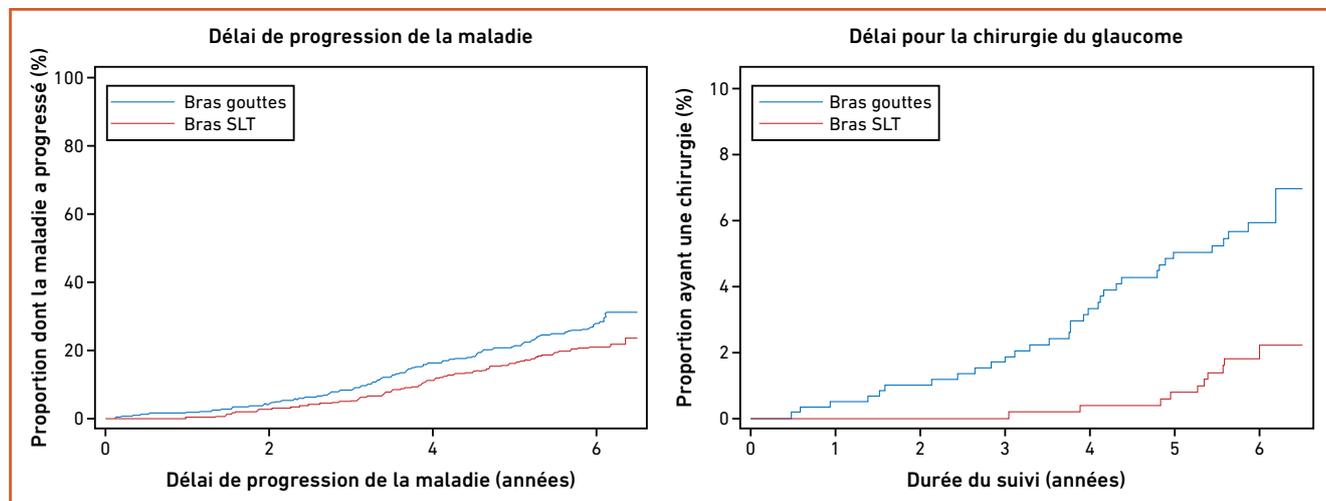


Fig. 7 : Courbes montrant le délai moyen avant progression de la neuropathie glaucomeuse et le délai moyen avant un éventuel recours à une chirurgie filtrante [10].

Le suivi était de 3 ans, avec une évaluation de la PIO, du champ visuel, de la qualité de vie et des coûts de la prise en charge.

La majorité des scores de qualité de vie étaient comparables dans les deux groupes lors du suivi. À 3 ans, 74,2 % des sujets du groupe SLT n'avaient pas besoin de traitement médical pour atteindre une PIO cible définie par une baisse initiale de 20 ou 30 % en fonction de la sévérité, et ajustée en fonction d'une éventuelle progression lors du suivi. Lors des visites de suivi, les sujets du groupe SLT avaient une PIO inférieure ou égale à la PIO cible à 93,0 % des visites *versus* 91,3 % pour les sujets du groupe traitement médical. 11 sujets ont nécessité la réalisation d'une chirurgie filtrante dans le groupe traitement médical, contre aucun sujet dans le groupe SLT. L'analyse du ratio

coût/efficacité était également en faveur de la trabéculoplastie initiale.

Les résultats après 6 ans de suivi ont été très récemment publiés [10]. 524 sujets ont été suivis pendant une période d'au moins 6 ans (82,8 % des sujets inclus). 94,2 % des sujets traités par SLT avaient une PIO inférieure à la PIO cible à 6 ans *versus* 94,7 % des sujets du groupe traitement médical. La proportion de sujets hypertones développant un glaucome pendant la période de suivi de 6 ans était significativement plus faible dans le groupe SLT que dans le groupe traitement médical (19,6 % *versus* 26,8 %). 69,8 % des sujets du groupe SLT n'avaient pas besoin de traitement médical pour atteindre la PIO cible à 6 ans. Une trabéculéctomie a été réalisée pour 32 yeux du groupe traitement médical *versus* 13 yeux du groupe SLT (**fig. 7**).

Cette étude montre donc que la trabéculoplastie sélective peut être systématiquement proposée lors de la prise en charge initiale d'une hypertonie ou d'un glaucome à angle ouvert jamais traité par des collyres. Elle peut être répétée lorsque la baisse pressionnelle n'est pas suffisante. L'effet est durable et comparable, voire pour certains critères d'efficacité supérieur à celui d'un traitement médical initial.

BIBLIOGRAPHIE

1. TING DSW, PASQUALE LR, PENG L *et al*. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*, 2019;103:167-175.
2. SON J, SHIN JY, KIM HD *et al*. Development and Validation of Deep Learning Models for Screening Multiple Abnormal Findings in Retinal Fundus Images. *Ophthalmology*, 2020;127:85-94.

Un traitement laser pour chaque stade du GLAUCOME

01.
Thérapie Laser SLT

03.
Thérapie laser THERMOCYCLO

02.
Thérapie laser SUBCYCLO

GLASS®
Glaucoma Laser Assisted SolutionS

Tango®Neo

Optimis Fusion®

Vitra 810®

QUANTEL MEDICAL & ELLEX
— marques du groupe —

LUMIBIRD®
MEDICAL

Les lasers OPTIMIS FUSION et VITRA 810 sont des lasers pour applications ophtalmologiques et sont des dispositifs médicaux de classe IIb fabriqués par QUANTEL MEDICAL dont l'évaluation de conformité a été réalisée par l'organisme LNE/G-MED, CE 0459. Le laser TANGO NEO est un laser pour applications ophtalmologiques et est un dispositif médical de classe IIb fabriqué par ELLEX dont l'évaluation de conformité a été réalisée par l'organisme Therapeutic Goods Administration, CE 0805. Ils sont destinés aux professionnels de santé dans le cadre du traitement de certaines affections oculaires. Lire attentivement la notice d'utilisation. Pour le bon usage de ces produits, il est recommandé de suivre les indications et contre-indications détaillées dans la notice d'utilisation des produits. Document publicitaire à destination des professionnels de santé.
Date de réalisation : MARS 2021 - 21/03/QUANTELMED/PM/001

I L'Année ophtalmologique

3. KAZEMIAN P, LAVIERI MS, VAN OYEN MP *et al.* Personalized Prediction of Glaucoma Progression Under Different Target Intraocular Pressure Levels Using Filtered Forecasting Methods. *Ophthalmology*, 2018;125:569-577.
4. FU H, BASKARAN M, XU Y *et al.* A Deep Learning System for Automated Angle-Closure Detection in Anterior Segment Optical Coherence Tomography Images. *Am J Ophthalmol*, 2019;203:37-45.
5. ERRAS A, SHAHRVINI B, WEINREB RN *et al.* Review of glaucoma medication adherence monitoring in the digital health era. *Br J Ophthalmol*, 2023;107:153-159.
6. HE M, JIANG Y, HUANG S *et al.* Laser peripheral iridotomy for the prevention of angle closure: a single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2019;393:1609-1618.
7. BASKARAN M, KUMAR RS, FRIEDMAN DS *et al.* The Singapore Asymptomatic Narrow Angles Laser Iridotomy Study: Five-Year Results of a Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology*, 2022;129:147-158.
8. GAZZARD G, KONSTANTAKOPOULOU E, GARWAY-HEATH D *et al.*; LiGHT Trial Study Group. Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension (LiGHT) trial. A multicentre, randomised controlled trial: design and methodology. *Br J Ophthalmol*, 2018;102:593-598.
9. GARG A, VICKERSTAFF V, NATHWANI N *et al.*; Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension Trial Study Group. Primary Selective Laser Trabeculoplasty for Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: Clinical Outcomes, Predictors of Success, and Safety from the Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension Trial. *Ophthalmology*, 2019;126:1238-1248.
10. GAZZARD G, KONSTANTAKOPOULOU E, GARWAY-HEATH D *et al.*; LiGHT Trial Study Group. Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension (LiGHT) Trial: Six-Year Results of Primary Selective Laser Trabeculoplasty *versus* Eye Drops for the Treatment of Glaucoma and Ocular Hypertension. *Ophthalmology*, 2023;130:139-151.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consultant des laboratoires Allergan-AbbVie, Eye Tech Care, Glaukos, Horus, Santen et Théa.

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans la DMLA ?



T. DESMETTRE

Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.

De nombreuses choses se mettent place pour l'atrophie géographique (AG) avec des inhibiteurs du complément et pour les formes néovasculaires de la maladie avec un inhibiteur de l'angiopoïétine 2 et du VEGF. Pourtant, début 2023, ces nouveaux médicaments ne sont pas encore disponibles en France. Les résultats des études, l'agrément de la Food and Drug Administration (FDA) pour un inhibiteur du complément en février, incitent quand même à penser que le paysage thérapeutique sera modifié de façon importante au cours de cette année.

État des lieux

On définit habituellement la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) comme "une atteinte maculaire tardive multifactorielle, apparaissant sur un terrain génétiquement prédéterminé, dont l'expression clinique est fonction de facteurs additionnels et environnemen-

taux" [1]. Depuis une dizaine d'années, l'aspect génétique de la maladie est progressivement apparu comme un élément majeur : on considère que l'héritabilité de la DMLA est d'environ deux tiers, bien plus que pour d'autres maladies systémiques comme le diabète ou les pathologies cardiovasculaires ou oculaires comme le glaucome et la myopie. Cet aspect génétique est rendu complexe par le nombre de variants impliqués dans la pathogénie de la DMLA et la majeure partie de ces variants affecte des protéines du complément. Certains auteurs vont même jusqu'à considérer que la DMLA est une maladie systémique caractérisée par une activation dysfonctionnelle du complément dont les lésions oculaires ne sont qu'une expression locale [2].

Un traitement de fond de la DMLA viserait logiquement à moduler le système du complément dès les stades précoces de la maladie [3]. Les migrations pigmentaires puis les altérations pigmentaires viennent constituer plus ou moins rapidement des plages d'atrophie géographique observées chez la majorité des patients. Ces plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP) et de la neurorétine en regard épargnent opportunément la zone centrale, le plus souvent pendant de longues années, et l'intérêt des inhibiteurs du complément sera de limiter ou retarder l'extension des plages d'atrophie géographique à la zone centrale [4].

Les formes néovasculaires s'intriquent le plus souvent dans le contexte des altérations de l'épithélium pigmentaire et leur pathogénie est à présent un peu mieux comprise. Le rôle de l'angiopoïétine 2 dans l'angiogenèse fait l'intérêt du fari-

cimab, qui sera probablement disponible en France à l'automne.

DMLA et COVID-19 : risque d'infection et pronostic

L'âge, l'obésité, l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires et les pathologies respiratoires ont été repérés dès 2019 comme des facteurs de risque d'une forme grave de COVID-19. Par ailleurs, deux études avaient montré qu'indépendamment de l'âge des patients, les formes exsudatives de la DMLA pourraient, elles aussi, constituer un facteur de risque d'infection par la COVID ou même de forme grave de la maladie [5, 6].

Pour tenter d'expliquer cette association, les auteurs d'une étude américaine ont recherché les éléments génétiques communs entre la DMLA et la COVID-19 (probabilité d'infection, gravité de la maladie, notion d'hospitalisation) [7]. Ils montrent le rôle d'un pléomorphisme du gène du *PDGFB* (*Platelet Derived Growth Factor Subunit B*) dans cette association. Les mécanismes de l'association entre les deux pathologies sont complexes et pourraient être expliqués par une hyperexpression du gène du *PDGF* lorsqu'il comporte un variant nommé rs130651. Dans les formes exsudatives de DMLA, l'expression du *PDGF* est augmentée, corrélée avec l'expression du VEGF. Le *PDGF* est impliqué dans le recrutement des péricytes qui participent à la maturation des néovaisseaux maculaires (NMV). Au cours de la COVID-19, des auteurs ont montré que l'expression du *PDGF-BB* était augmentée et qu'elle était corrélée à la charge virale et à la sévérité de l'infection pulmonaire. Enfin, dans les

L'Année ophtalmologique

deux pathologies, on observe une inflammation chronique avec un défaut de modulation du système du complément.

On retiendra que les patients atteints de DMLA ont une augmentation modeste mais significative du risque d'infection par la COVID-19 et de forme sévère de la maladie. Un variant du gène du *PDGFB* qui provoquerait son hyperexpression semble expliquer ce phénomène.

Stades précoces de la maladie, les pseudo-drusen réticulés

Repérer des lésions élémentaires et établir un pronostic évolutif basé sur ces lésions est l'un des éléments essentiels de notre activité médicale. Concernant la DMLA, cette démarche permet d'informer et de rassurer les patients aux stades les plus débutants de la maladie. Pour d'autres patients, établir un pronostic permet de guider les modalités de l'auto-surveillance, le rythme de surveillance en imagerie ou de conseiller des traitements préventifs (nutrition, compléments micronutritionnels) sur des bases établies. Le compromis entre la précision du pronostic et la facilité à l'établir conditionne l'adhésion du médecin et du patient aux schémas de surveillance et de traitement personnalisés.

L'échelle de gravité des stades précoces de la DMLA établie par Ferris en 2005 (échelle AREDS simplifiée [8]) reste un bon compromis entre la facilité d'utilisation (recherche de drusen séreux et de migrations pigmentaires en biomicroscopie ou sur des clichés sans préparation) et la précision (définition de stades associés à un risque évolutif de 3 %, 12 %, 25 %, 50 % à 5 ans). Pourtant, les progrès de l'imagerie depuis le début des années 2000 ont permis d'améliorer la détection d'un autre type de drusen, les pseudo-drusen réticulés (*subretinal drusenoid deposits*) régulièrement associés à l'atrophie géographique [9] et aux néovaisseaux maculaires de type 2 et de type 3 [10].

Le rapport 30 de l'étude AREDS 2 publié fin 2022 [11] montre que les pseudo-drusen réticulés sont associés à un risque plus élevé d'atrophie géographique que de néovascularisation. Dans cette étude, le risque associé aux pseudo-drusen différait selon les niveaux de l'échelle de gravité de la DMLA. Comme l'ont déjà proposé d'autres auteurs, la présence de pseudo-drusen réticulés devrait être incluse dans les systèmes de classification de la DMLA pour affiner l'évaluation du risque évolutif des patients.

Atrophie géographique

L'atrophie géographique touche près de 200 millions de personnes dans le monde avec une intrication plus ou

moins importante avec l'émergence d'une néovascularisation. En février dernier, la FDA a accordé un agrément pour un inhibiteur du complément commercialisé par Apellis Pharmaceuticals [12]. Les modulateurs du complément apparaissent donc comme une piste raisonnablement envisageable pour ralentir l'extension des plages d'atrophie (fig. 1).

L'inhibition du complément à des fins thérapeutiques s'est révélée difficile à démontrer, probablement parce qu'il s'agit d'un "système" comportant une trentaine de protéines soit plasmatiques, soit associées aux membranes cellulaires. Par comparaison, l'utilisation des anti-VEGF a pu constituer un succès thérapeutique "rapide" pour les complications néovasculaires de la maladie parce que ces molécules ont une cible unique.

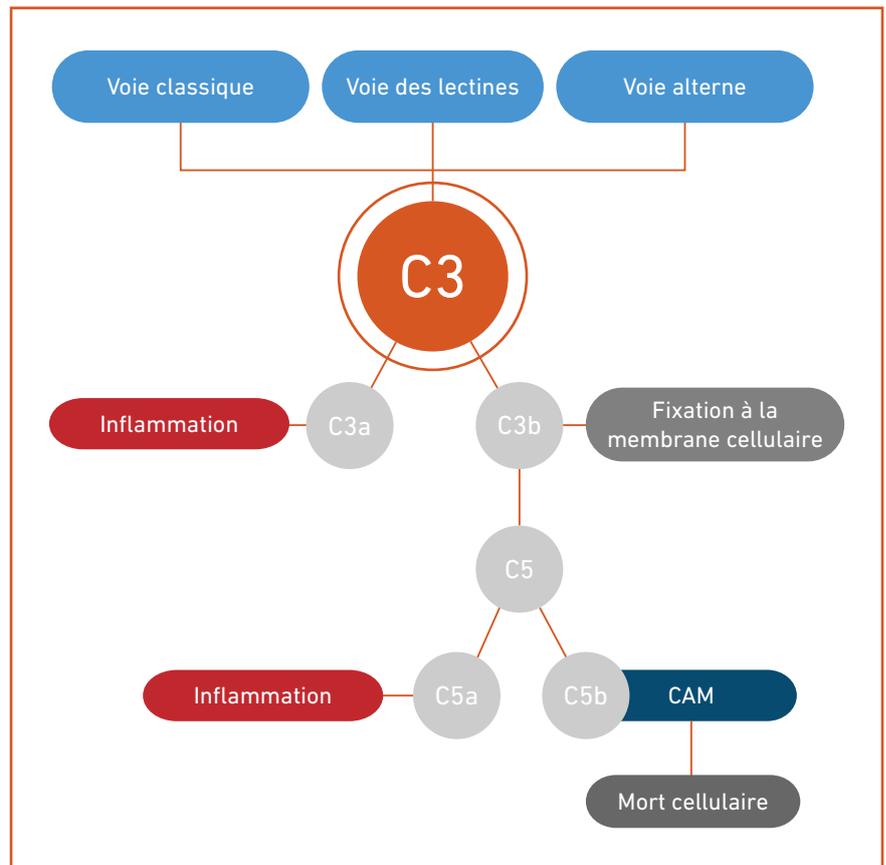


Fig. 1 : Voie effectrice commune du complément. Les voies classique, des lectines et alterne aboutissent à l'activation du C3 dont le clivage conduit à l'assemblage du complexe d'attaque membranaire (CAM) et au recrutement des leucocytes.

2^e édition

BAUSCH + LOMB™

Vision
surface



Au cas par cas

La plateforme d'échanges cliniques en Surface Oculaire

Après une première étape de recueil de cas cliniques, nous vous invitons à retrouver les **5 cas retenus** par le **Groupe Surface Oculaire** et à participer à la discussion autour de ces 5 cas en vous inscrivant à la **2^e Webconférence Vision Surface**.

1^{re} Webconférence
Vision Surface

le 20 juin 2023
de 20h30 à 22h00

Interaction
en DIRECT

Avec les auteurs
et les experts du groupe
Surface Oculaire



Groupe Surface oculaire :

Pr Christophe Baudouin,
Pr Dominique Brémond-Gignac,
Pr Frédéric Chiambaretta,
Dr Serge Doan,
Pr Marc Labetoulle,
Pr Bruno Mortemousque,
Pr Pierre-Jean Pisella,
Dr Antoine Rousseau

EN PARTENARIAT AVEC

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

www.visionsurface.com

Inscription obligatoire. Site réservé aux professionnels de santé.



I L'Année ophtalmologique

Deux essais cliniques randomisés récents ciblant le C3 (pegcetacoplan) [13] ou le C5 (avacincaptad pegol) [14] ont montré que l'inhibition du complément était associée à une réduction de la croissance des plages d'atrophie. Après l'agrément FDA pour le pegcetacoplan en février 2023, les cours de l'action d'Apellis ont grimpé de 20 % et la compagnie a annoncé à Reuters un prix de l'ordre de 2 000 \$ par flacon [12]. Ces molécules feront donc probablement l'actualité dans les prochains mois.

En attendant un agrément européen et la mise à disposition des inhibiteurs du complément, deux autres études concernant l'atrophie géographique peuvent être rapportées ici, l'une montrant les bénéfices du régime méditerranéen, l'autre probablement plus anecdotique montrant l'intérêt éventuel d'un antidépresseur.

1. Régime méditerranéen et atrophie géographique

De nombreux participants de l'étude AREDS 2 avaient des plages d'atrophie géographique sur un œil lors de l'inclusion et d'autres participants ont développé une atrophie géographique sur un œil ou sur les deux au cours du suivi de l'étude [15]. L'influence du régime alimentaire sur la progression des plages d'atrophie n'avait jusqu'ici pas été évaluée dans cette étude. Le rapport 29 de l'étude AREDS 2 publié en 2022 montre l'intérêt du régime méditerranéen pour ralentir l'évolution de l'atrophie géographique [16]. Les auteurs montrent que, chez les participants ayant un régime alimentaire méditerranéen strict, la progression des plages d'atrophie extrafovéales était plus lente, avec un gain de 15 % entre les tertiles 1 et 3 sur la durée du suivi. Les taux de progression en fonction de certains aliments indiquent que la progression des plages d'atrophie était plus lente chez les participants dont l'apport en fruits entiers était plus élevé, l'apport en viande rouge plus faible, la consommation d'alcool modérée et le

rapport en graisses mono-insaturées/graisses saturées plus élevé.

Les auteurs concluent que le régime méditerranéen est associé à un ralentissement modéré de l'évolution de l'atrophie géographique. Même si la différence de progression de la maladie entre les différents tertiles de l'étude apparaît relativement modeste, le rythme habituellement lent de l'évolution de la maladie, sur plusieurs années ou dizaines d'années, peut indiquer qu'un ralentissement modeste de l'évolution permet de retarder l'atteinte de la zone centrale et donc la perte d'acuité visuelle.

Ces résultats peuvent être rapprochés de ceux des inhibiteurs du complément [4] qui peuvent aussi être relativisés, avec ralentissement de la progression des plages d'atrophie d'environ 17 % dans les résultats regroupés des deux essais de phase III du pegcetacoplan et de 27 % dans l'essai de phase II/III de l'avacincaptad pegol [14, 17]. Les inhibiteurs du complément nécessitent généralement une injection intravitréenne (IVT) mensuelle et peuvent comporter un risque accru d'évolution vers une néovascularisation [4]. Par opposition, le régime méditerranéen semble associé à une diminution du risque de progression vers la DMLA néovasculaire [18] et comporte de multiples intérêts tant pour la santé oculaire que systémique.

2. Antidépresseur et atrophie géographique

Dans l'atrophie géographique, la perte de vision est associée à des lésions de l'EP et des macrophages. La mort des cellules de l'EP est due en partie à l'accumulation d'un composant, l'ARN Alu, qui est un transcrit non codant d'un rétrotransposon humain [19]. Les rétrotransposons correspondent à des séquences d'ADN endogènes capables de se déplacer et surtout de se multiplier dans le génome de l'hôte, donnant naissance à des séquences répétées dispersées ; l'ARN des rétrotransposons peut

être rétrotranscrit en ADN. Cet ARN Alu est cytotoxique et active le NLRP3-ASC (*nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat receptor, and pyrin domain-containing protein 3*). L'activation de cet inflammasome se produit tant dans les cellules de l'EP que dans les macrophages et entraîne la mort des cellules rétinienne.

Une étude publiée en octobre 2021 avait montré que la fluoxétine (vendue en France sous la dénomination de Prozac), un médicament ayant une AMM pour le traitement de la dépression, inhibe l'activation de l'inflammasome NLRP3-ASC, et la libération de cytokines inflammatoires dans les cellules de l'EP et les macrophages [20]. Les auteurs montraient également que, chez la souris, la fluoxétine administrée en intravitréen, contrairement à plusieurs autres antidépresseurs, réduit la dégénérescence de l'EP déclenchée par l'ARN Alu. Enfin, en analysant deux bases de données d'assurance maladie comprenant plus de 100 millions d'Américains, les auteurs remarquaient une réduction du risque de développer une atrophie géographique chez les patients souffrant de dépression et traités par la fluoxétine.

Ces éléments pourraient faire considérer la fluoxétine comme un candidat potentiel pour le traitement de l'atrophie géographique avec une protection de l'épithélium pigmentaire et une diminution de l'inflammation. En revanche, depuis la publication de cette étude en octobre 2021, aucun autre article n'a été publié sur ce sujet.

Formes néovasculaires et angiogénèse

La majorité des ophtalmologistes a découvert l'angiogénèse au milieu des années 2000 avec l'avènement du bévacizumab et du ranibizumab. Le système du VEGF et de ses récepteurs a fait l'objet d'une communication importante dans notre spécialité.

Le système de l'angiopoïétine (Ang) et de ses récepteurs (Tie) constitue un deuxième système d'activation des récepteurs tyrosine kinase spécifique des tissus vasculaires (fig. 2). La signalisa-

tion Ang-Tie est essentielle pendant l'assemblage et la maturation des vaisseaux embryonnaires, et fonctionne comme un régulateur clé de l'homéostasie vasculaire adulte [21].

néovascularisation, de la perméabilité et de l'inflammation qui, lorsqu'ils sont surexprimés, contribuent à l'émergence des néovaisseaux maculaires et à leur progression [22].

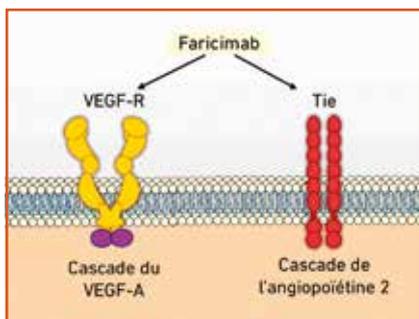


Fig. 2 : Schéma d'action du faricimab sur l'endothélium vasculaire avec une double inhibition du VEGF et de l'angiopoïétine 2.

La figure 3 permet de juxtaposer les propriétés du VEGF et celles de l'angiopoïétine 2. La figure 4 détaille le mode d'action de l'angiopoïétine 2 sur les vaisseaux. L'hyperexpression de l'angiopoïétine 2 par les plaquettes affaiblit les jonctions serrées de l'endothélium et désolidarise les péricytes. La liaison de l'Ang-2 au Tie2 entraîne une augmentation de l'expression du récepteur au VEGF (VEGFR-2), ce qui majore les effets du VEGF. L'Ang-2 et le VEGF apparaissent comme deux modulateurs de la

Vers une plus grande spécificité des traitements

Au milieu des années 2000, l'efficacité nouvelle et quasi absolue des anti-VEGF a pu inciter à oublier l'intérêt d'un diagnostic précis des différents stades de la DMLA : à quoi bon repérer des formes particulières si la prise en charge est la même pour tous les néovaisseaux ? Pourtant, plusieurs études ont par la suite montré des différences de réponse aux anti-VEGF suivant le type de néovaisseaux, des différences concernant le pronostic visuel ou le risque de progression de la composante atrophique. Ces notions ont incité à revenir vers une précision du diagnostic initial comme du contrôle de la réponse au traitement avec éventuellement remise en question du diagnostic initial.

Ainsi, les néovaisseaux de type 1 ont un pronostic visuel globalement meilleur que les autres sous-types de néovaisseaux même s'ils nécessitent davantage d'IVT d'anti-VEGF (environ 9 par an en *treat & extend*) [23]. Ils sont associés à un risque de développer une atrophie géographique 6,7 fois inférieure à celui des autres sous-types [24]. Les néovaisseaux de type 2 sont associés à un risque de cicatrice fibrotique plus important que les autres sous-types de NVM, ce qui peut limiter le pronostic visuel [25] ; leur réponse est habituellement rapide aux anti-VEGF et ils nécessitent en règle générale moins d'IVT que les autres sous-types de néovaisseaux [26]. Les néovaisseaux de type 3 sont associés à un risque de développer une atrophie géographique plus important et à un risque de bilatéralisation important. L'atteinte du "second œil" est de 38 % à 3 ans (contre 11 % dans les types 1 et 6 % dans les types 2) mais leur pronos-

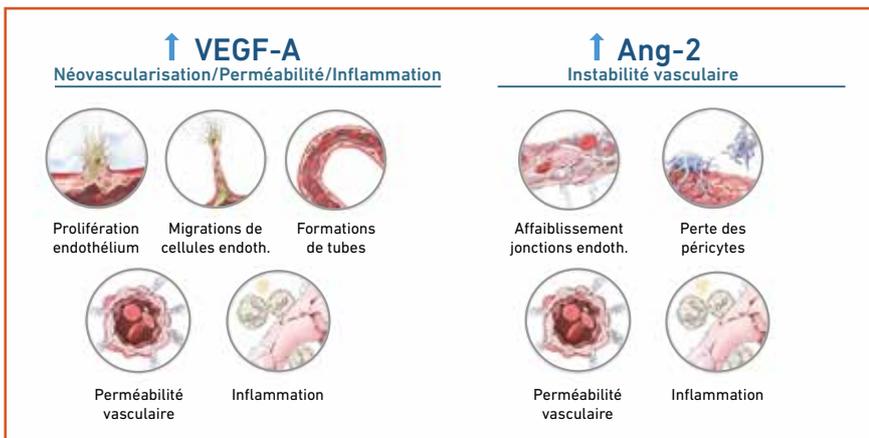


Fig. 3 : Propriétés compartées du VEGF-A et de l'angiopoïétine 2 (d'après The Angiogenesis Foundation [22]).

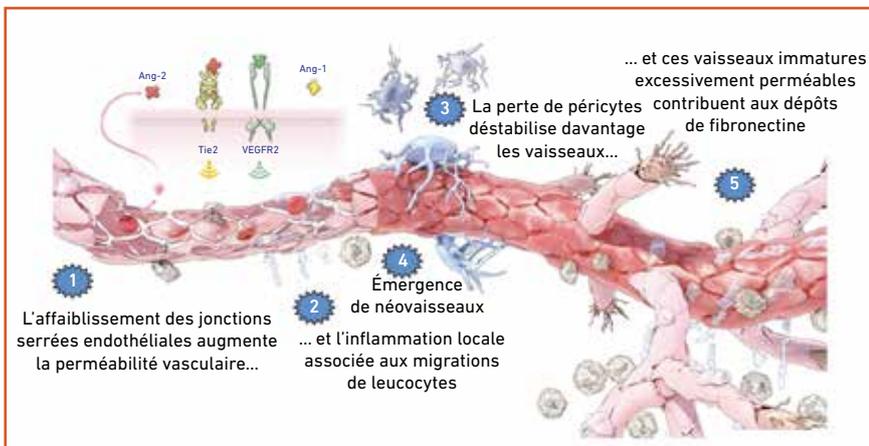


Fig. 4 : Étapes de l'angiogenèse illustrant les propriétés de l'angiopoïétine 2 (d'après The Angiogenesis Foundation [22]).

L'Année ophtalmologique

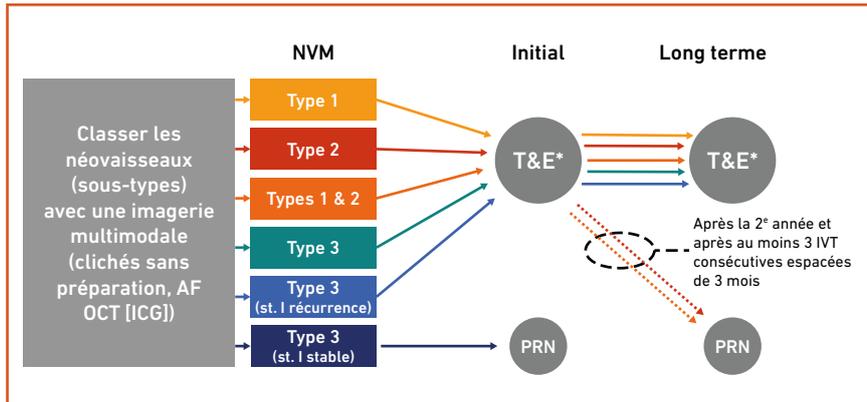


Fig. 5 : Prise en charge raisonnée et spécifique des formes néovasculaires de la DMLA (d'après [27]). AF : angiographie à la fluorescéine ; ICG : angiographie au vert d'indocyanine ; NVM : néovaisseaux maculaires ; T & E : treat & extend ; PRN : pro re nata.

tic visuel à court terme est relativement favorable.

Un article de consensus de plusieurs équipes publié en 2022 montre tout l'intérêt d'un diagnostic précis pour une prise en charge spécifique (fig. 5) [27].

Conclusion

On conçoit tout l'intérêt de la compréhension de la pathogénie des stades précoces de la DMLA pour mieux favoriser la prévention des formes tardives, en particulier l'atrophie géographique qui représente vraisemblablement le fond de la maladie. Pour les formes avec néovascularisation, l'individualisation des différents sous-types peut aider à établir un pronostic souvent demandé par les patients. Ce diagnostic plus précis peut aussi permettre une prise en charge plus spécifique. Le diagnostic des formes précoces comme des formes avec néovascularisation repose sur une imagerie multimodale de plus en plus complexe. À l'avenir, l'intelligence artificielle pourrait être un outil utile pour un phénotypage précis de nos images.

BIBLIOGRAPHIE

1. SOUBRANE G, COSCAS G, SOUÏED EH. Les dégénérescences maculaires liées à l'âge. Paris: Elsevier Masson; 2007.

2. SCHOLL HP, CHARBEL ISSA P, WALIER M *et al.* Systemic complement activation in age-related macular degeneration. *PLoS One*, 2008;3:e2593.

3. NITTALA MG, METLAPALLY R, IP M *et al.* Association of Pegcetacoplan With Progression of Incomplete Retinal Pigment Epithelium and Outer Retinal Atrophy in Age-Related Macular Degeneration: A Post Hoc Analysis of the FILLY Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*, 2022;140:243-249.

4. KEENAN TDL. Local Complement Inhibition for Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration: Prospects, Challenges, and Unanswered Questions. *Ophthalmol Sci*, 2021;1:100057.

5. RAMLALL V, THANGARAJ PM, MEYDAN C *et al.* Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*, 2020;26:1609-1615.

6. YANG JM, MOON SY, LEE JY *et al.* COVID-19 Morbidity and Severity in Patients With Age-Related Macular Degeneration: A Korean Nationwide Cohort Study. *Am J Ophthalmol*, 2022; 239:159-169.

7. CHUNG J, VIG V, SUN X *et al.* Genome-Wide Pleiotropy Study Identifies Association of PDGFB with Age-Related Macular Degeneration and COVID-19 Infection Outcomes. *J Clin Med*, 2022;12:109.

8. FERRIS FL, DAVIS MD, CLEMONS TE *et al.* A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*, 2005; 123:1570-1574.

9. DOMALPALLY A, AGRON E, PAK JW *et al.* Prevalence, Risk, and Genetic Association of Reticular Pseudodrusen

in Age-related Macular Degeneration: Age-Related Eye Disease Study 2 Report 21. *Ophthalmology*, 2019;126: 1659-1666.

10. MUTH DR, TORO MD, BAJKA A *et al.* Correlation between Macular Neovascularization (MNV) Type and Druse Type in Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) Based on the CONAN Classification. *Biomedicine*, 2022;10:2370.

11. AGRON E, DOMALPALLY A, CUKRAS CA *et al.* Reticular Pseudodrusen: The Third Macular Risk Feature for Progression to Late Age-Related Macular Degeneration: Age-Related Eye Disease Study 2 Report 30. *Ophthalmology*, 2022;129:1107-1119.

12. Accord d'un agrément FDA en février 2023 pour Syfore, un inhibiteur du complément pour le traitement de l'Atrophie Géographique. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/apellis-pharmas-eye-disorder-drug-gets-fda-approval-2023-02-17/>. Accédé en février 2023.

13. LIAO DS, GROSSI FV, EL MEHDI D *et al.* Complement C3 Inhibitor Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Phase 2 Trial. *Ophthalmology*, 2020;127:186-195.

14. JAFFE GJ, WESTBY K, CSAKY KG *et al.* C5 Inhibitor Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Pivotal Phase 2/3 Trial. *Ophthalmology*, 2021;128:576-586.

15. KEENAN TD, AGRON E, DOMALPALLY A *et al.* Progression of Geographic Atrophy in Age-related Macular Degeneration: AREDS2 Report Number 16. *Ophthalmology*, 2018;125: 1913-1928.

16. AGRON E, MARES J, CHEW EY *et al.* Adherence to a Mediterranean Diet and Geographic Atrophy Enlargement Rate: Age-Related Eye Disease Study 2 Report 29. *Ophthalmol Retina*, 2022;6: 762-770.

17. Apellis. Apellis announces top-line results from Phase 3 DERBY and OAKS studies in geographic atrophy (GA) and plans to submit NDA to FDA in the first half of 2022. <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/09/09/2294782/0/en/Apellis-Announces-Top-Line-Results-from-Phase-3-DERBY-and-OAKS-Studies-in-Geographic-Atrophy-GA-and-Plans-to-Submit-NDA-to-FDA-in->



XVI^e journée annuelle du CFSR

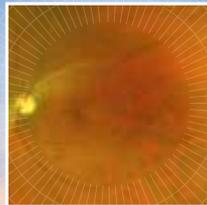
Samedi 6 mai 2023

Palais des Congrès, Paris

« AMELIORER NOS PRATIQUES »

Inscription sur www.cfsr-retine.com

L'accès à la réunion annuelle du CSFR est libre et gratuit mais
l'inscription est obligatoire.



Adhérez au CFSR !

Votre adhésion vous permettra :

- d'avoir accès au déjeuner du CFSR le samedi 6 mai 2023
- de visualiser les conférences des sessions sur le site web du CFSR
- de recevoir les actualités du Club

Vous avez la possibilité d'adhérer pour une année ou pour trois ans directement sur le site internet du CFSR.

Pour tout besoin d'informations complémentaires, n'hésitez pas à contacter :

adhesion-cfsr@europa-organisation.com

I L'Année ophtalmologique

- the-First-Half-of-2022.html. Accédé en Février 2023.
18. KEENAN TD, AGRON E, MARES J *et al.* Adherence to the Mediterranean Diet and Progression to Late Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Studies 1 and 2. *Ophthalmology*, 2020;127:1515-1528.
 19. KANEKO H, DRIDI S, TARALLO V *et al.* DICER1 deficit induces Alu RNA toxicity in age-related macular degeneration. *Nature*, 2011;471:325-330.
 20. AMBATI M, APICELLA I, WANG SB *et al.* Identification of fluoxetine as a direct NLRP3 inhibitor to treat atrophic macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021;118:e2102975118.
 21. AUGUSTIN HG, KOH GY, THURSTON G *et al.* Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009;10:165-177.
 22. Angiopoietin-2. Angiogenesis Foundation. <https://www.scienceofang2.org>
 23. CHAE B, JUNG JJ, MREJEN S *et al.* Baseline Predictors for Good Versus Poor Visual Outcomes in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration With Intravitreal Anti-VEGF Therapy. *Invest Ophthalmol Visual Sci*, 2015;56:5040-5047.
 24. XU L, MREJEN S, JUNG JJ *et al.* Geographic atrophy in patients receiving anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2015;35:176-186.
 25. COHEN SY, OUBRAHAM H, UZZAN J *et al.* Causes of unsuccessful ranibizumab treatment in exudative age-related macular degeneration in clinical settings. *Retina*, 2012;32:1480-1485.
 26. INVERNIZZI A, NGUYEN V, TEO K *et al.* Five-Year Real-World Outcomes of Occult and Classic Choroidal Neovascularization: Data From the Fight Retinal Blindness! Project. *Am J Ophthalmol*, 2019;204:105-112.
 27. MATHIS T, HOLZ FG, SIVAPRASAD S *et al.* Characterisation of macular neovascularisation subtypes in age-related macular degeneration to optimise treatment outcomes. *Eye*, 2022.

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

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans les pathologies cornéennes ?



P. FOURNIÉ

Service d'Ophtalmologie, CHU de TOULOUSE.

Difficile sur l'année écoulée d'être passé à côté de la "greffe de cornée de porc". L'article de Rafat *et al.* [1], publié en *open access* dans *Nature Biotechnology*, a dépassé un simple lectorat d'ophtalmologistes. Il s'est hissé au 2^e rang des articles les plus lus de cette revue et au 212^e rang sur plus de 430 000 articles, toutes revues confondues, sur la même période. Rafat *et al.* [1] rapportent un nouveau type de cornée biosynthétique.

Médecine régénérative cornéenne par bio-ingénierie

Ce terme de bio-ingénierie englobe l'étude des biosynthèses appliquée à la cornée dans notre cas, ainsi que la mise en œuvre des connaissances biologiques pour les processus industriels. L'approche de la médecine régénérative cornéenne englobe schématiquement trois stratégies (*fig. 1*) [2]:

– apport de cellules ou facteurs de croissance (1). Cela inclut notamment

l'utilisation de Rho-kinase pour la cicatrisation endothéliale ou de cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse;

– support à base de matrice hydrogel (2) ou pas (3). Les hydrogels sont des systèmes réticulés, à haute teneur en eau, naturels ou synthétiques superabsorbants. Ils peuvent retenir des cellules humaines et constituer un réseau tridimensionnel en vue de la réparation des tissus.

1. Tissu cornéen biosynthétique à base de collagène de porc [1]

La cornée biosynthétique BPCDX (*bioengineered porcine construct, double crosslinked*) est un tissu cornéen acellulaire biosynthétisé à partir de collagène dermique de porc de type 1, qui est le collagène constitutif le plus représenté dans la cornée [1]. Ce composant est déjà utilisé pour des implants de drainage de glaucome. Dans cette forme de cornée

biosynthétique, il est disponible en deux épaisseurs (280 ou 440 μm) et a subi un double *cross-linking*, chimique et photo-induit, pour augmenter ses propriétés biomécaniques, même si le module de Young est inférieur de moitié par rapport à celui d'une cornée humaine normale. Les auteurs rapportent différents tests *in vitro* de sécurité, de stérilité, de stabilité, de compatibilité microstructurale avec une matrice collagénique stromale cornéenne, et de transparence en raison d'une organisation régulière des fibres de collagène (*fig. 2*) [1].

Ces propriétés de biocompatibilité, de stabilité et de transparence ont été validées chez l'animal: le rat en implantation sous-cutanée et le porc en implantation intra-cornéenne [1]. Les auteurs rapportent les résultats à 2 ans des 20 premières implantations humaines: 12 patients en Iran et 8 patients en Inde. Tous étaient porteurs de kératocône sévère, en état de "cécité légal":

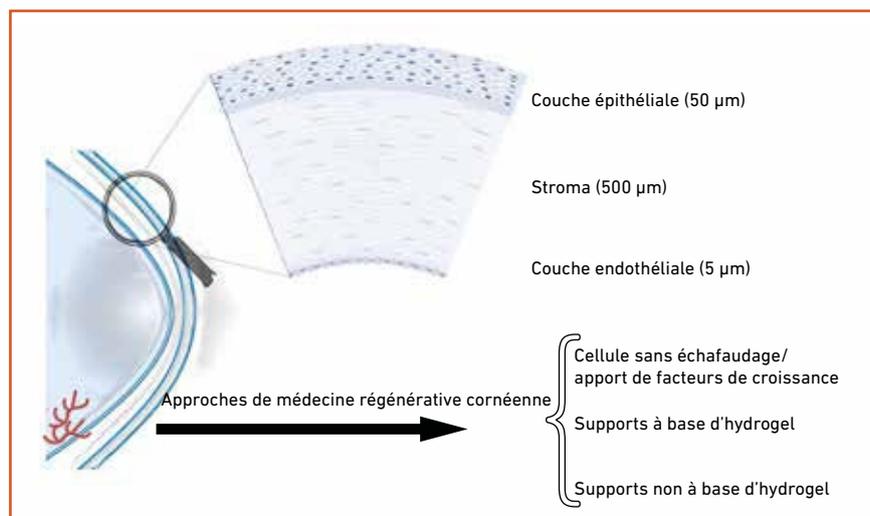


Fig. 1 : Structure de la cornée et approches de la médecine régénérative cornéenne (d'après [2]).

L'Année ophtalmologique

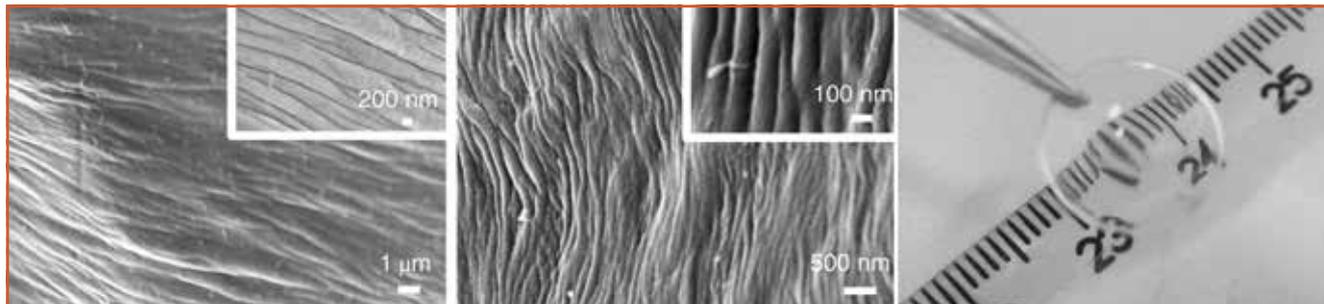


Fig. 2 : Alignement ultrastructural régulier des fibres de collagène en microscopie électronique. Transparence du greffon biosynthétique (d'après [1]).

– moyenne du Kmax : $69,1 \pm 9,0$ D (cohorte iranienne) et $62,7 \pm 7,5$ D (cohorte indienne);
 – moyenne de la pachymétrie au point le plus fin : 405 ± 69 µm (cohorte iranienne) et 378 ± 15 µm (cohorte indienne).

Tous les patients étaient rapportés intolérants aux lentilles de contact et récusés pour une “greffe de cornée conventionnelle” en raison de l’indisponibilité en greffons cornéens humains. L’acuité visuelle préopératoire était dans tous les cas inférieure à $1/20^e$. Le greffon biosynthétique était inséré dans une poche stromale disséquée au laser femtoseconde à travers une incision de 2 à 4 mm de long, non suturée (fig. 3) [1].

Les auteurs rapportent à 2 ans un aplatissement cornéen : Kmax $58,8 \pm 4,0$ D (cohorte iranienne) et $48,8 \pm 1,3$ D (cohorte indienne). La pachymétrie était à 683 ± 88 µm (cohorte iranienne) et à 587 ± 18 µm (cohorte indienne). Tous les patients sont devenus tolérants aux lentilles de contact avec une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée lunettes à $4/10^e$ dans la série iranienne et lentilles à $8/10^e$ dans la série indienne. Les greffons biosynthétiques étaient rapportés comme clairs à 2 ans (fig. 4) [1] sans inflammation ni rejet.

Ces premiers résultats apparaissent encourageants et ont provoqué un intérêt médiatique en raison du nombre rapporté

de cécités cornéennes, de la pénurie en greffons cornéens humains et de la disponibilité quasiment illimitée de collagène d’origine porcine. Si l’utilisation de xéno greffes a été historiquement abandonnée en raison de rejet systématique, le génie biologique apporte un regard nouveau sur l’utilisation de molécules animales. Ces résultats sont cependant à confirmer sur de plus grandes séries, à plus long terme et par d’autres équipes, avant d’espérer une application clinique.

2. Cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches dérivées du tissu adipeux sont un sous-type de cellules souches mésenchymateuses qui présentent l’avantage important d’être facilement obtenues (de manière autologue) par des procédures peu invasives (par liposuction), de produire un grand nombre de cellules souches multipotentes ayant le potentiel de se différencier en plusieurs lignées cellulaires, de présenter des propriétés immunomodulatrices et de favoriser la régénération des tissus par une action paracrine grâce à la sécrétion de vésicules extracellulaires contenant des facteurs trophiques. Ce sécrétome est actuellement étudié en tant que source potentielle pour une thérapie régénératrice sans cellules pour les tissus humains, ce qui réduirait considérablement les coûts, les risques et les réglementations légales, permettant une application plus large en pratique clinique.

Les possibles domaines d’application dans les atteintes de surface épithéliale, avec des études cliniques en

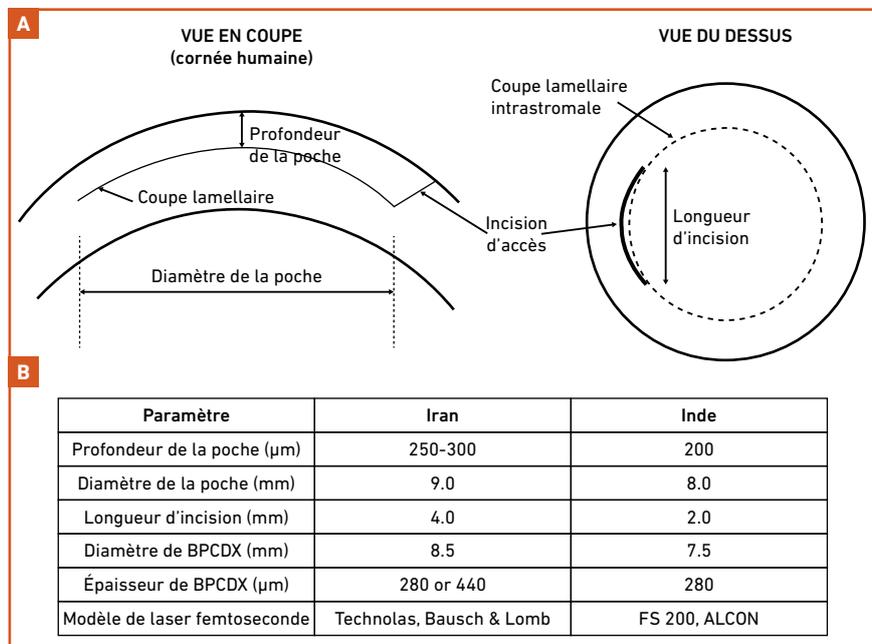


Fig. 3 : Schéma et paramètres de découpe d’une poche stromale au laser femtoseconde (d’après [1]).

KIT OPHTALMOLOGIE PRGF-ENDORET®

LE PREMIER¹ SYSTÈME D'OBTENTION D'UN PLASMA RICHE EN FACTEURS DE CROISSANCE (PRGF)

endoret®
kit ophtalmologie PRGF

TECHNOLOGIE
RÉGÉNÉRATIVE
ENDOGENE

La médecine régénérative
à portée de main

Photo de Joel Felipe sur Unsplash

RÉGÉNÉRATION DE TISSU
OCULAIRE ENDOMMAGÉ

MALADIES DE LA SURFACE
OCULAIRE COMME L'ŒIL SEC

DÉFAUTS ÉPITHÉLIAUX
PERSISTANTS

ULCÈRES CORNÉENS



Un accès et un parcours optimisés pour les patients :
1 kit = 3 mois de traitement.



Un protocole standardisé² déjà utilisé dans des
établissements de santé en France.



Plus de 50 publications sur les indications
et les applications du PRGF en ophtalmologie³.



MKT-DM-END-APR-0001-04/2023

1. Liste des communications des dispositifs des classes IIa IIb et III et des dispositifs médicaux implantables actifs mise à jour le 09/12/2021.

2. Cf notice Endoret.

3. Anitua *et al.* Progress in the use of plasma rich in growth factors in ophthalmology: from ocular surface to ocular fundus. Expert Opin Biol Ther. 2022 Jan;22(1):31-45. doi: 10.1080/14712598.2021.1945030.

Kit ophtalmologie PRGF-ENDORET® : régénération de tissu oculaire endommagé ou trouble de la surface oculaire comme l'œil sec, les ulcères cornéens et les défauts épithéliaux persistants.

Dispositif médical de classe IIb | CE 0123.

Fabricant: BTI Biotechnology Institute | Distributeur France : Horus Pharma.

Dans le cadre de la matériovigilance, les professionnels de santé ou les usagers peuvent signaler tout événement indésirable sur le site <https://signalement.social-sante.gouv.fr>, dont les effets indésirables, incidents ou risques d'incidents liés aux dispositifs médicaux. Lire attentivement la notice avant utilisation.

HORUS PHARMA

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

 **Horus**
PHARMA
APPORTEUR DE SOLUTIONS

L'Année ophtalmologique

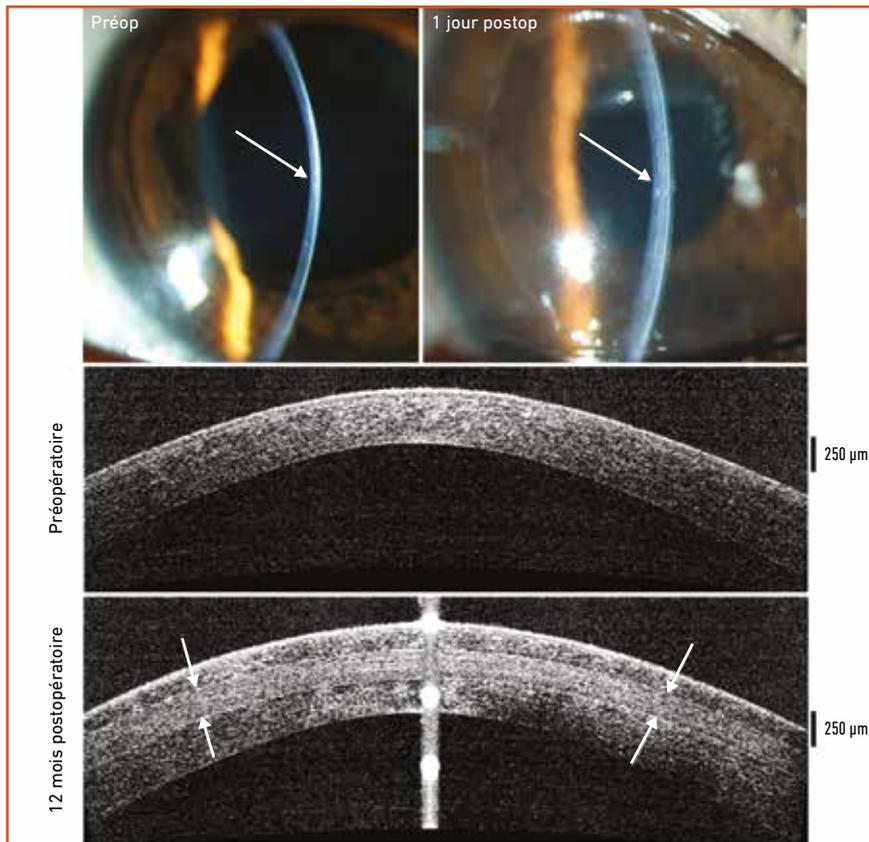


Fig. 4 : Amélioration de la transparence cornéenne à la lampe à fente, 2 ans après implantation. Bonne transparence du greffon biosynthétique à l'OCT (entre les flèches blanches) (d'après [1]).

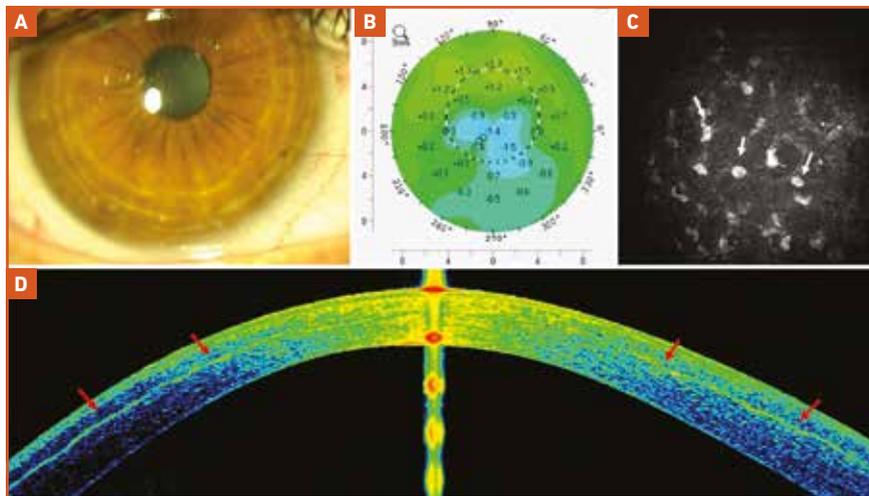


Fig. 5 : Implantation de cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse dans un kératocône avancé. **A :** transparence cornéenne inchangée à la lampe à fente 24 h après l'intervention; **B :** carte différentielle topographique (Pentacam) entre la période préopératoire et 6 mois postopératoire: stabilité des paramètres kératométriques; **C :** images de biomicroscopie confocale cornéenne au niveau du plan chirurgical au cours du premier mois postopératoire. La survie des cellules souches est confirmée par la présence de cellules présentant une morphologie plus arrondie (flèches blanches); **D :** image AS-OCT 6 mois après l'opération. Notez les zones hyperréfléctives (flèches rouges) au niveau de la poche stromale, compatibles avec une production de néocollagène (d'après [3]).

cours, concernant notamment la sécheresse oculaire, le syndrome de greffon contre l'hôte et les insuffisances en cellules souches épithéliales [3]. Dans les atteintes stromales, une publication récente fait état des résultats à 3 ans de l'implantation intrastromale de cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse chez 14 patients atteints de kératocône sévère à un stade de greffe [3, 4]. Les auteurs rapportent une survie et bio-intégration sans réponse inflammatoire tissulaire ou clinique des cellules mésenchymateuses *in vivo*, et une production de néocollagène (environ 15 μm d'épaisseur en moyenne en cas d'injection seule de cellules mésenchymateuses) (fig. 5). Les kératométries et la réfraction subjective n'étaient pas modifiées sur ce terme. Si l'efficacité restait modérée en termes d'amélioration visuelle (environ 2 lignes de gain), il s'agit cependant d'une preuve de concept de l'implantation de cellules souches autologues d'autre lignée au sein du tissu cornéen à des fins thérapeutiques.

3. Autres approches

La technique d'impression 3D d'une cornée biosynthétique en médecine régénérative est un domaine en pleine expansion pour essayer de générer une structure cornéenne artificielle proche de la cornée humaine native. La recherche sur la bio-impression de cornées artificielles suscite un intérêt avec un large éventail de matériaux et de cellules qui peuvent être utilisés comme encres biologiques pour obtenir une transparence, une biocompatibilité et une résistance tectonique optimales. Il s'agit d'un domaine aujourd'hui en devenir avec des progrès continus de la science des biomatériaux et des technologies d'impression [5].

■ Néovascularisation cornéenne

La cornée est classiquement un tissu transparent sans vaisseaux sanguins ni lymphatiques. Ces vaisseaux sont

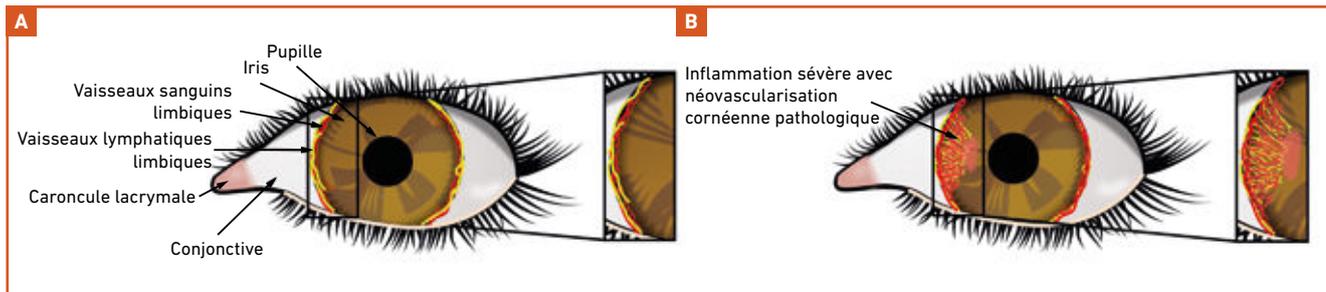


Fig. 6 : A : vascularisation limbique terminale sanguine et lymphatique ; B : invasion cornéenne de néovaisseaux sanguins et lymphatiques secondaires à une "agression cornéenne" (d'après [6]).

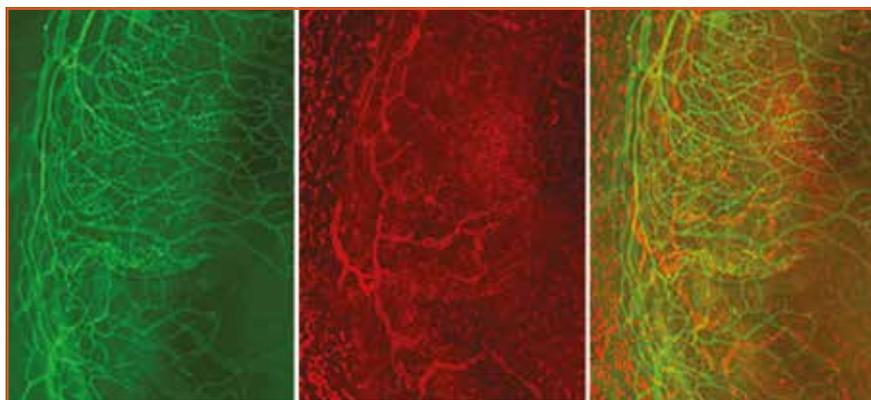


Fig. 7 : Marquages immunohistochimiques des vaisseaux sanguins par marqueur CD31 (vert), des vaisseaux lymphatiques par LYVE-1 (rouge), et superposition des deux marquages (d'après [6]).

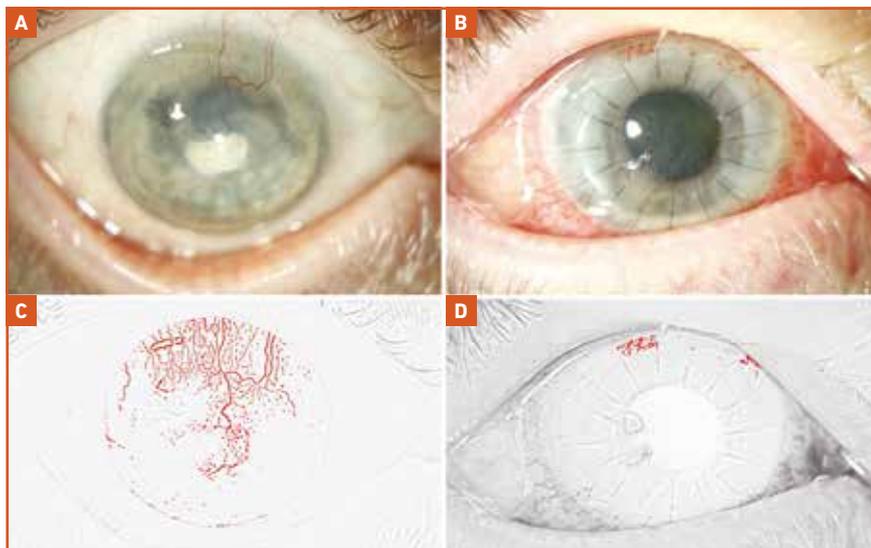


Fig. 8 : Cicatrice cornéenne néovascularisée avant (A) puis après (B) *cross-linking* cornéen photo-induit et greffe de cornée transfixiante. Analyse morphométrique de la néovascularisation cornéenne avant (C) et après (D) prise en charge (d'après [6]).

classiquement conjonctivaux avec une vascularisation terminale limbique en circonstances normales. Une effraction cornéenne vasculaire sanguine et/

ou lymphatique intervient à la suite de diverses agressions (fig. 6), variées et nombreuses, telles que [6, 7] : syndrome sec oculaire, conjunctivites allergiques,

rejet de greffe, réaction du greffon contre l'hôte, kératites infectieuses, kératites herpétiques, traumatismes, brûlures oculaires, déficit en cellules souches épithéliales cornéennes limbiques, ptérygion, tumeurs de la surface oculaire, kératopathies bulleuses, hydrops dans un contexte de kératocône.

L'exploration vasculaire lymphatique a bénéficié de l'émergence de marqueurs spécifiques *ex vivo*. Cette vascularisation lymphatique est souvent parallèle aux vaisseaux sanguins (fig. 7), faisant de la cornée un modèle d'investigation d'agents anti-angiogéniques. La numérisation de l'imagerie cornéenne permet l'analyse fine par contraste d'image de la néovascularisation cornéenne (fig. 8).

L'approche thérapeutique repose sur des moyens physiques : thermocoagulation à la pointe fine de troncs vasculaires nourriciers (fig. 9), *cross-linking* cornéen photo-induit par UVA (fig. 8), photothérapie dynamique (PDT), greffes de cornée (fig. 8 et 9). Ces moyens physiques sont souvent couplés à des moyens médicaux tels que : corticothérapie locale, agents anti-angiogéniques en injection sous-conjonctivale (fig. 9) ou par instillation de surface. Si la plupart des agents anti-angiogéniques sont utilisés à base de préparations magistrales ou dans un contexte de recherche clinique, il est à noter l'arrivée prochaine d'un agent anti-angiogénique par oligonucléotides antisens (aganirsen, Laboratoires KÔL) en autorisation d'accès compassionnel (AAC) (fig. 10) [8]. À noter les critères d'utilisation :

L'Année ophtalmologique



Fig. 9 : Cicatrice cornéenne néovasculaire avant (A) puis traitée par thermocoagulation à la pointe fine et injection sous-conjonctivale de bévazumab (B), puis greffe de cornée (C) (d'après [6]).

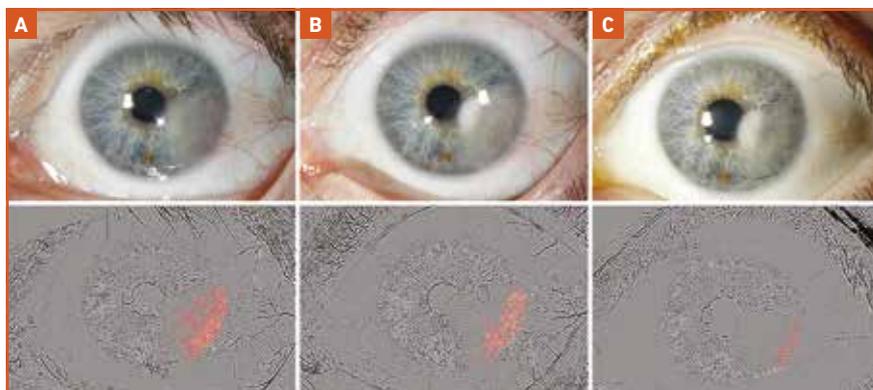


Fig. 10 : Cicatrice herpétique néovasculaire (A) avec kératopathie lipidique, à 1 mois (B) d'instillation de collyre oligonucléotides anti-sens contre IRS-1 (aganirsén), puis à 90 jours (C) avec régression de la néovascularisation cornéenne (d'après [8]).

- néovascularisation évolutive/active ;
- néovaisseaux peu profonds/superficiels ;
- phase aiguë de néovascularisation/ néovaisseaux récents (< 3 mois depuis le premier épisode de néovascularisation ou depuis le début de la poussée actuelle) ;
- présence de néovaisseaux à moins de 4 mm du limbe ;
- besoin d'une épargne cortisonique.

- insensibilité cornéenne cliniquement significative ;
- épithélium fluo + avec épithéliopathie cornéenne cliniquement significative ;
- infection bactérienne.

■ En bref

1. Suivi à long terme

Avec le recul, les résultats se font plus précis pour les "deux chirurgies qui ont marqué le début du *xx^e* siècle". Le *cross-linking* cornéen, décrit en 1998 avec les premiers résultats cliniques publiés en 2003, confirme son innocuité à 10 et 15 ans avec une stabilité cornéenne topographique sur des séries de 61 yeux et 42 yeux respectivement [9, 10]. Cette stabilité était attendue étant donné le profil évolutif naturel de la maladie qui se stabilise avec le temps.

Les greffes de cornée endothéliales ont été décrites en 2004. Concernant la DSEK (*Descemet stripping endothelial*

keratoplasty), Fu et Hollick [11] rapportent un suivi à 10 ans de 356 yeux. Le taux de survie à 10 ans des greffons est de 79 %, toutes indications confondues. Il est de 92 % en cas de dystrophie de Fuchs uniquement. Le pourcentage de perte cellulaire endothéliale est de $73,1 \pm 9,7 \%$ à 10 ans avec une densité endothéliale moyenne résiduelle de 692 cellules/mm². Price [12] rapporte un suivi à 15 ans de 350 DSEK. Le taux d'échec de greffe à 10 ans est de 16 % et de 23 % à 15 ans avec 78 % de perte cellulaire endothéliale à 15 ans pour une densité cellulaire moyenne résiduelle de 705 cellules/mm².

Le principal facteur de risque de décompensation endothéliale était la présence d'un glaucome avec un taux d'échec multiplié par 4,4 et un risque multiplié par 24 en cas de chirurgie de glaucome associée. Sur cette série, le risque de rejet de greffe était de 7 % à 1 an, 14 % à 10 ans et 17 % à 15 ans. Melles *et al.* [13] rapportent, sur une série de 68 et 57 DMEK (*Descemet membrane endothelial keratoplasty*) à 5 et 10 ans, un taux de survie des greffons de 83 % et 79 % respectivement. La perte cellulaire endothéliale était de 59 % à 5 ans et de 68 % à 10 ans. Bonnet *et al.* [14] rapportent une perte cellulaire endothéliale après DMEK de 63,8 % en cas de chirurgie de glaucome associée, de 47,6 % en cas de glaucome traité médicalement et de 44 % en l'absence de glaucome sur un suivi moyen de $38,4 \pm 11,2$ mois (extrêmes : 24,2-64,4 mois). Le taux d'échec de greffe était de 41,6 % en cas de chirurgie de glaucome associée, 0 % en cas de glaucome traité médicalement et de 2,4 % en l'absence de glaucome. Le glaucome est également un facteur de risque d'échec en cas de DMEK, surtout après chirurgie.

2. Big data et intelligence artificielle

Les registres en cornée concernent notamment les greffes de cornée, les kératites infectieuses, les études génomiques – les deux maladies les plus fréquemment étudiées étant le kératocône

et la dystrophie cornéenne endothéliale de Fuchs – et les registres et biobanques basés sur les dossiers médicaux électroniques [15].

L'étude de ces *big data* aura une implication grandissante dans :

- la compréhension et caractérisation des maladies ;
- la surveillance des maladies ;
- l'établissement d'un *gold standard* d'une référence ;
- l'amélioration du diagnostic et du traitement ;
- la prévision des résultats ;
- la médecine prédictive, préventive, personnalisée et participative ;
- la stratification du risque pour la chirurgie ;
- la planification et allocation des ressources.

Un exemple de l'application de l'IA en pathologies cornéennes est la récente publication de la possible détection d'un œdème cornéen infraclinique sur OCT comme aide à la décision, en cas de dystrophie de Fuchs, entre une chirurgie combinée ou pas de greffe de cornée endothéliale à la chirurgie de cataracte [16]. Un autre intérêt important serait également, dans le suivi des greffes de cornée, la détection de variations fines d'épaisseur en lien avec la survenue d'un rejet de greffe ou témoin de rejet parfois torpide à risque de déperdition endothéliale progressive accélérée.

3. Couche pré-descemétique (couche de Dua)

Enfin, Dua revient dans une large revue sur la couche qu'il a décrite en 2013 [17]. Celle-ci porte sur les polémiques et controverses quant à la description d'une nouvelle couche cornéenne et sur sa dénomination. Cette couche a été décrite chez l'enfant, dans d'autres espèces animales, avec des implications thérapeutiques, notamment dans l'analyse de la *big bubble* obtenue après greffe lamellaire antérieure profonde, selon la dynamique de clivage pré-descemétique ou descemétique.

D'autres implications ont été rapportées, chirurgicales dans la greffe endothéliale (*Pre-Descemet Endothelial Keratoplasty* ou *PDEK*) ou médicales physiopathogéniques, notamment en cas de survenue d'un hydrops après kératocône, secondaire à la rupture de cette couche et non pas de la Descemet. Des perspectives et explorations sont à venir sur la biomécanique de cette couche dans le kératocône ou le glaucome, qui reposent sur l'observation d'une disparité de répartition et de présence d'élastine dans cette couche rapportée dans certains kératocônes sévères, et sur la continuité de cette couche avec le trabéculum.

BIBLIOGRAPHIE

1. RAFAT M, JABBARVAND M, SHARMA N *et al.* Bioengineered corneal tissue for minimally invasive vision restoration in advanced keratoconus in two clinical cohorts. *Nat Biotechnol*, 2023;41:70-81.
2. MAHDAVI SS, ABDEKHODAEI MJ, MASHAYEKHAN S *et al.* Bioengineering approaches for corneal regenerative medicine. *Tissue Eng Regen Med*, 2020;17:567-593.
3. ALIÓ DEL BARRIO JL, DE LA MATA A, DE MIGUEL MP *et al.* Corneal regeneration using adipose-derived mesenchymal stem cells. *Cells*, 2022;11:2549.
4. EL ZARIF M, ALIÓ JL, ALIÓ DEL BARRIO JL *et al.* Corneal stromal regeneration therapy for advanced keratoconus: long-term outcomes at 3 years. *Cornea*, 2021;40:741-754.
5. JIA S, BU Y, LAU DA *et al.* Advances in 3D bioprinting technology for functional corneal reconstruction and regeneration. *Front Biotechnol*, 2023;10:1065460.
6. CLAHSN T, HADRIAN K, NOTARA M *et al.* The novel role of lymphatic vessels in the pathogenesis of ocular diseases. *Prog Retin Eye Res*, 2023;101157.
7. PATNAM M, DOMMARAJU SR, MASOOD F *et al.* Lymphangiogenesis guidance mechanisms and therapeutic implications in pathological states of the cornea. *Cells*, 2023;12:319.
8. CURSIEFEN C, VIAUD E, BOCK F *et al.* Aganirsen antisense oligonucleotide eye drops inhibit keratitis-induced corneal neovascularization and reduce need for transplantation: the I-CAN study. *Ophthalmology*, 2014;121:1683-1692.
9. ENDERS C, VOGEL D, DREYHAUPT J *et al.* Corneal cross-linking in patients with keratoconus: up to 13 years of follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023;261:1037-1043.
10. RAISKUP F, HERBER R, LENK J *et al.* Corneal crosslinking with riboflavin and UVA light in progressive keratoconus: Fifteen-year results. *Am J Ophthalmol*, 2023;250:95-102.
11. FU L, HOLLICK EJ. Long-term outcomes of Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty: ten-year graft survival and endothelial cell loss. *Am J Ophthalmol*, 2022;234:215-222.
12. PRICE MO, PRICE FW JR. Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty: Fifteen-Year Outcomes. *Cornea*, 2023;42:449-455.
13. VASILIAUSKAITĖ I, OELLERICH S, HAM L *et al.* Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Ten-Year Graft Survival and Clinical Outcomes. *Am J Ophthalmol*, 2020;217:114-120.
14. BONNET C, GHAFFARI R, ALKADI T *et al.* Long-term outcomes of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in eyes with prior glaucoma surgery. *Am J Ophthalmol*, 2020;218:288-295.
15. TING DSJ, DESHMUKH R, TING DSW *et al.* Big data in corneal diseases and cataract: Current applications and future directions. *Front Big Data*, 2023;6:1017420.
16. BITTON K, ZÉBOULON P, GHAZAL W *et al.* Deep Learning Model for the Detection of Corneal Edema Before Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty on Optical Coherence Tomography Images. *Transl Vis Sci Technol*, 2022;11:19.
17. DUA HS, FREITAS R, MOHAMMED I *et al.* The pre-Descemet's layer (Dua's layer, also known as the Dua-Fine layer and the pre-posterior limiting lamina layer): Discovery, characterisation, clinical and surgical applications, and the controversy. *Prog Retin Eye Res*, 2023;101161.

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

I L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en rétine ?



S. TICK
CHNO des 15-20, COV VINCENNES.

Cet article a été écrit avec à l'aide du Pr Michel Paques, du Dr Sarah Mrejen, du Dr Sophie Bonin, du Dr Manon Ortoli et après une tentative utilisant ChatGPT.

Eh oui, j'ai tenté ! Les nouveautés en matière d'imagerie, de traitement, de chirurgie des pathologies rétinienne étant nombreuses et variées, j'ai tenté ChatGPT... J'ai osé ! En me disant que, peut-être, cet outil m'aiderait à faire le tri. J'ai donc tapé "article scientifique sur les nouveautés en rétine". Bon... Tout d'abord, ChatGPT m'a redonné la définition de la rétine. Je vous l'épargnerai. Mais la suite fut plus intéressante. Construction en trois parties commençant par : "Au fil des ans, des avancées significatives ont été réalisées dans la compréhension de la rétine et dans les traitements pour les maladies de la rétine. Dans cet article, nous allons passer en revue certaines des dernières avancées en matière de recherche et de traitement de la rétine."

Ensuite, il m'a été détaillé quatre avancées : la thérapie génique, les prothèses rétinienne, les thérapies utilisant les cellules souches et la réalité virtuelle pour la réhabilitation visuelle. Dans un élan d'indépendance face à cet outil d'intelligence artificielle dont même les spécialistes de la question disent qu'il faut se méfier, ces sujets ne seront pas traités dans cet article mais, qui sait ? l'année prochaine, la version payante de cet outil nous permettra peut-être de construire ce numéro. Ce que je vous promets, c'est la plus grande transparence si tel est le cas. J'en doute car vous écrire est chaque année un plaisir.

Bonne lecture !

Les nouvelles imageries au service de la compréhension des pathologies rétinienne

S. TICK, M. PAQUES, M. ORTOLI

Les progrès de l'imagerie à haute résolution permettent d'envisager des applications dans le domaine de la médecine de précision, destinée à fournir des biomarqueurs quantitatifs pour suivre des maladies chroniques ophtalmolo-

giques et générales. Par exemple, l'imagerie de la paroi vasculaire rétinienne par optique adaptative (**fig. 1**) pourrait être un biomarqueur du retentissement microvasculaire de l'hypertension artérielle. Surtout, ce biomarqueur est probablement d'évolution retardée par rapport au chiffre de la pression artérielle, ce qui fait qu'il est sensible à la pression artérielle sur une certaine durée (la mémoire de la pression artérielle en quelque sorte).

Un autre marqueur intéressant est celui de la mesure précise de la progression de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sèche, là encore par optique adaptative, marqueur intéressant en prévision de l'arrivée sur le marché d'un traitement dédié à cette maladie.

Enfin, pour le glaucome, le Doppler holographique pourrait permettre d'apprécier l'effet du traitement sur le flux sanguin rétinien et ainsi d'optimiser le traitement. En outre, l'imagerie à haute résolution des fibres optiques par OCT plein champ offre également des possibilités intéressantes pour documenter l'évolution à court terme du glaucome, au-delà de la prise de pression intraoculaire (**fig. 2**).



Fig. 1. A : morphométrie vasculaire en optique adaptative (OA) ; **B :** OA dans la DMLA atrophique ; **C :** Doppler holographique de la tête du nerf optique.

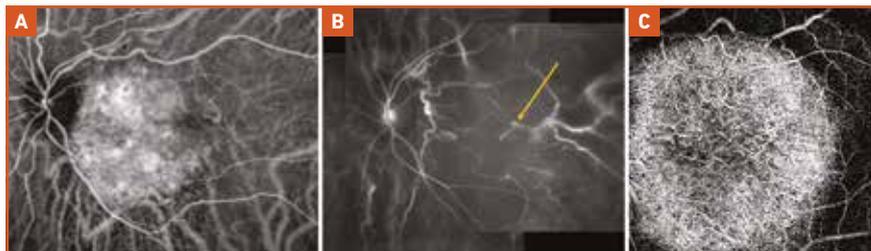


Fig. 2 : Comparaison du temps veineux en ICG (A) d'un hémangiome choroïdien avec une imagerie en holographie Doppler (B) et un OCT-A (C).

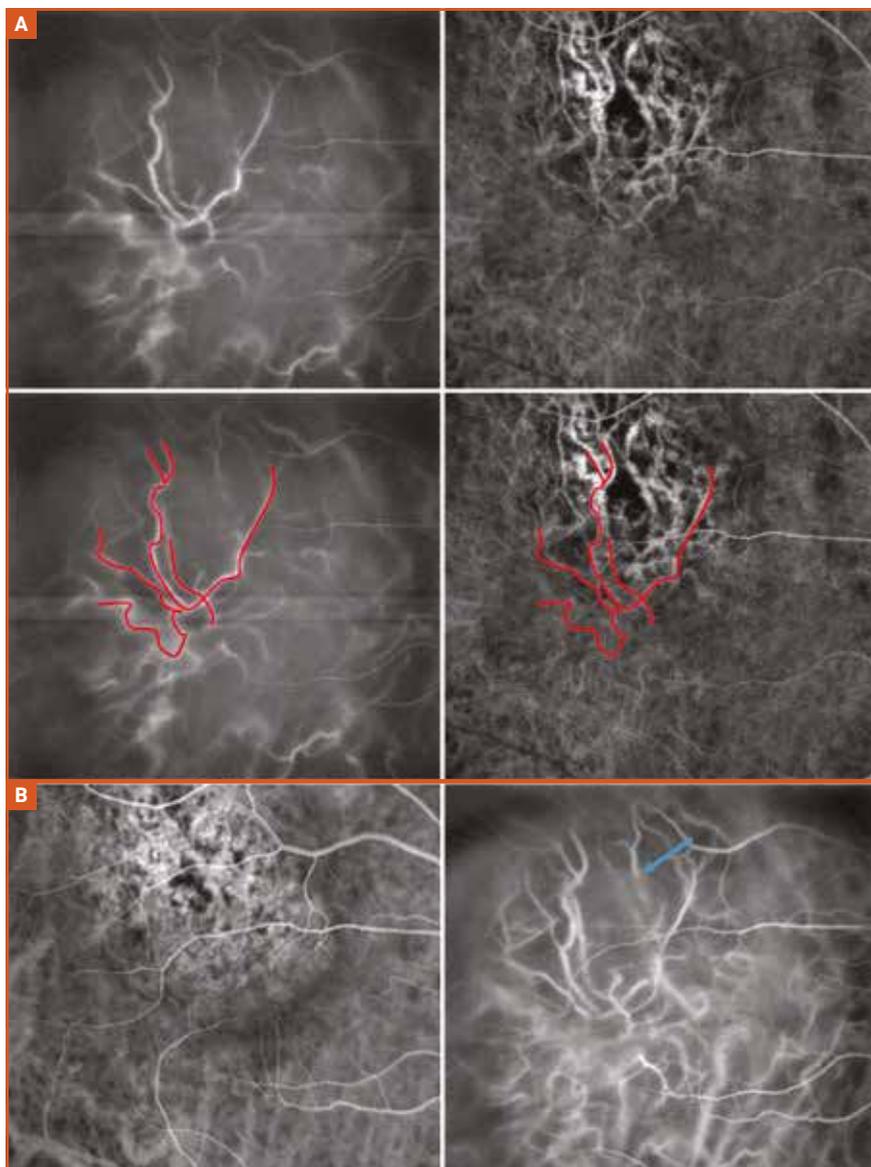


Fig. 3. A : comparaison des clichés d'ICG au temps artériel (colonne de droite) avec la zone correspondante en holographie Doppler à haute fréquence (colonne de gauche) dans un hémangiome circonscrit de la choroïde. **B :** comparaison des clichés d'ICG au temps veineux avec la zone correspondante en holographie Doppler à basse fréquence dans un hémangiome circonscrit de la choroïde.

Un exemple de l'application de l'imagerie haute résolution : l'hémangiome choroïdien

L'hémangiome circonscrit de la choroïde est une tumeur vasculaire bénigne dont la physiopathologie est encore mal connue. Les analyses histopathologiques mettent en évidence des vaisseaux dilatés de taille variable séparés par du tissu conjonctif. L'imagerie ICG assez caractéristique de ces lésions évoque un remplissage lent et progressif. Mais très peu d'études permettent à ce jour d'en savoir précisément la raison ni même la nature exacte des vaisseaux intratumoraux (artères ? veines ?) ou encore de connaître les facteurs prédictifs de l'efficacité des traitements à notre disposition (photothérapie dynamique et/ou protonthérapie).

L'holographie Doppler permet la mesure des contrastes de flux sanguin de manière non invasive à partir d'un éclairage en lumière laser proche infrarouge. Cette technique peut donc permettre de distinguer des vitesses vasculaires avec des flux faibles et élevés, et donc de faire la différence entre artères et les veines (fig. 3).

Une étude récente d'imagerie haute résolution dans le service du Pr Paques s'est intéressée à l'approfondissement des connaissances par l'imagerie haute résolution de ces tumeurs vasculaires. Cette technique permet une visualisation des vaisseaux intrinsèques de l'hémangiome circonscrit de la choroïde sans injection de produit de contraste, sans difficulté de segmentation ou d'effet de masse ni phénomène de diffusion comme cela peut être le cas en OCT-A ou en angiographie. L'analyse a permis de mettre en évidence la présence d'artères et de veines au sein de la lésion. La faible densité vasculaire visible en Doppler – visualisation dépendant du flux – laissait également supposer un flux très lent au sein de la lésion, corroborant les données que nous avons observées en angiographie au vert d'indocyanine.

I L'Année ophtalmologique

Dans la littérature, les données angiographiques mentionnent, dans la plupart des cas, un “remplissage rapide” de la lésion, ce qui semble pouvoir être contredit par cette étude. Cet exemple d'application de l'imagerie haute résolution et une meilleure compréhension des flux vasculaires lésionnels, mais plus largement au sein de la choroïde, pourraient nous permettre une meilleure compréhension de l'efficacité parfois variable des traitements et, notamment dans ce cas, de la photothérapie dynamique dont l'utilisation est encore assez peu standardisée et variable empiriquement selon les équipes et les pays (durée d'exposition, vitesse d'injection, durée du SPOT).

Deux entités mal connues à connaître et à différencier de la chorioretinopathie séreuse centrale : SHARP et SMARPE

S. TICK

Un grand nombre de maladies oculaires peuvent se manifester par la présence de liquide sous-rétinien séreux dans la macula et, par conséquent, imiter cliniquement la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC). La description du spectre des pachychoriopathies s'est considérablement élargi ces dernières années mais tout décollement séreux rétinien n'est pas une CRSC. Nous avons souhaité décrire ici deux nouveaux tableaux cliniques associés à une accumulation maculaire de liquide sous-rétinien, à savoir la maculopathie séreuse avec absence d'épithélium pigmentaire rétinien (SMARPE) et la maculopathie séreuse due à une choriopathie aspécifique (SMACH).

>>> Dans le cas de la maculopathie appelée SMARPE, la présence de décollement séreux (DSR) rétinien à l'OCT est associée à une absence focale de l'épithélium pigmenté rétinien (EPR), sans drusen, sans signe de néovaisseau choroïdien (fig. 4). L'angiographie à la fluorescéine montre une hyperfluorescence précoce due à l'absence de l'EPR (effet fenêtre),

avec une accumulation de fluorescéine dans la lésion séreuse aux temps intermédiaires et tardifs. Contrairement à la CRSC, la SMARPE ne présente pas de décollement de l'EPR à l'OCT, ni de point de fuite en angiographie à la fluorescéine ou de zones d'hyperperméabilité en angiographie ICG, bien qu'un réseau dense de vaisseaux choroïdiens hypertrophiés et/ou des plis choroïdiens puissent être observés.

La SMARPE peut être distinguée de la DMLA néovasculaire par l'absence de drusen ou d'hémorragie au fond d'œil, ainsi que par l'absence de signes de néovaisseau choroïdien à l'OCT, à l'OCTA et en angiographie. Le DSR peut atteindre un état d'équilibre extrême-

ment stable pendant des années, avec parfois un déclin progressif de l'acuité visuelle. Dans le cas de la SMARPE, le DSR peut s'accumuler en raison de l'absence d'EPR provoquant une défaillance de la barrière hémato-rétinienne externe et de la fonction de pompage de cet épithélium pigmentaire. Cette pathologie ne répond pas aux traitements par anti-VEGF et doit être distinguée de manière à ne pas traiter inutilement des patients par des injections itératives.

>>> Dans le cas de la maculopathie séreuse due à une choriopathie aspécifique (SMACH) très récemment décrite, l'OCT montre un décollement séreux maculaire associé à un épaississement irrégulier de la choroïde sous-jacente et

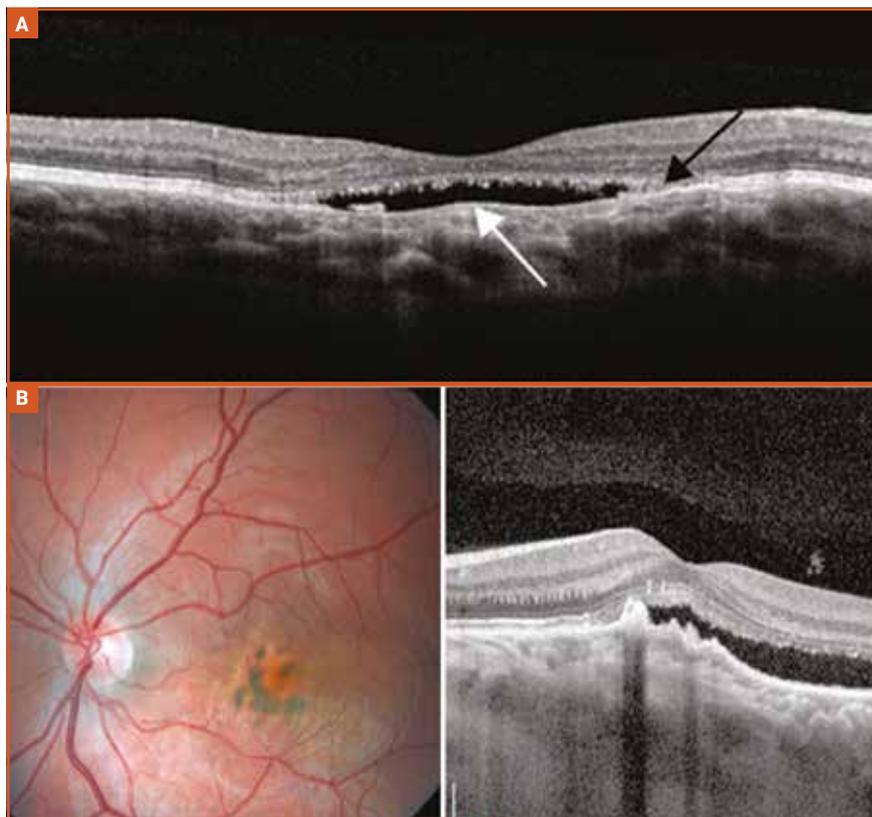


Fig. 4 A : SMARPE : maculopathie séreuse avec absence d'épithélium pigmentaire rétinien. Image extraite de l'article *Serous business : Delineating the broad spectrum of diseases with subretinal fluid in the macula* (Elon H.C. van Dijk ; Camiel J.F. Boon). *Progress in Retinal and Eye Research* Vol 84, September 2021. **B :** SMACH : maculopathie séreuse due à une choriopathie aspécifique. EPR irrégulier et épaissi surélevé par une choroïde sous-jacente épaissie. La partie interne de la choroïde présente un aspect irrégulier et relativement hyperreflectif sans évidence de pachy vaisseau. Images extraites de l'article *Serous business : Delineating the broad spectrum of diseases with subretinal fluid in the macula* (Elon H.C. van Dijk ; Camiel J.F. Boon). *Progress in Retinal and Eye Research* Vol 84, September 2021.

à la présence de matériel hyperréfléctif. L'EPR sus-jacent apparaît irrégulier en regard et parallèlement à ces zones d'irrégularité de la choroïde sous-jacente, avec des zones hyperplasiques et hyperpigmentées focales. Aucune lésion néovasculaire, ni aucun point de fuite n'est identifiable en OCT, OCTA ou angiographie.

Il n'existe aucun signe de néovascularisation sous-rétinienne ou sous l'épithélium pigmentaire en angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine. Cette forme de maculopathie ne répond ni au traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGF, ni à la photothérapie dynamique. La cause du SMACH et du décollement de rétine associé n'est pas encore clairement établie, bien que les anomalies choroïdiennes puissent être congénitales, avec un dysfonctionnement progressif au cours de la vie.

Le DSR pourrait être dû à une augmentation de la pression hydrostatique de la choroïde sous-jacente anormale et épaissie. Enfin, le dysfonctionnement de la barrière hémato-rétinienne externe et de la fonction de pompage de l'EPR pourrait contribuer à la persistance du décollement sans point de fuite focal évident [1, 2].

Une avancée thérapeutique : traitement en collyre des maculopathies diabétiques

Avec l'aide précieuse de SOPHIE BONIN (présentation à Rétine en Pratique, 2023)

La perspective du traitement des œdèmes maculaires diabétiques (OMD) par collyres s'approche. Ce traitement pourrait concerner les patients et patientes présentant un œdème maculaire débutant sans baisse d'acuité visuelle ou en complément des injections intravitréennes en cas d'efficacité sous-optimale de celles-ci. Les obstacles à la délivrance du médicament au niveau du segment postérieur sont pluriels : une solubilité aqueuse

insuffisante des médicaments, un turnover rapide des larmes et, en conséquence, une courte durée de contact du médicament avec la surface oculaire et la présence de barrières lipidiques.

Dans une étude de 2015, l'utilisation de népafénac 0,1 % topique 3 fois par jour pendant 1 an dans des yeux présentant un OMD non central et une bonne acuité visuelle n'a d'ailleurs pas eu d'effet significatif sur l'épaisseur rétinienne mesurée par OCT.

Trois collyres de haute technologie pour traiter l'œdème maculaire sont en cours de développement : OCS-01 par Oculis, OTT166 par OcuTerra et EXN 407 par Exonate et Janssen.

OCS-01 a été développé en utilisant la technologie des nanoparticules solubilisantes OPTIREACH, une plateforme propriétaire qui permet la formulation de médicaments en tant que traitements topiques non invasifs, un temps de résidence plus long sur la surface de l'œil et qui améliore leur biodisponibilité dans les tissus oculaires concernés.

L'étude DX-211 était une étude prospective, multicentrique, randomisée, en

double aveugle, en groupes parallèles et contrôlée. Des patients diabétiques de type 1 ou 2 atteints d'OMD et présentant une épaisseur maculaire centrale (CMT) $\geq 310 \mu\text{m}$ par SD-OCT et un score de lettres ETDRS pour la meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) ≤ 73 et ≥ 24 dans l'œil étudié ont été randomisés pour recevoir un traitement par OCS-01 ou par un collyre véhicule correspondant, à raison d'une goutte 3 fois par jour pendant 12 semaines. L'efficacité a été évaluée sur la base de l'évolution, entre le début de l'étude et la semaine 12, du score CMT et du score ETDRS BCVA. La sécurité a été évaluée en termes d'effets indésirables et d'examen ophtalmologiques.

Au total (fig. 5), 144 patients ont été randomisés et 133 patients (92,3 %) ont terminé l'étude. Le CMT moyen a montré une diminution plus importante dans le groupe OCS-01 que dans le bras véhicule à la semaine 12 ($-53,6 \mu\text{m}$ vs $-16,8 \mu\text{m}$; $p = 0,0115$). Le changement moyen du score ETDRS BCVA en lettres de la ligne de base à la semaine 12 était plus élevé dans le groupe OCS-01 que dans le groupe véhicule ($+2,62$ lettres vs $+1,04$ lettres ; $p = 0,125$). La tolérance oculaire locale n'était pas significativement différente entre les groupes OCS-01

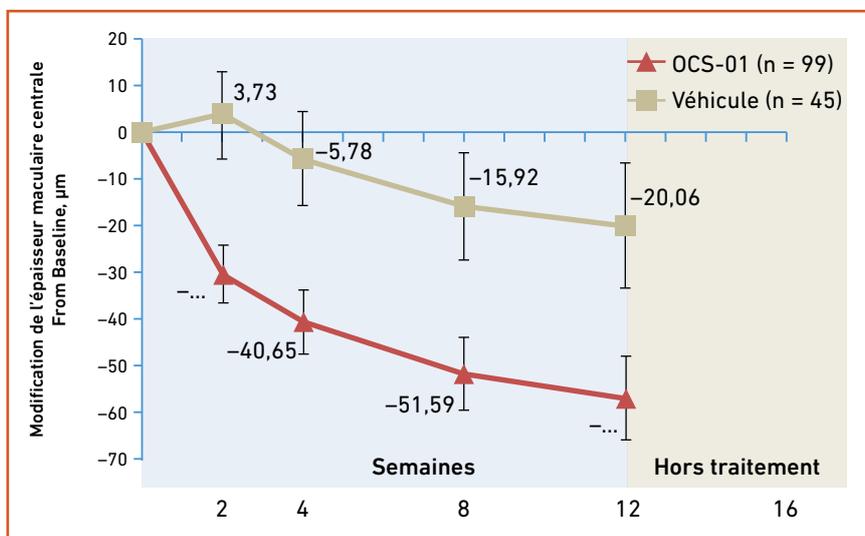


Fig. 5 : OCS-01 : résultats de la phase II – épaisseur maculaire. Stefansson E, Loftsson T, Larsen M et DX-211 study group. Topical treatment of diabetic macular edema using dexamethasone ophthalmic suspension: A randomized, double-masked, vehicle-controlled study. *Acta Ophthalmol*, 2023;101:22-33.

I L'Année ophtalmologique

et véhicule, à l'exception du changement de la pression intraoculaire (PIO). Les augmentations de la PIO ont été plus fréquentes avec OCS-01 qu'avec le véhicule pendant la période de traitement, ce qui est cohérent avec les effets connus de la dexaméthasone.

La phase III a été initiée et l'OCS-01 pourrait être le premier traitement topique de l'œdème maculaire diabétique.

La cible de l'OTT 166 est innovante. L'OTT 166 est une solution ophtalmique à base de petites molécules inhibitrices d'intégrine. Cette molécule vise à bloquer l'intégrine $\alpha V\beta 3$ et à réguler le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) et d'autres facteurs de croissance multiples responsables de la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) et des fuites vasculaires (œdème maculaire). La phase II est en cours.

L'EXN407 est un inhibiteur de SRPK1 à haute disponibilité rétinienne mais

à faible libération systémique. Il s'agit de petites molécules inhibant le VEGF grâce à l'inhibition d'une protéine kinase sérine/thréonine. Le recrutement de la phase Ib-II a été achevé en novembre 2022.

Nous pouvons imaginer un jour traiter l'œdème maculaire diabétique par des collyres de haute technologie. Il s'agit d'un moyen non invasif qui pourrait permettre de faciliter l'accès au traitement (pas de déplacement, moindre coût) et un traitement plus précoce de l'œdème maculaire. *Via* ces traitements novateurs, l'arsenal thérapeutique pourrait s'enrichir et permettre une prise en charge de plus en plus individualisée [3-5].

BIBLIOGRAPHIE

1. VAN DIJK E, BOON C. Delineating the broad spectrum of diseases with subretinal fluid in the macula. *Prog Retin Eye Res*, 2021;84:100955.
2. VAN DIJK EHC, OSSEWAARDE-VAN NOREL J, VINGERLING JR *et al.* Serous Maculopathy Due to Aspecific Choroidopathy (SMACH). *Asia Pac J Ophthalmol*, 2022.
3. FRIEDMAN SM, ALMUKHTAR TH, BAKER CW *et al.*; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Topical nepafenec in eyes with noncentral diabetic macular edema. *Retina*, 2015;35:944-956.
4. LOFTSSON T, STEFÁNSSON E. Cyclodextrins and topical drug delivery to the anterior and posterior segments of the eye. *Int J Pharm*, 2017;531:413-423.
5. BATSON J, TOOP H, LIDDELL S *et al.* EXN407, a novel topical therapeutic candidate with high retinal bioavailability for the treatment of diabetic macular oedema, inhibits ocular neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019;60:26.

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

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en chirurgie de la cataracte ?



P. BOUCHUT¹, S. ZALUSKI²

¹ Clinique Thiers, BORDEAUX.

² VISIS, PERPIGNAN.

Environnement de la chirurgie

L'année 2022 a marqué la rupture avec la période de crise sanitaire liée au COVID-19. Les activités de soins ont pu reprendre dans des conditions satisfaisantes, quasi normales. Ainsi, les volumes d'activité reprennent des valeurs de croissance habituelles. Si les résultats de la base de données du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) ne sont pas encore définitifs pour l'année passée, on compte, fin mars 2023, 999 000 interventions recensées, autant dire 1 million de cataractes opérées en France en 2022. Alors que des craintes se font jour quant au niveau de rémunération de l'acte chirurgical, les GHS des établissements de santé pour la cataracte ont évolué de la façon suivante : pour le privé 835,60 € (vs 794,12 € en 2022), soit 5,2 % de hausse, et pour le public 1 463,30 € (vs 1 367,97 € en 2022), soit 7 % de hausse.

La **figure 1** montre l'évolution des volumes annuels entre 2019 et 2021. La croissance entre 2021 et 2022 dépassera les 5 %.

La concentration des activités de soins dans les établissements privés s'accroît. En 2021, les trois plus gros acteurs du marché (Elsan, Ramsay, Vivalto) représentaient ensemble près de 55 % de l'activité privée de la chirurgie de la cataracte avec un volume d'environ 354 000 sur 655 000 actes. Leurs volumes d'activité respectifs sont de l'ordre de 170 000, 115 000 et 65 000 procédures annuelles. C'est dire l'importance qu'ont aujourd'hui ces acteurs sur le marché de l'ophtalmologie et notamment de la cataracte. Leur présence est parfois internationale et leurs investisseurs principaux sont souvent non nationaux. Certains fonds sont présents conjointement dans des établissements de santé et des industries biomédicales (Elsan-Rayner).

Cataracte et démographie

Aux États-Unis, 51 % des sujets âgés de plus de 75 ans sont pseudophaques d'au moins un œil et 88 % des sujets de plus de 85 ans sont aussi pseudophaques sur un

œil au moins. La prévalence est supérieure chez les femmes et 29 % des patients ont vécu plus de 10 ans avec leur pseudophaque. La prévalence de la pseudophaque a augmenté de 67 % en 10 ans [1].

Classification des grades de cataracte

La classification clinique se réfère à la classification LOCS III. Une évaluation par IA (intelligence artificielle) est proposée. Qiang Lu et son équipe ont testé un programme d'IA efficace et fiable pour la gradation des cataractes nucléaires et corticales [2]. Celle-ci s'effectue automatiquement à partir de photographies prises à la lampe à fente.

Cataracte et développement durable

Palmer [3] publie des recommandations afin de réduire les déchets pharmacologiques au cours de la chirurgie oculaire.

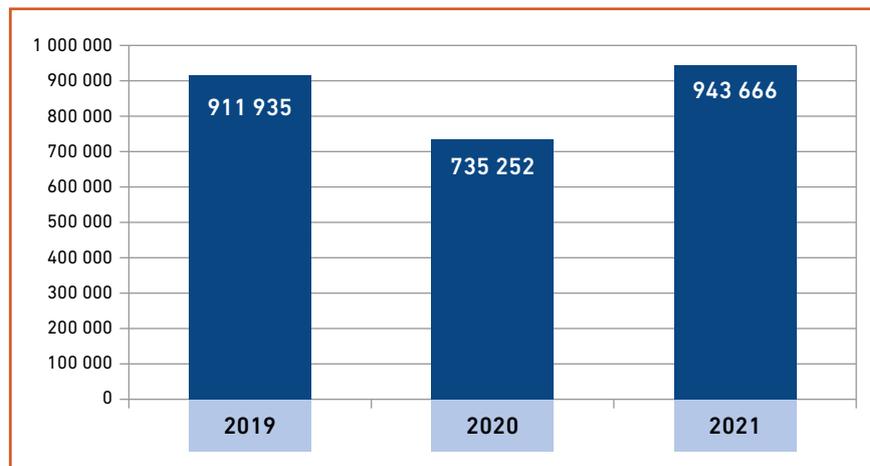


Fig. 1 : Nombre de procédures annuelles de chirurgie de la cataracte en France.

I L'Année ophtalmologique

Trois recommandations émergent d'une réflexion transdisciplinaire :

- les flacons de collyre peuvent être utilisés pour plusieurs patients en respectant les règles prescrites ;
- leur utilisation peut se faire jusqu'à la date limite d'utilisation précisée par le fabricant en respectant les règles prescrites ;
- les patients peuvent recevoir leur flacon de collyre pour poursuivre le traitement au domicile.

Les sociétés savantes, en particulier l'ESCRS (European Society of Cataract & Refractive Surgeons), concentrent une part de leurs efforts et de leurs réflexions au problème de l'écoresponsabilité [4].

Stress, enseignement, abstinence et imposture

>>> Cap [5] a analysé la fréquence cardiaque et les variations du rythme, des indicateurs du stress, chez 5 chirurgiens aux niveaux d'expérience différents. Comme on pouvait s'y attendre, le niveau du stress est inversement proportionnel à l'expérience du chirurgien, ce qui permet d'insister sur un élément probablement sous-estimé dans l'apprentissage de la technique de chirurgie, à savoir l'aide à la gestion du stress. Celui-ci reste élevé jusqu'à avoir une expérience dépassant 500 chirurgies mais il diminue tout au long de la pratique. Les simulateurs de chirurgie sont certainement un des moyens d'apporter une sérénité au geste, ce qu'a démontré Raval [6] pour l'apprentissage du capsulorhexis.

>>> La crise COVID a représenté une opportunité unique pour évaluer l'effet de l'abstinence chirurgicale sur la fréquence des complications. Matarazzo [7] a mis en évidence l'augmentation du taux de ruptures capsulaires après une période de 19 semaines sans opérer.

>>> Graham Wilson [8] décrit avec auto-dérision ce syndrome de l'imposteur qui peut nous affecter, la tendance à sous-

estimer les succès obtenus et à ne pas les considérer comme le fruit d'un travail et d'une compétence personnelle, une exagération des imperfections et des difficultés rencontrées. Pour autant, si ce syndrome peut exister, ne sous-estimons pas ce qui pourrait, à l'inverse, s'apparenter à un syndrome de l'hubris du chirurgien et sa capacité à négliger ou occulter les difficultés réelles.

Cataracte et EDOF

L'année passée a été riche en publications, notamment sur les implants EDOF (*Extended depth-of-focus*). De nombreux articles ont été publiés sur l'implant Vivity DFT015 d'Alcon.

>>> Chandra Bala [9] et son équipe résument les résultats d'investigations multicentriques internationales (Australie, Espagne, Canada et Royaume-Uni) qui démontrent que cet implant procure une nette amélioration de la vision intermédiaire et de près par rapport à un implant monofocal de référence, tout en ne créant pas plus d'effets délétères qu'un implant monofocal. Moins de 5 % des patients rapportent des perturbations visuelles gênantes à moins de 6 mois, contre 2,5 % pour l'implant monofocal de référence. La sensibilité aux contrastes reste comparable à celle d'un monofocal. De plus, une mini-monovision associée de -0,50 D permet de se passer de verres complémentaires pour la vision de près dans 46,7 % des cas.

Les courbes de défocus de cet implant montrent qu'il est assez tolérant à des petites variations d'erreurs réfractives postopératoires. Cet implant est recommandé pour les patients dont la priorité comporte la nécessité d'une bonne vision de loin et continue vers une vision de près fonctionnelle avec une qualité de vision de loin non altérée. Cet article souligne que cet EDOF non diffractif procure une efficacité de vision continue en vision intermédiaire et de près sans effet délétère de loin par rapport à un implant monofocal.

>>> Thomas Kohlen [10], dans une étude publiée dans le même numéro, conclut que l'implant Vivity DFT015 apporte une bonne acuité visuelle en vision de loin comme en vision intermédiaire et génère une vision de près tout à fait fonctionnelle. Cette vision s'accompagne d'une bonne qualité de vision, de même que pour la sensibilité aux contrastes. L'indépendance aux lunettes de loin comme en vision intermédiaire était constatée et s'accompagnait de moins d'effets secondaires en comparaison à d'autres implants EDOF ou multifocaux.

>>> Enfin, sur le même sujet, Thomas van Amelsfort et Rudy M.M.A. Nuijts [11] ont démontré que cet implant Vivity proposé en mini-monovision -0,50 D apporte de très bons résultats visuels de loin comme en vision intermédiaire, avec un haut niveau de satisfaction des patients en vision de près et en indépendance aux lunettes. Les perturbations visuelles sont identiques à celles rencontrées avec des implants monofocaux.

>>> L'article de Mercé Guarro [12] analyse les effets de l'implantation de trois implants différents dits à profondeur de champ *versus* un implant monofocal de référence. Les implants à profondeur de champ étaient le Vivity (Alcon), l'AT LARA (Zeiss), le TECNIS Symphony (J & J) et le monofocal ACRYSOF IQ (Alcon). Les implants "EDOF diffractifs" Symphony et AT LARA produisaient des effets adverses visuels similaires plus importants que l'implant EDOF non diffractif Vivity qui était au même niveau que le monofocal. Les halos étaient présents chez 50 % des patients avec l'AT LARA, 41 % des patients avec le Symphony et seulement 18 % avec le Vivity et 9 % avec le monofocal ACRYSOF IQ. Par ailleurs, ces phénomènes sont moins présents en vision binoculaire qu'en vision monoculaire.

Cette famille d'implants qui justifient un reste à charge pour le patient peut aujourd'hui être confrontée à la concurrence des implants monofocaux à pro-

DISPONIBLE EN
VERSION TORIQUE
PRÉCHARGÉE

RDV à la **SFO**
Stand **F14**
Hall Passy, Niveau 1

Implant monofocal de dernière génération

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

Référence:

1. Notice de la LIO ICB00 ref. Z311058_rev03

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

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

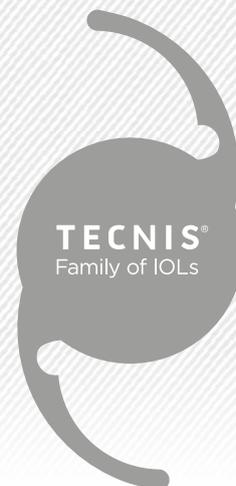
© Johnson & Johnson Surgical Vision, Inc. 2022 - PP2022CT5161
1902AMOPM002 - Octobre 2022

N° Vert 0 805 111 326

TECNIS
Eyhance® IOL

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

Toric II



Johnson & Johnson VISION

I L'Année ophtalmologique

fondeur de champ étendue tels, par exemple, l'Eyhance de J&J Vision et l'Impress de Hoya, mis sur le marché cette année, qui sont tous deux distribués, en France tout au moins, sans surcoût pour les patients.

I Cataracte et implants multifocaux

L'arrivée des implants monofocaux avec vision étendue peut encourager à prendre en charge la presbytie chez les patients opérés de la cataracte, ce qui ne représente actuellement qu'environ 8 % des procédures en Europe (*Gerd U Auffarth, dans Eurotimes, May 2022, Vol 27, Issue 4, 18*).

La neuroadaptation joue un rôle important dans le confort visuel des patients après implantation multifocale et une quantification des retours patients serait nécessaire pour le suivi des plaintes visuelles souligne Giacomo Savini (*Eurotimes, Dec 2022, Vol 27, Issue 10, 11*).

La motivation du patient est un facteur important à déterminer avant toute implantation trifocale, ce que souligne Burkhard Dick (*Eurotimes, May 2022, Vol 27, Issue 4, 21*).

Même si ces considérations ne nous semblent pas toujours faciles à anticiper, Ntonti [13] rappelle que la satisfaction après presbychirurgie de la cataracte est liée à la personnalité et au sexe du patient. Chez les hommes, un niveau faible de névrosisme assure une meilleure satisfaction. Quel que soit le genre, un niveau élevé d'extraversion de conscience et d'ouverture aux expériences est associé à une bonne satisfaction postopératoire.

I Calcul d'implants

>>> La kératométrie cornéenne postérieure est nécessaire aux formules de calculs d'implants de nouvelle généra-

tion. Dans une série de 59 patients [14], Bulent Kose a comparé les résultats obtenus en IOLMaster 700 et en Pentacam HM sur la mesure de la puissance cornéenne postérieure d'yeux sains myopes. Le IOL 700 utilise pour cela des images SS-OCT (Swept Source) alors que le Pentacam HR utilise des images de fente prises en caméra Scheimpflug rotative. Si les mesures sont reproductibles sur les deux appareils, en revanche les valeurs de puissance retrouvées entre les deux instruments sont différentes. Le IOL 700 donne des valeurs plus faibles en dioptries que le Pentacam HR. Les valeurs ne sont pas interchangeables pour des calculs.

>>> Pour le calcul de la puissance d'un implant, les nouvelles formules font soit appel à une mesure de l'astigmatisme cornéen postérieur, soit utilisent une valeur prédictive de la puissance cornéenne postérieure. Dans cet article [15], H. John Shammas montre que le SimK (*Simulated Keratometric Readings*) du topographe Scheimpflug donne des valeurs plus basses que la kératométrie lue sur le biomètre OCT testé. Les formules intégrant la valeur prédictive de la profondeur de chambre antérieure (PCA) étaient supérieures à l'utilisation de la PCA mesurée en Scheimpflug. Enfin, l'utilisation des valeurs kératométriques mesurées en SD-OCT (*spectral domain*) associée à la formule de Barrett donnait de meilleurs résultats que l'utilisation du SimK du Scheimpflug.

>>> L'effet d'un astigmatisme résiduel postopératoire chez des patients implantés avec des implants trifocaux a été analysé par Laureano A. Rementería-Capelo [16]. Si un astigmatisme résiduel jusqu'à 0,5 D reste bien toléré quelle que soit la distance, son effet demeure important et délétère sur la vision de loin et la vision intermédiaire d'autant plus s'il s'agit d'un astigmatisme inverse. L'association à une myopie résiduelle majeure encore plus ces constatations.

>>> Après des antécédents de chirurgie réfractive, LASIK ou PKR, il est

important de choisir la bonne puissance d'implant lors de la chirurgie de la cataracte. De nombreuses formules et approches existent. Tanner J. Ferguson [17] montre que la formule Barrett True-K du IOL700 et du Lensar 900 donne les mêmes résultats qu'une approche multiformule, notamment sur le calculateur de l'ASCRS, aussi bien après LASIK myopique qu'après LASIK hypermétropique. De plus, cette approche élimine les risques d'erreur de transcription des informations biométriques sur le site en ligne.

I Implant et sac capsulaire

>>> Tommaso Rossi [18] a étudié sur un modèle les causes de rétraction capsulaire. Les irrégularités antérieures et le décentrement du rhéxis peuvent conduire l'implant à un tilt, un décentrement, un *vaulting* ou une rotation qui restent cependant négligeables sur le plan optique. En revanche, le stress asymétrique exercé sur l'équateur du sac capsulaire influence de façon plus significative le rétrécissement capsulaire, provoquant un tilt ou décentrement important de l'implant.

>>> Un nouveau syndrome, le "*dead bag syndrome*", a été décrit depuis les années 2000 et il semblerait que les cas soient plus fréquents. Liliana Werner [19] décrit ce syndrome. Il s'agit de sacs qui évoluent après des années et restés clairs très longtemps avec des chirurgies initiales sans incident noté et sans éléments évocateurs de désinsertion zonulaire (antécédents d'uvéïte, de vitrectomie, de pseudo-exfoliation ou autres cas connus conduisant à des faiblesses zonulaires). Ils deviennent alors diaphanes, mous, "*floppy*" et incapables de supporter l'implant. Les examens anatomohistopathologiques n'ont pas objectivé de causes précises et les hypothèses évoquent une délamination capsulaire au niveau zonulaire responsable du syndrome. Les cellules épithéliales cristalliniennes seraient peut-être à l'origine du

syndrome. La publication de Catherine Culp analyse précisément 10 cas de ce syndrome [20].

■ Cataracte et greffes de cornée

Marco Pellegrini [21] a évalué les résultats d'implantations toriques après kératoplasties lamellaire antérieure et transfixiante. Les patients présentaient des topographies cornéennes centrales assez régulières et les sutures avaient été retirées. L'article rapporte que l'implantation torique permet de réduire l'astigmatisme résiduel de façon prédictible chez ces patients avec une amélioration des résultats visuels. À 6 mois postopératoires, 54 % des patients obtenaient au moins 20/40 en UDVA (*uncorrected distance visual acuity*) et 94 % en CDVA (*corrected distance visual acuity*). La prédictibilité des résultats réfractifs est légèrement inférieure comparée à une population d'œils non opérés de kératoplastie.

■ Cataracte et femto-cataracte (FLACS)

>>> Si le nombre de procédures de femto-cataracte reste confidentiel en France pour diverses raisons, l'équipe de Lisa R. Koenig a publié un retour sur les événements indésirables rencontrés en FLACS à partir de la database américaine MAUDE [22]. Sur 10 années, de 2010 à 2020, 2 927 événements ont été vérifiés et analysés. La complication la plus fréquente était la rupture capsulaire (45,2 %) conduisant dans 1/3 de ces cas à une vitrectomie. 372 cas de perte de succion sont rapportés ainsi que 321 cas d'atteinte capsulaire (autre que rupture) et 432 cas se rapportant à un problème d'incision cornéenne. Cet article souligne que les chirurgiens doivent être préparés et entraînés à gérer ce genre de complications et doivent informer les patients des risques potentiels spécifiques à cette technique. Depuis 2017, le nombre d'incidents répertoriés diminue,

peut-être en relation avec une amélioration d'expérience.

C'est l'occasion de préciser que l'ensemble des déclarations de matériovigilance faites aux États-Unis est consultable sur le site MAUDE : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>

>>> L'intérêt d'une procédure FLACS *versus* phacoémulsification conventionnelle apparaît dans une étude de Lei Cai [23] en augmentant la sécurité peropératoire et permettant une récupération visuelle plus rapide sur des yeux vitrectomisés et présentant des cataractes dures. En effet, l'énergie totale dissipée serait moindre avec la FLACS, préservant en outre l'endothélium cornéen, mais la présence de silicone en chambre antérieure et un éventuel myosis préopératoire sont des facteurs limitants à prendre en compte.

1. Complications

L'analyse des données concernant les ruptures capsulaires issues de l'*European Registry of Quality Outcomes for Cataract and Refractive Surgery* (EUREQUO) [24] montre, sur près de 3 millions de procédures, une fréquence moyenne de 1,1 % sur les 11 années étudiées. Cependant, la fréquence est passée, entre 2008 et 2018, de 1,44 % à 0,60 %. Les facteurs de risque retrouvés sont des opacités cornéennes, une rétinopathie diabétique, une mauvaise acuité préopératoire ou une cataracte blanche.

L'analyse du même registre concernant les résultats après rupture capsulaire [25] confirme le caractère péjoratif de la complication. L'acuité visuelle est moins bonne que pour une chirurgie non compliquée, l'imprécision réfractive supérieure ($1,15 \pm 1,60$ D vs $0,41 \pm 0,45$). Les complications sont l'œdème de cornée, l'endophtalmie (0,11 % vs 0,02 %), l'hypertonie oculaire mal contrôlée (0,55 % vs 0,03 %). L'incidence du décollement de rétine n'est étonnamment pas individualisée

parmi les complications. Cependant, la grande majorité des patients obtient une acuité supérieure à celle préopératoire, seuls 5,2 % ont une acuité dégradée contre 1,5 % en l'absence de rupture.

2. Stabilité réfractive

Les recommandations habituelles préconisent, en règle générale, d'attendre 4 à 6 semaines après chirurgie pour prescrire la correction optique adaptée. Khan [26], après d'autres, démontre que la stabilité réfractive est atteinte très tôt en cas de chirurgie à petite incision, aussi précocement qu'après une semaine. Ces études pourraient nous amener à modifier nos schémas classiques de surveillance et de consultations postopératoires. Hayashi [27] a montré que cette stabilité persiste au fil des années.

3. Photoémulsification

Le 11 janvier 2023, la société française Kéranova publiait un communiqué annonçant l'obtention dans les mois à venir du marquage CE pour le FemtoMatrix et sa technologie disruptive de laser robotisé pour la photoémulsification du cristallin. On peut ainsi envisager une mise sur le marché relativement rapide. Les avantages potentiels, l'attrait pour la disruption et le positionnement commercial de cette machine lui permettront-ils de rivaliser avec la technique ancienne mais éprouvée de phacoémulsification ultrasonique ?

4. Cataracte et impact économique

Une étude multicentrique menée par les docteurs S. Zaluski, T. Amzallag, P. Bouchut [28] et leurs équipes objective l'intérêt de l'utilisation d'une combinaison injectable en intracaméculaire d'une combinaison de mydriatique/anesthésiant (Mydrane) en chirurgie de cataracte. Les impacts sur l'amélioration du confort du patient, mais aussi sur le flux patient et sur le plan économique pour l'établissement, sont démontrés. En

I L'Année ophtalmologique

effet, l'utilisation de Mydrane permet de libérer du temps au personnel infirmier en préopératoire pour une réorganisation optimisée du flux patient.

Conclusion

La chirurgie de la cataracte reste l'intervention la plus pratiquée en France avec une balance bénéfice/risque très favorable et un service rendu aux patients immense.

L'approche chirurgicale est de plus en plus réfractive. Les biométries optiques sont de plus en plus précises, y compris sur les cataractes denses.

La surface oculaire et le syndrome sec jouent un rôle non négligeable dans la satisfaction globale et réfractive post-opératoire des patients. Prendre soin de la surface oculaire fait désormais partie intégrante de la prise en charge de la cataracte. Le chirurgien doit aussi se retrouver dans l'immense diversité des implants qui lui sont proposés. La prise en compte des astigmatismes cornéens dès 0,75 D devrait faire consensus en 2023.

La prise en charge totale ou partielle de la presbytie peut être proposée désormais à bon nombre de patients en respectant les contre-indications de chaque type d'implant.

Il est important de connaître dans quelle catégorie se classe l'implant proposé afin de pouvoir expliquer au patient les bénéfices attendus ainsi que les éventuels effets adverses.

Schématiquement, la classification pratique des implants pourrait être :

- monofocaux ;
- monofocaux EDOF ;
- EDOF diffractifs ;
- EDOF non diffractifs ;
- multifocaux EDOF.

Chacun de ces implants permet un résultat prédictible qui devrait correspondre

ou du moins être proche de l'attente réfractive de nos patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. ERIE EA, HODGE DO, MAHR MA. Prevalence of pseudophakia: U.S. population-based study. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:717-722.
2. LU Q, WEI L, HE W *et al.* Lens Opacities Classification System III-based artificial intelligence program for automatic cataract grading. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:528-534.
3. PALMER DJ, ROBIN AL, McCABE CM *et al.* Reducing topical drug waste in ophthalmic surgery: multisociety position paper. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:1073-1077.
4. KOHNEN T. Keeping patient outcome surveys in pace with presbyopia correction technology. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:133-134.
5. CAP V, PALKOVITS S, BIJAK M *et al.* New approach to quantifying acute stress in cataract surgeons to investigate the relationship between surgeon experience and intraoperative stress. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:549-554.
6. RAVAL N, HAWN V, KIM M *et al.* Evaluation of ophthalmic surgical simulators for continuous curvilinear capsulorhexis training. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:611-615.
7. MATARAZZO F, PHYLACTOU M, DAY AC *et al.* Effect of surgical abstinence on the risk for posterior capsule rupture during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:173-176.
8. WILSON GA. The imposter phenomenon and cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:1216.
9. BALA C, POYALES F, GUARRO M *et al.* Multicountry clinical outcomes of a new nondiffractive presbyopia-correcting IOL. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:136-143.
10. KOHNEN T, PETERMANN K, BÖHM M *et al.* Nondiffractive wavefront-shaping extended depth-of-focus intraocular lens: visual performance and patient-reported outcomes. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:144-150.
11. VAN AMELSFORT T, WEBBERS VSC, BAUER NJC *et al.* Visual outcomes of a new nondiffractive extended depth-of-focus intraocular lens targeted for minimonovision: 3-month results of a prospective cohort study. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:151-156.
12. GUARRO M, SARAROLS L, LONDOÑO GJ *et al.* Visual disturbances produced after the implantation of 3 EDOF intraocular lenses vs 1 monofocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:1354-1359.
13. NTONI P, BAKIRTZIS M, DELIBASIS K *et al.* Impact of personality on the decision process and on satisfaction rates in pseudophakic presbyopic correction. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:1433-1439.
14. KOSEB. Agreement between swept-source optical biometry and Scheimpflug-based topography measurements of posterior corneal curvature. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:185-189.
15. SHAMMAS HJ, YU F, SHAMMAS MC *et al.* Predicted vs measured posterior corneal astigmatism for toric intraocular lens calculations. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:690-696.
16. REMENTERIA-CAPELO LA, CONTRERAS I, GARCIA-PÉREZ JL *et al.* Effect of residual astigmatism and defocus in eyes with trifocal intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:679-684.
17. FERGUSON TJ, DOWNES RA, RANDLEMAN JB. IOL power calculations after LASIK or PRK: Barrett True-K biometer-only calculation strategy yields equivalent outcomes as a multiple formula approach. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:784-789.
18. ROSSI T, CECCACCI A, TESTA G *et al.* Influence of anterior capsulorhexis shape, centration, size, and location on intraocular lens position: finite element model. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:222-229.
19. WERNER L. The dead bag syndrome. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:517-518.
20. CULP C, QU P, JONES J *et al.* Clinical and histopathological findings in the dead bag syndrome. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:177-184.
21. PELLEGRINI M, FURIOSI L, YU AC *et al.* Outcomes of cataract surgery with toric intraocular lens implantation after keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:157-161.
22. KOENIG LR, DUONG AT, YUAN M *et al.* Adverse events associated with femtosecond laser-assisted cataract surgery reported to the MAUDE database. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:168-172.
23. CAI LEI, MA D, XU X *et al.* Comparative study of FLACS vs conventional phacoemulsification for complex cataracts in vitrectomized eyes. *J Cataract Refract Surg*, 2022;48:1381-1387.
24. SEGERS MHM, BEHNDIG A, VAN DEN BIGGELAAR FJHM *et al.* Risk factors for

Distribué par



MANI®

Couteaux ophtalmiques Bords croisés



Couteaux ophtalmiques à bords croisés

Acier inoxydable, original MANI®

Couteaux avec couvre lame

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en contactologie ?



M.-A. LUREAU-CORNUOT
Cabinet d'Ophtalmologie,
BOULOGNE-BILLANCOURT.

L'année écoulée a été très riche du point de vue des nouveautés en lentilles ou des disponibilités de lentilles diffusées dans d'autres pays mais également concernant les nouvelles académies ou possibilités de e-learning. Nous ferons le point sur quelques nouveautés marquantes sans toutefois pouvoir prétendre à l'exhaustivité mais dans l'espoir de vous donner envie d'essayer ces nouveautés.

■ Contrôle de la myopie

Le premier grand sujet est le contrôle de la myopie. Une prise de conscience mondiale a en effet permis de mobiliser les efforts de recherche et développement.

1. De nouvelles lentilles

>>> Nous avons noté en 2022 la sortie de nouvelles lentilles jetables journalières en hydrogel, SEED 1 D, lentille japonaise distribuée par le laboratoire CVE, dont le

principe optique est le EDOF (*Extended Depth Of Focus*) avec un brevet Brian Holden Vision Institute (BHVI). Cette lentille est disponible de $-0,25$ D à -10 D et peut donc freiner une myopie jusqu'à -11 D si l'on tient compte de la distance verre-œil.

>>> Le laboratoire Menicon a lancé en mai 2022 sa lentille Bloom 1 D avec un logiciel qui accompagne les adaptateurs et le patient pour une meilleure compliance. Cette lentille obéit à un principe d'EDOF différent (*fig. 1*), sa vision centrale avec une addition croissante rapide génère un flou visuel et un effet de trou sténopéique. Elle est disponible de $-0,25$ D à -10 D par pas de $0,25$ D. Il s'agit donc davantage d'un "concept Bloom" avec sa proposition de contrôle de la myopie en lentille souple jetable journalière en hydrogel en plus des lentilles d'orthokératologie déjà disponibles. Grâce à cette nouvelle lentille, le laboratoire entend répondre à toutes les demandes de contrôle de la myopie.

>>> Plusieurs nouvelles lentilles trimestrielles sont disponibles. Celles du laboratoire espagnol TIEDRA Esencia et Esencia toric avec marquage CE, en hydrogel. Ces lentilles ont une vision de loin (VL) centrale et une couronne périphérique d'addition $+3$ D (*fig. 2*).

>>> Le laboratoire suisse SwissLens commence à distribuer ses lentilles en France, notamment la Relax, lentille trimestrielle en silico-hydrogel disponible en deux matériaux et totalement customizable. Les couronnes d'addition sont modulables en puissance et en positionnement par rapport au centre de la lentille (*fig. 3*).

>>> Le laboratoire Mark'envoy lance la MYLO torique, une extension de sa gamme MYLO. Il s'agit d'une lentille mensuelle en silico-hydrogel obéissant au principe de l'EDOF (brevet BHVI). La gamme permet de corriger les astigmates avec des cylindres de $-0,25$ D à -15 D. Cette lentille est la même que la lentille

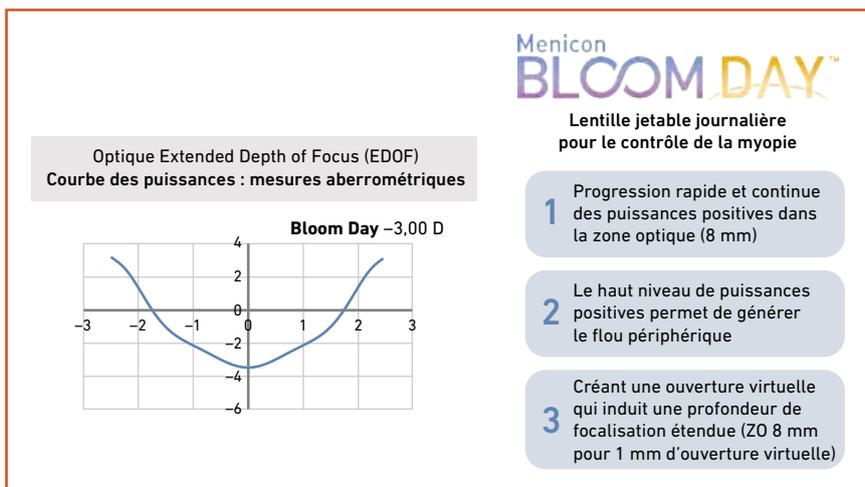


Fig. 1.

I L'Année ophtalmologique

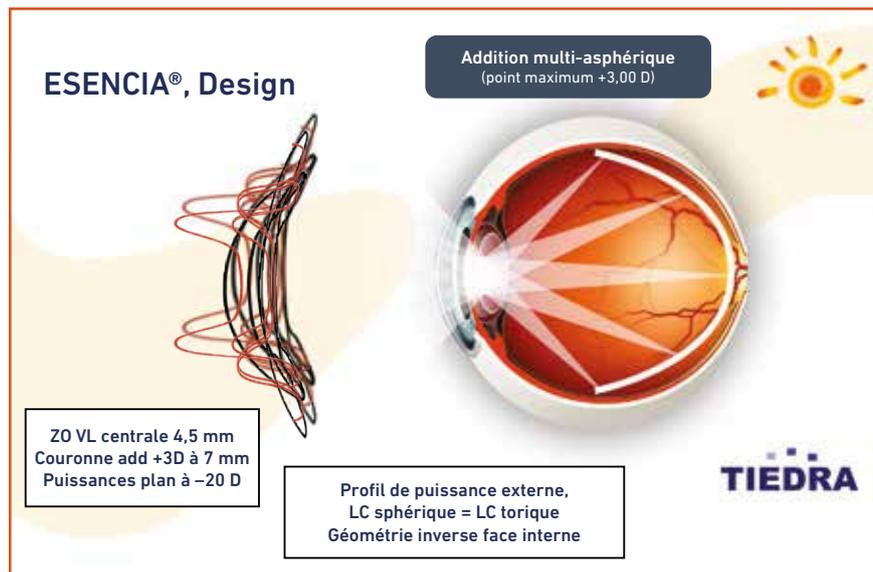


Fig. 2.

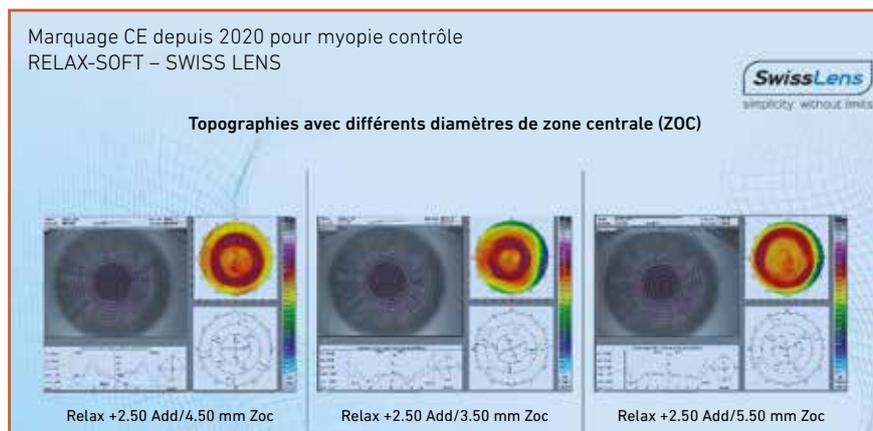


Fig. 3.

“EDOF mid” qui permet de corriger la presbytie.

2. Toujours pour la freination myopique, quelques nouveautés en lentilles d'orthokératologie

>>> Menicon a développé une nouvelle lentille Bloom Night inspirée de la ZNight dont elle partage le matériau et la géométrie à quelques détails près (en particulier une hauteur de clairance lacrymale centrale fixe lors du changement de rayon central, lentille semestrielle pour la modifier en cas d'évolution).

Elle fait partie d'un ensemble comprenant, outre les lentilles elles-mêmes, les produits d'entretien (Bloom Care/ Bloom Progent), un logiciel en ligne beaucoup plus détaillé et plus puissant que l'actuel Easyfit (Bloom Easyfit) qui va accompagner l'adaptateur à la fois pour la première prescription et au cours du suivi, avec e-learning (indispensable à l'obtention de la licence d'exploitation) pour que le contactologue puisse en connaître et utiliser toutes les subtilités. L'ensemble se double d'une application mobile pour le dialogue avec les jeunes patients et leurs parents (Bloom app.)

permettant de trouver une solution aux questions fréquentes et d'obtenir automatiquement l'historique de l'adaptation et le ressenti lors des consultations.

>>> Chez Precilens, la DRL (*double reservoir lens*, double réservoir de larmes) a confirmé l'intérêt d'une zone optique adaptable pour freiner la myopie. La plupart des lentilles d'orthokératologie proposées sont des lentilles destinées à compenser la myopie de l'adulte. On s'est en effet aperçu que, dans certaines circonstances, ces lentilles freinaient la myopie, d'où des pourcentages de freination comparables à ceux des lunettes défocalisantes ou des lentilles souples spécifiques. La DRL se présente avec deux designs spécifiques, PREVENTION (apparue en 2018) jusqu'à -4 D et Contrôle Myopie au-delà (jusqu'à -7 D), qui vont adapter la taille de la zone optique afin de faire rentrer l'anneau rouge topographique dans l'aire pupillaire, ce qui est le véritable moteur de la freination.

En 2022, une étude comparative indépendante concernant 3 lentilles d'orthokératologie ayant des diamètres de zone optique différents a été publiée avec des résultats tranchés : la freination de longueur axiale était de 85 % dans le groupe “contrôle myopique” avec zone centrale asphérique (de diamètre 5 mm avec la DRL) *versus* 50 % dans les autres groupes (diamètre 6,2 mm), concluant qu'une zone de traitement plus petite et plus asphérique peut être bénéfique pour réduire l'allongement axial chez les enfants subissant un traitement orthokératologique, quelle que soit leur erreur de réfraction myopique de base.

Une étude française a également été menée (on sait que les caractéristiques ethniques influent sur la rapidité de progression des myopies). Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique sur 200 adaptations de lentilles DRL (Prévention et Contrôle Myopie) avec un suivi de 2 ans, comparée à une cohorte d'enfants d'âge comparable n'ayant pas eu de traitement préventif. Le pourcen-

La vie exige davantage de nos yeux

Un **MAX** de confort. Un **MAX** de performance visuelle.*1

Une combinaison inédite de 2 nouvelles technologies²

TEARSTABLE™



Prolonge la stabilité du film lacrymal^{2,3}

FILTRE OPTIBLUE™ LIGHT**



Filtre à 60% la lumière bleu-violet** 2, 4, 5

NOUVEAU



2 rayons 8,5 et 9,0 mm



3 additions LOW, MID, HIGH par 0,25D

Images produits à des fins illustratives uniquement.

Pour passer commande : www.jnjvision.com ou contacter le service clients ACUVUE® à service@acuvue.fr ou au 01 55 69 51 42.

*Versus ACUVUE® OASYS 1-DAY. **Il n'a pas été démontré que filtrer la lumière HEV par les lentilles de contact confère au porteur un quelconque bénéfice systémique et/ou de santé oculaire, incluant notamment une protection de la rétine, une protection face à la progression de la cataracte, une réduction de la fatigue oculaire, une amélioration du contraste ou de l'acuité visuelle, une diminution de l'éblouissement, une amélioration de la vision en situation de faible lumière, ou une amélioration du rythme circadien/ du cycle de sommeil. Pour plus d'informations, consulter un professionnel de la santé oculaire. 1.Données internes JJV 2022. Réponses subjectives sur les lentilles de contact ACUVUE® OASYS MAX 1-Day. Meta-analyse rétrospective. 2.Données internes JJV 2022. TearStable Technology Definition. 3.Données internes JJV 2022. Effet sur le film lacrymal et évaluation des artefacts visuels de la famille ACUVUE® OASYS MAX 1-Day avec la technologie TearStable. 4.Données internes JJV 2022. Propriété du matériau : 1-DAY ACUVUE® MOIST, 1-DAY ACUVUE® TruEye®, ACUVUE® OASYS 1-Day with Hydraluxe® Technology and ACUVUE® OASYS MAX 1-Day with TearStable™ Technology marque de lentilles de contact et autres marques de dispositif journalier de lentilles de contact. 5.Martin P. Mohammed C, Scales C. VIS-TD-108832/1 : Transmittance Characteristics Memo for Commercial Lenses. 2022. Les lentilles de contact ACUVUE® sont destinées aux amétropies sous réserve d'une prescription médicale. Comme avec toute lentille de contact, des problèmes oculaires, notamment des ulcères cornéens, peuvent apparaître. Certains porteurs de lentilles peuvent ressentir une légère irritation, des démangeaisons ou une gêne. Les lentilles de contact ne doivent pas être utilisées en cas d'infections oculaires ou de toute autre affection oculaire, ou en cas de maladie systémique pouvant affecter l'œil. Avant toute utilisation, se référer à la notice d'utilisation et à l'étiquetage pour connaître les contre-indications, les effets indésirables, les précautions ou consulter notre site internet J&J : <https://www.jnjvisioncare.fr/important-safety-information>. Toutes les lentilles de contact de la marque ACUVUE® possèdent un filtre UV de Classe 1 ou 2, aidant à protéger la cornée et l'intérieur de l'œil des rayons UV nocifs. Les lentilles de contact avec filtre UV ne peuvent se substituer à une protection oculaire absorbant les UV telle que les lunettes de soleil classiques ou avec coques latérales car elles ne recouvrent pas l'intégralité des tissus oculaires annexes. Les lentilles de contact ne peuvent se substituer au port de lunettes de soleil. Il s'agit d'un dispositif médical de classe IIa (CE 2797). Mandataire Européen : AMO Ireland (Irlande). ACUVUE® OASYS MAX 1-DAY, ACUVUE® OASYS MAX 1-DAY MULTIFOCAL, ACUVUE® OASYS 1-DAY sont des marques de Johnson & Johnson Medical SAS, 1, rue Camille Desmoulins, 92130 Issy-Les-Moulineaux. RCS Nanterre B612 030 619. © Johnson & Johnson Medical SAS 2023. « Document réservé à l'usage des professionnels de santé ». PP2023MLT4343. Février 2023

Johnson & Johnson VISION

I L'Année ophtalmologique

tage de freination myopique était là aussi de 80 %, ce qui est cohérent et confirme la supériorité nette de l'orthokératologie spécifique avec contrôle myopique sur toutes les autres techniques (pharmacologique, verres de lunettes défocalisants ou lentilles portées en journée). La permanence de l'effet orthokératologique sur tout le nycthémère peut être une piste d'explication [1, 2].

Actuellement, d'autres fabricants proposent des lentilles d'orthokératologie avec customisation de zone optique, en particulier :

- LCS avec l'Aeria OK (orthokératologie classique) et MC (contrôle myopique avancé) pour laquelle on bénéficie d'une très haute perméabilité ;
- SwissLens avec la Relax ;
- Appenzeller Kontaktlinsen (AKL) peut moduler à la demande le diamètre de la zone optique.

3. Lentilles rigides pour freiner la myopie

Enfin, certains laboratoires mettent à présent à disposition des lentilles rigides portées le jour pour freiner la myopie. Outre Precilens avec la PRE AMYOPIC disponible depuis 3 ans en torique interne ou externe, TIEDRA propose Esencia RPG (existe en version torique interne), AKL propose le concept ProASSIST, disponible dans sa gamme rigide i-MAP qui va consister à recréer un profil optique d'une orthokératologie. Elle se décline selon 3 facteurs de risque : très élevé/élevé/modéré (ce qui génèrera un défocus plus ou moins fort et plus ou moins proche de la pupille).

Nouveautés en lentilles souples

1. Lentilles sphériques

Côté lentilles sphériques, on a remarqué la sortie de l'Ultra One Day-Bausch & Lomb dont le matériau relargue des électrolytes comme le K⁺. Ce nouveau

matériau est le fruit d'une réflexion sur le rapport DEWS II qui montre les modifications des larmes dans les syndromes secs avec, entre autres, une carence en potassium. La finalité de ce nouveau matériau est de palier les syndromes secs dans un contexte de vie de plus en plus "connecté".

>>> Chez Alcon, la gamme de la TOTAL 1, lentille jetable journalière, s'agrandit avec la TOTAL 1 pour astigmates, jetable, journalière avec un Dk/e de 127, mais aussi la sortie de la TOTAL 30, lentille mensuelle en silico-hydrogel pour astigmates avec un Dk/e de 123. Pour rappel, ces lentilles sont toutes en silico-hydrogel avec un gradient d'eau variable au sein de la lentille. La lentille TOTAL 30 revendique une technologie Celligent lui permettant de ressembler à la structure du glycocalyx.

Pour la TOTAL 1, l'ajout de phosphatidylcholine dans la lentille, libérable, permet de limiter les sensations de sécheresse.

>>> L'Oasys Max 1-Day en version journalière et 15 jours est sortie depuis septembre 2022. Cette nouvelle gamme de lentilles, qui comprend également les multifocales, possède un filtre bleu et

une technologie TearStable afin de minimiser la "pervaporation", autrement dit l'évaporation du film lacrymal. Le matériau reste le Senofilcon A. La lentille est disponible de -12 D à +6 D.

>>> Ophtalmic élargit ses gammes de RX mensuelles et RX trimestrielles avec davantage de rayons et de diamètres proposés, soit plusieurs millions de combinaisons customisables ! Ce même laboratoire développe une offre en lentilles jetables journalières en silico-hydrogel, groupe 5 FDA, peu coûteuses ACCESS 1 Day avec une gamme allant de -0 D à +8 D et une Dk/e de 86.

La liste se poursuit à ce jour et l'on pensera au Contaguide avec sa version actualisée tous les ans.

2. Lentilles multifocales

>>> On retiendra la sortie de la MyDay multifocale dont l'adaptation est novatrice puisque l'on ne modifie que la lentille de l'œil non préférentiel. L'œil préféré en VL restera tout au long de la vie du patient porteur du profil LOW. Lorsque la presbytie s'accroît, on utilisera les profils Med et High uniquement sur l'œil non préférentiel en VL (fig. 4). Ce type d'adaptation prolonge "la philo-

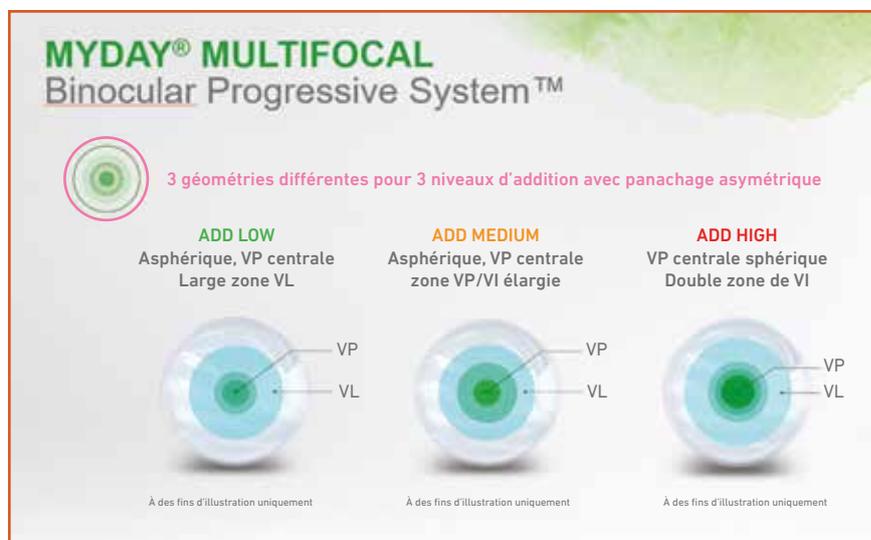


Fig. 4.

sophie” du laboratoire CooperVision qui privilégie les équipements asymétriques comme déjà la Biofinity Multifocal.

>>> Johnson & Johnson commercialise sa lentille Acuvue Oasys MAX Multifocal 1-Day qui vient compléter la gamme de la 1-Day Moist Multifocal. La MAX est une lentille en Senofilcon A. Elle est équipée d’un filtre OptiBlue Light. Cette lentille possède 183 profils différents en fonction de l’amétrope et de l’addition comme la 1-Day Moist Multifocal.

Par ailleurs, Johnson & Johnson annonce la fin de la commercialisation de sa lentille Acuvue for Presbyopia. Cette lentille de géométrie particulière est unique à VL centrale avec des anneaux concentriques d’addition. Elle sera probablement plus difficile à remplacer du fait de sa spécificité.

■ La vie contactologique

La Société française des ophtalmologistes adaptateurs de lentilles de contact (SFOALC) a élu son nouveau bureau en mai 2022 et entérine la nomination de sa nouvelle présidente, le Dr Aurore Muselier (Paris).

Depuis cette année, la SFOALC est présente sur LinkedIn et vous pourrez ainsi être informés des réunions proposées et suivre votre société savante.

■ Lentilles spéciales et rigides

1. L’orthokératologie pour d’autres indications que la myopie

Elle ne sert pas uniquement à compenser la myopie. Nous avons déjà l’astigmatisme, l’hypermétropie (pour chacun inférieur à 4Δ) et la presbytie avec un profil Near sur l’œil dominé.

>>> Le laboratoire TIEDRA se targue ainsi de plusieurs indications avec “Alexa Haute Résolution” censée, avec

ses 5 courbures, avoir d’emblée une bonne stabilisation :

– post-LASIK en cas d’insuffisance de correction et sans reprise chirurgicale possible ;

– myopie faible, modérée ou forte ($< -10\Delta$), hypermétropie ($< 6\Delta$) et astigmatisme ($< 3,5\Delta$).

À noter une possibilité de travailler avec une boîte d’essai (gain de temps pour la première lentille afin d’évaluer le diamètre et le centrage en début de traitement).

>>> Le laboratoire AKL présente l’iNight, qui existe en torique et multifocale pour les myopies < -6 avec presbytie inférieure à la valeur absolue de la myopie et un diamètre ajustable de la zone de près. Cette géométrie originale crée une zone positive au centre de la zone optique.

>>> SwissLens propose également une lentille d’orthokératologie NightFlex qui compense l’hypermétropie ($< 4,5\Delta$), la myopie ($< -9\Delta$) et l’astigmatisme ($< 5\Delta$).

>>> LCS met à disposition un logiciel de calcul en ligne iAdapt pour le calcul de la première lentille Aeria OK et le suivi.

2. Lentilles rigides perméables aux gaz

>>> Les lentilles rigides perméables (LRPG) ont toujours voix au chapitre tant dans les indications classiques (amétropies fortes, équipements des juniors, astigmatismes cornéens antérieurs, kératométries hors normes, sécheresses) que pour les cornées irrégulières. De nouvelles géométries permettent de les adapter encore plus simplement.

>>> Chez TIEDRA, l’Alexa Presbi est personnalisable et adaptable au diamètre pupillaire du patient afin d’offrir la meilleure qualité visuelle possible et de résoudre les problématiques connues en adaptation multifocale. Les zones optiques peuvent être modifiées pour laisser une VP ou une VL plus larges.

La zone optique centrale sphérique de vision de loin offre une vision nette et confortable dès la pose. La zone intermédiaire permet une progression douce de l’addition grâce à sa géométrie multi-sphérique. La zone de vision de près convient aux additions jusqu’à $+3,50$ D.

>>> Le laboratoire AKL propose la gamme i-MAP AS qui se décline en sphérique, torique, bitorique, multifocale CD/CN ou encore bifocale. Plus simplement, il s’agit d’une gamme de lentilles avec la même face postérieure pour tout adapter ! C’est une géométrie multicourbe, bien adaptée aux adaptations en grand diamètre $\varnothing t = \text{DHIV} - 1 \text{ mm}$. La zone optique interne (BOZD) est de 6 mm (modulable si besoin), la description des dégagements de la face postérieure se fait par une valeur d’excentricité numérique (n. E). La règle d’adaptation est simple : $R_o = K$, voire plus serrée en cas d’astigmatisme.

En cas d’intolérance aux LRPG, il est possible d’augmenter légèrement le diamètre total pour dépasser le limbe : ce sont les lentilles minisclérales.

>>> SwissLens propose une ScleraFlex de diamètre 15 unique qui permet de conjuguer confort et vision. Trois paramètres seulement permettent d’en diminuer le coût : la flèche (hauteur sagittale), qui doit laisser une clairance de 150μ , la sclère et une éventuelle asymétrie. La géométrie permet un dégagement suffisant au limbe. Une géométrie inverse permet l’équipement post-chirurgie sans touché limbique ni clairance trop importante.

3. Pour les cornées irrégulières

>>> Les lentilles EyeBrid (LCS) bénéficient, dans la gamme Excel, d’un traitement Hydra-PEG qui permet de doubler la validité à 6 mois (et donc de diminuer d’autant le coût) et se conjuguent en EyeBrid Silicone pour les cornées sans trop d’irrégularités, EyeBrid Airkone pour les cornées irrégulières, EyeBrid

I L'Année ophtalmologique

Oblate en post-chirurgie. Elles peuvent toutes être multifocales avec foyer central au choix (*near* ou *distance*). Le département Recherche & Développement de ce laboratoire français annonce la sortie prochaine de la partie rigide de cette lentille en Dk 220.

>>> AKL propose la lentille Excellent-KK, une lentille kératocône disponible en torique, avec 4 quadrants possibles et en progressive si besoin. Il s'agit d'une lentille à 5 courbes. Les paramètres de commandes sont limités : courbe de base (rayon ou BC), facteur d'aplatissement périphérique (AF) et diamètre. Le facteur AF comprend tous les diamètres de la zone périphérique arrière et rayons correspondants (de la BOZD jusqu'au bord de la lentille) : un seul paramètre est égal à 4 modifications pour mieux suivre le profil cornéen kératoconique. 16 facteurs d'aplatissement sont disponibles de +4 à -4 par 0,5 pour adapter tous les stades de kératocône.

>>> Le laboratoire TIEDRA, de son côté, fabrique une Alexa ES 12,70 minisclérale avec deux paramètres principaux, le Ro et le Rsc (rayon scléral). Cette lentille s'adapte à la manière d'une lentille cornéenne au centre avec un appui réparti entre cornée et sclère et un renouvellement lacrymal important en zone limbique : meilleur confort, vision stable, centrage facilité, manipulation aisée, pas d'indentation sclérale, meilleure oxygénation, pour tous les types de cornées oblates/prolates, régulières/irrégulières, en multifocale et tore externe.

>>> AKL, enfin, a fait évoluer la gamme de lentilles sclérales iFlex en iMatrix avec en particulier un profil multifocal différent qui pourrait simplifier la vie des presbytes.

■ Learning academies

Mark'ennovy lance son site de formation en ligne cette année. Rappelons que la plupart des laboratoires disposent de *learning academies* soit en présentiel, soit en distanciel avec des wetlab. Il existe donc de multiples possibilités de se former. Citons, par exemple, le campus Menicon, le programme d'accompagnement VISION-R de Johnson & Johnson ou encore la CooperVision Learning Academy.

Le 15-20 Institute offre quant à lui une formation en contactologie accessible en direct mais également en différé à tout moment. La dernière session "Best of Contactologie 3" a eu lieu en novembre 2022. Une session 4 est prévue en novembre 2023.

■ Flux tendus et ruptures de production

La situation politique mondiale freine parfois certaines productions. Ainsi, depuis quelques mois, la solution d'entretien AOSEPT d'Alcon est difficile à trouver. Le fabricant Menicon a annoncé l'arrêt de l'équipement des nouveaux porteurs en Miru jusqu'à nouvelle information et nous remarquons des lenteurs

d'approvisionnement chez de multiples laboratoires. Mais tout finit par arriver, par conséquent poursuivons comme avant nos adaptations contactologiques en informant nos patients de ces éventuels délais additionnels.

■ Conclusion

L'année 2022 s'est révélée riche dans le domaine de la contactologie, plus particulièrement concernant le contrôle de la myopie qui est devenu un standard de prise en charge pour l'enfant et l'adolescent. Mais les presbytes sont toujours gâtés, ainsi que les *geeks* qui souffrent souvent de sécheresse oculaire. N'oublions pas qu'il devient de plus en plus facile de se former également avec de multiples modalités adaptées à tous. Pourquoi alors ne pas se lancer dans l'aventure contactologique pour le plus grand bonheur de nos patients ?

BIBLIOGRAPHIE

1. ZHANG Z, ZHOU J, ZENG L *et al.* The effect of corneal power distribution on axial elongation in children using three different orthokeratology lens designs. *Cont Lens Anterior Eye*, 2023;46:101749.
2. LI N, LIN W, ZHANG K *et al.* The effect of back optic zone diameter on relative corneal refractive power distribution and corneal higher-order aberrations in orthokeratology. *Cont Lens Anterior Eye*, 2023;46:101755.

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

I L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans l'allergie oculaire ?



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

Les affections allergiques sont devenues en quelques décennies un problème majeur de santé publique dans les pays développés. Notre spécialité n'est pas épargnée, l'allergie oculaire faisant partie intégrante de la pratique quotidienne de l'ophtalmologue. De nombreuses études de recherche fondamentale et clinique sont menées chaque année, tant sur le versant physiopathologique que thérapeutique pour, *in fine*, tenter de faire évoluer la prise en charge de cette pathologie. À travers cet article, nous mettons l'accent sur certains travaux publiés sur ce sujet en 2022.

■ Quoi de neuf en épidémiologie ?

1. Conjonctivite allergique et sécheresse oculaire

L'allergie oculaire et la sécheresse oculaire font partie des pathologies ophtalmologiques les plus fréquentes et peuvent être associées chez un même

patient. Les prévalences retrouvées grâce à une méta-analyse sont de 47 % de patients atteints de conjonctivite allergique ayant une sécheresse oculaire et, à l'inverse, 18 % de patients atteints de sécheresse oculaire ayant une conjonctivite allergique (CA) comorbide [1]. Ces chiffres soulignent l'importance d'une prise en charge globale, conjointe et concomitante des deux pathologies.

2. Sévérité et durée de la conjonctivite allergique et de ses comorbidités

À travers la cohorte prospective multicentrique Alergológica 2015, Sánchez-Hernández *et al.* ont rétrospectivement classé l'atteinte allergique oculaire des inclus selon la classification DECA et ont observé son association avec deux comorbidités principales : la rhinite allergique et l'asthme [2]. La prévalence de la conjonctivite allergique retrouvée dans l'étude est de 33 %, ce qui est concordant avec les autres études épidémiologiques menées jusqu'ici, les formes les plus représentées étant les formes modérées intermittentes et modérées persistantes.

Dans la population adulte de la cohorte, un lien entre sévérité et durée des trois comorbidités a été mis en évidence : plus la sévérité et la durée de l'atteinte allergique oculaire étaient importantes, plus la sévérité et la durée de la rhinite et de l'asthme l'étaient aussi.

3. Atopie

Une grande cohorte finlandaise a permis d'étudier l'association de différents facteurs aux manifestations atopiques [3]. Il en ressort que la pré-

sence d'un terrain allergique chez les parents et la polysensibilisation aux pneumallergènes sont significativement associés à la dermatite atopique (DA), à la rhinite allergique (RA), à la conjonctivite allergique et à l'asthme.

La survenue de symptômes à l'intérieur de l'habitat est associée statistiquement à la DA, la RA, la CA et l'asthme.

Cette cohorte met aussi en avant une association protectrice de l'habitat rural durant l'enfance vis-à-vis de la rhinite et de la conjonctivite allergique.

4. Allergie et fibres optiques rétiniennes

Peu d'études portent sur la relation entre pathologie allergique oculaire et fond d'œil. Partant de ce constat, une équipe chinoise a cherché à observer, grâce à des clichés OCT et OCT-A, les différences d'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes ainsi que de la densité microvasculaire rétinienne chez l'enfant avec atteinte allergique oculaire *versus* une population d'enfants contrôles. Chez les enfants ayant une allergie oculaire, la couche des fibres nerveuses rétiniennes était diminuée alors qu'aucune différence de microvascularisation rétinienne n'a été retrouvée. Cependant, des études longitudinales et dans d'autres groupes d'âge sont nécessaires pour appuyer cette observation [4].

5. Pollution et grossesse

De nombreuses études ont évalué le lien entre l'exposition à la pollution atmosphérique post-natale et les allergies oculaires. Une étude menée à Wuhan s'intéresse cette fois-ci à l'exposition prénatale et

I L'Année ophtalmologique

montre une association statistiquement significative entre l'exposition à la pollution atmosphérique durant la grossesse (2^e trimestre) et le développement d'affections allergiques, dont la conjonctivite allergique, durant la vie de l'enfant [5].

Quoi de neuf en physiopathologie ?

1. IgE totales et conjonctivite allergique saisonnière

Dans l'allergie oculaire IgE-médiée, au sein des examens paracliniques réalisables au moment du diagnostic, peuvent être utilisés les prélèvements sériques ou lacrymaux avec dosage des IgE. Le rapport IgE sériques/IgE lacrymales peut d'ailleurs être utilisé pour mettre en évidence une production locale d'IgE.

Une étude s'est intéressée à la corrélation entre les taux d'IgE lacrymaux dans la sévérité et le pronostic de la conjonctivite allergique saisonnière (CAS) par rapport aux taux d'IgE sériques [6]. Les IgE lacrymales mesurées étaient corrélées aux symptômes, aux signes cliniques et à la sévérité de ceux-ci ainsi qu'à leur évolution. Selon les auteurs, la mesure des IgE totales lacrymales pourrait être développée comme méthode rapide et immédiate de diagnostic, de sévérité et de pronostic de CAS.

2. Micro-ARN et affections conjonctivales

Les micro-ARN (miARN) ont pour fonction de réguler les ARN codants de certains gènes. Ils sont connus pour réguler des processus cellulaires clés tels que la prolifération, la différenciation et l'apoptose cellulaire ainsi que certains processus inflammatoires. Une revue coréenne revient sur leur rôle retrouvé dans différentes affections conjonctivales, notamment les affections tumorales (lymphome, mélanome), les ptérygions, le trachome et la conjonctivite allergique [7].

Parmi les dernières études sur les micro-ARN, une étude clinique chez l'homme s'est intéressée à l'expression de miR-223 [8], miARN déjà étudié dans les rhinites allergiques et l'asthme. Dans le groupe de sujets malades atteints de kératoconjonctivite vernale (KCV), une diminution d'expression de miR-223 était associée à une aggravation de la réaction inflammatoire biologique avec une augmentation des cytokines pro-inflammatoires sériques (IL6, IL8, TNF α , CRP) ainsi que des immunoglobulines sériques impliquées dans les phénomènes allergiques (IgG, IgA, IgE).

3. Oncostatine M, IL33 et KCV

Récemment, l'oncostatine M (OSM), une cytokine de la famille des IL6, a été mise en évidence en fortes concentrations dans les larmes des patients atteints de KCV.

Dans le but d'explorer son rôle, Ninomiya *et al.* ont mené une étude *in vitro* qui a mis en évidence que l'OSM diminuait l'expression de molécules participant aux jonctions cellulaires, et notamment aux jonctions serrées, telles que les E-cadhérines et ZO-1 au sein des cellules conjonctivales épithéliales humaines. Une des hypothèses avancées sur les conséquences de cette perte d'expressivité est un dysfonctionnement du rôle de barrière épithéliale pouvant faciliter la pénétration et la réaction aux allergènes environnants.

De plus, la cytokine OSM active la voie STAT 1 et 3 responsable d'une stimulation des gènes impliqués dans l'allergie oculaire et dans la production d'IL33, VEGF et CCL8 entre autres. L'IL33 induit des réactions immunitaires Th2 et a été retrouvée en fortes concentrations dans les papilles géantes de la KCV [9].

4. Complexe IgE-allergène et prurit

Cette étude expérimentale sur modèle murin met en avant le rôle des

Fc-epsilon Receptors I et plus particulièrement leur sous-unité alpha (Fc ϵ RI α), dont la présence a été mise en évidence sur les nerfs sensitifs conjonctivo-cornéens.

Le Fc ϵ RI α est un récepteur de haute affinité pour le complexe immun-IgE (IgE-IC) et leur association directe sur les nerfs sensitifs oculaires est capable de provoquer une stimulation prurigineuse [10]. Cette nouvelle voie met en lumière un autre axe d'interaction neuro-immunitaire dans la physiopathologie complexe du prurit oculaire, indépendante de la voie classique mastocytaire.

5. Allergie et morphologie meibomienne

Wu *et al.* se sont penchés sur la morphologie et la fonction des glandes meibomiennes dans la pathologie allergique chez l'enfant et l'adulte [11]. Ils ont observé que la structure et la fonction des glandes meibomiennes dans la population pédiatrique semblaient s'améliorer à l'amendement des signes cliniques allergiques, néanmoins cela n'a pas été retrouvé dans les résultats de la population adulte.

Quoi de neuf en thérapeutique ?

1. Blépharo-conjonctivites sous dupilumab : recommandations de prise en charge

Des recommandations françaises émanant d'une concertation entre ophtalmologues et dermatologues ont vu le jour en 2022 sur la gestion de l'introduction du dupilumab chez les patients atteints de dermatite atopique. Cette biothérapie systémique de type IgG4 ciblant deux cytokines majeures impliquées dans les réactions de type 2 (IL4 et IL13) est associée dans la dermatite atopique à la survenue de conjonctivites. L'évolution de ces conjonctivites associées au dupilumab reste généralement favorable.

Cette publication propose des arbres diagnostiques et insiste sur plusieurs points essentiels de la prise en charge de ces patients [12]:

– la recherche d'un antécédent de conjonctivite allergique à l'interrogatoire par le dermatologue avant la primo-prescription et, si tel est le cas, un avis ophtalmologique est recommandé;

– la prescription préventive systématique, pouvant être réalisée par le dermatologue, de larmes artificielles ainsi qu'une ordonnance anticipée de collyre antiallergique (antihistaminique, antigranulante mastocytaire) en cas d'apparition de symptômes;

– la prise en charge conjointe dermatologue/ophtalmologue avec la notion d'ophtalmologue référent.

2. Mode d'administration: fixe ou à la demande ?

Dans cette cohorte prospective et multicentrique a été évalué l'impact sur la qualité de vie des patients atteints de conjonctivite allergique saisonnière (CAS) d'un traitement antihistaminique topique instillé de manière fixe durant toute la période allergique *versus* à la demande. Les résultats de l'étude suggèrent qu'un mode d'administration fixe, à fréquence et heure déterminées, décrite comme "proactive", améliorera la qualité de vie ainsi que l'état psychologique des patients atteints de CAS [13].

3. Omalizumab

L'administration sous-cutanée d'omalizumab, un anticorps anti-IgE, en préventif avant l'apparition de symptômes de rhino-conjonctivite allergique saisonnière a montré dans cette étude une efficacité sur l'apparition des symptômes par rapport à des méthodes thérapeutiques classiques [14]. Cependant, cette étude est rétrospective, les résultats seraient à confronter à une étude randomisée prospective. L'omalizumab est déjà indiqué en France dans le traitement de l'asthme, de l'urticaire et des polypes naso-sinusiens.

4. Reproxalap

Les espèces réactives de l'aldéhyde (RASP), médiateurs de la libération cytokinique, sont la cible d'une nouvelle approche thérapeutique visant à réduire l'inflammation oculaire dans plusieurs pathologies (uvéites antérieures, sécheresse oculaire, conjonctivite allergique). Le reproxalap topique a été évalué lors d'une étude clinique de phase II où sa tolérance et sa sécurité d'utilisation ont été démontrées. L'étude suggère une efficacité de la molécule, les jours où les taux de pollens sont élevés, sur certains symptômes de l'allergie oculaire, comparée à un placebo [15]. La place du reproxalap sera à définir à travers des études de plus grande envergure et en comparaison aux molécules actuellement utilisées en pratique.

5. Nanoparticules et immunothérapie

Les nanoparticules sont étudiées depuis plusieurs années comme nouveau moyen de vecteur thérapeutique, notamment au niveau oculaire par voie topique. Une étude expérimentale s'est intéressée à ce vecteur dans l'immunothérapie (IT) ciblant l'allergie à *Ambrosia artemisiifolia* dans un modèle murin. Après administration de l'IT par vaccin avec comme vecteur le PLGA-PEG, une réduction des cytokines Th2 et de la dégranulation mastocytaire conjonctivale a été observée [16].

6. Lentilles de contact

Autre méthode d'administration développée récemment, la lentille de contact (LC) souple imprégnée de kétotifène a été étudiée sur un petit groupe de patients atteints majoritairement de formes sévères de CA (KCV, KCA). Elle semble suggérer un intérêt de cette voie d'administration sur le contrôle des symptômes allergiques chez des patients déjà porteurs de LC et étant dans une phase stabilisée de la maladie [17].

De nouvelles études sur la place de cet outil innovant dans l'arsenal thé-

rapeutique de l'allergie oculaire sont nécessaires.

7. Ciclosporine topique et KCV

L'analyse regroupée par Leonardi *et al.* de deux études contrôlées randomisées, NOVATIVE et VEKTIS, conforte l'utilisation de la ciclosporine topique en émulsion cationique dans la population pédiatrique atteinte de KCV [18]. Elle a permis la comparaison de deux schémas thérapeutiques à doses différentes (faible/forte) et montre la sécurité, la tolérance et l'efficacité sur l'atteinte cornéenne (kératite) des deux schémas.

Conclusion

Les recherches de cette année 2022 permettent, une nouvelle fois, d'appréhender un peu plus certains mécanismes de l'allergie oculaire et d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques, à travers de nouvelles molécules ou formes galéniques. Chaque réponse apportée entraîne une nouvelle interrogation, ouvrant la porte à de futurs sujets de recherche et innovations.

BIBLIOGRAPHIE

- AKASAKI Y, INOMATA T, SUNG J *et al.* Prevalence of Comorbidity between Dry Eye and Allergic Conjunctivitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11:3643.
- SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ MC, DORDAL MT, NAVARRO AM *et al.* Severity and duration of allergic conjunctivitis: are they associated with severity and duration of allergic rhinitis and asthma? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2022;54:277-283.
- HAARALA AK, SINIKUMPU SP, JOKELAINEN J *et al.* Associative factors for atopic dermatitis and other atopic diseases in middle-aged adults: A population-based birth cohort study among 5373 subjects. *Health Sci Rep.* 2022;6:e1015.
- CHEN D, LI R, HUANG D *et al.* Altered retinal nerve fiber layer thickness in children with allergic conjunctivitis: the Nanjing eye study. *BMC Ophthalmol.* 2022;22:183.

I L'Année ophtalmologique

5. GUO M, WEI L, YAN H *et al.* Exposure to ambient air pollution during trimesters of pregnancy and childhood allergic diseases in Wuhan, China. *Int J Environ Health Res*, 2022;32:1962-1972.
6. BAO J, TIAN L, MENG Y *et al.* Total IgE in tears accurately reflects the severity and predicts the prognosis of seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Transl Allergy*, 2022;12:e12139.
7. SYEDNH, ZUNAINAE, WAN-NAZATULSHIMAS *et al.* MicroRNA and Their Potential Role in Conjunctival Disorders. *Korean J Ophthalmol*, 2022;36:452-462.
8. ZHANG S, SUN W. Clinical implications of miR-223 in allergic conjunctivitis and related factors affecting disease recurrence. *Clin Immunol*. 2022;237:108966.
9. NINOMIYA I, YAMATOYA K, MASHIMO K *et al.* Role of Oncostatin M in the Pathogenesis of Vernal Keratoconjunctivitis: Focus on the Barrier Function of the Epithelium and Interleukin-33 Production by Fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022;63:26.
10. CUI H, LIU F, FANG Y *et al.* Neuronal FcεRIα directly mediates ocular itch via IgE-immune complex in a mouse model of allergic conjunctivitis. *J Neuroinflammation*, 2022;19:55.
11. WU Y, JIANG H, ZHOU X *et al.* Morphological and Functional Changes of Meibomian Glands in Pediatric and Adult Patients with Allergic Conjunctivitis. *J Clin Med*, 2022;11:1427.
12. DOAN S, ARNOULD L, FEBVAY C *et al.* Blépharo-conjonctivites sous dupilumab: recommandations du groupe CEDRE. Dermatite atopique, conjonctivites et dupilumab: quelle prise en charge? [Dupilumab-related blepharoconjunctivitis: Recommendations of the CEDRE group. Atopic dermatitis, conjunctivitis and dupilumab: Which management approach?]. *J Fr Ophtalmol*, 2022;45:277-287.
13. FUKUSHIMA A, MIYAZAKI D, KISHIMOTO H *et al.*; Proactive Study Group. Efficacy of Proactive Topical Antihistamine Use in Patients with Seasonal Allergic Conjunctivitis. *Adv Ther*, 2022; 39:5568-5581.
14. Tang R, Lei S, Zhu L *et al.* Prevention of omalizumab for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a retrospective cohort study. *Front Immunol*, 2022 Jul 28;13:913424. doi: 10.3389/fimmu.2022.913424. PMID: 35967427; PMCID: PMC9366907.
15. CAVANAGH B, GOMES PJ, STARR CE *et al.* Reproxalap Activity and Estimation of Clinically Relevant Thresholds for Ocular Itching and Redness in a Randomized Allergic Conjunctivitis Field Trial. *Ophthalmol Ther*, 2022; 11:1449-1461.
16. CAO H, LIU L, WANG J, GONG M *et al.* Effects of rAmb a 1-Loaded PLGA-PEG Nanoparticles in a Murine Model of Allergic Conjunctivitis. *Molecules*, 2022;27:598.
17. TANAKA H, TATSUKAWA Y, YOSHITOMI K *et al.* Effects of Antihistamine-Releasing Contact Lenses on Severe Allergic Conjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022;1-3.
18. LEONARDI A, DOAN S, ARAGONA P *et al.* Topical cyclosporine A cationic ophthalmic emulsion in paediatric vernal keratoconjunctivitis: pooled analysis of randomised NOVATIVE and VEKTIS trials. *Eye (Lond)*, 2022.

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

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en inflammation oculaire ? Les avancées de l'intelligence artificielle



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

Intelligence artificielle : concept et applications

Le concept d'intelligence artificielle (IA) a toujours fasciné les chercheurs depuis le développement des premiers ordinateurs. La définition correcte de l'IA a fait l'objet de nombreuses discussions. Son origine remonte à 1936 lorsqu'un mathématicien, Alan Turing, a publié son article bien connu sur les "computable numbers". Cet article mentionnait pour la première fois le concept d'algorithme qui établit les bases de l'informatique théorique et des ordinateurs eux-mêmes [1].

Le concept de base de l'IA est ainsi de rendre les machines intelligentes. L'IA est actuellement définie comme "la théorie et le développement de systèmes informatiques capables d'effectuer des tâches nécessitant normalement l'intelligence humaine, telles que la perception visuelle, la reconnaissance de la parole, la prise de décision et la traduction entre les langues" [2].

L'une des applications de l'IA de plus en plus explorées en médecine est l'apprentissage automatique, en particulier l'apprentissage en profondeur ("deep learning"). Les techniques d'apprentissage en profondeur permettent aux algorithmes, qui sont organisés en plusieurs couches de traitement, d'"apprendre" des données pour fournir un résultat particulier [3]. Ces techniques pourraient révolutionner le domaine du traitement d'images, notamment en ophtalmologie et particulièrement dans la rétinopathie diabétique ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), domaines où de nombreuses publications sont déjà disponibles [4].

Les uvéites représentent aussi un champ où l'IA pourrait aider le clinicien, tant dans l'interprétation des images que pour la classification ou les décisions thérapeutiques en découlant. L'objectif de cet article est de faire le point sur l'utilisation de l'IA dans la prise en charge des uvéites.

Intelligence artificielle et imagerie des uvéites

1. Imagerie du segment antérieur

La méthode de référence actuelle pour quantifier l'inflammation de la chambre antérieure implique le comptage subjectif des cellules et l'évaluation du flare lors de l'examen clinique avec une lampe à fente. Différentes initiatives ont tenté de surmonter ce défi en essayant d'automatiser le score d'inflammation par le traitement d'images OCT. En ce sens, plusieurs études ont montré une corrélation du score d'inflamma-

tion en chambre antérieure définie par la SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*) avec une notation automatique à l'aide de l'algorithme Image J Particle Analysis (http://imagej.net/Particle_Analysis), avec un simple OCT en balayage swept-source (SS) [5] ou ImageIQ (Cleveland, OH, USA) combinés à la plate-forme ImagePro Plus (Media Cybernetics, Rockville, MD, USA) en B-scans et reconstructions 3D en OCT-SD [6].

Invernizzi *et al.* ont corrélé l'inflammation de chambre antérieure mesurée en SS-OCT avec les mesures en photométrie (*laser flare meter*). Comparativement aux classifications SUN, cette méthode a montré une corrélation positive chez les patients atteints d'uvéite active. Cependant, l'outil s'est avéré peu efficace dans les formes inactives [7]. Les résultats ont été récemment améliorés en utilisant une imagerie de la face postérieure de la cornée [8].

Enfin, Kang *et al.* ont montré qu'il existait une différence statistiquement significative de l'excentricité des cellules inflammatoires (aplatissement morphologique) calculée par un algorithme automatique implémenté en Python (Python Software Foundation) chez des patients présentant une uvéite, une inflammation post-chirurgicale ou une hémorragie vitréenne. Autrement dit, la machine s'est montrée capable de discriminer ces trois causes de Tyndall [9].

Les mêmes outils sont aujourd'hui à l'étude pour l'analyse des dépôts sur la cristalloïde antérieure, notamment dans la cyclite hétérochromique de Fuchs.

I L'Année ophtalmologique

2. Imagerie de la rétine et du vitré

● Imagerie en OCT

La quantification de l'inflammation vitréenne en imagerie est plus difficile à standardiser du fait de la variabilité des classifications cliniques mais aussi de la difficulté fréquente à obtenir des images de qualité (perte de la transparence des milieux). L'imagerie en OCT permet de s'affranchir partiellement de la perte de transparence des milieux en corrigeant les images en fonction de l'intensité de l'épithélium pigmentaire (l'intensité diminue de manière relativement linéaire avec l'opacité des milieux) [10]. Certains outils sont disponibles en ligne pour quantifier le Tyndall vitréen, même si leurs applications en vie réelle sont assez limitées [11].

La quantification de l'épaisseur choroïdienne a été proposée comme un biomarqueur inflammatoire important dans certaines formes d'uvéïte. Elle permettrait d'approcher l'atténuation du débit et de la qualité de la vascularisation choroïdiens. Des publications ont ainsi proposé d'utiliser le rapport de la surface vasculaire à la surface choroïdienne totale en (EDI)-OCT. Ces mesures reposent cependant sur une segmentation manuelle et l'IA n'intervient que dans les calculs et la quantification relative des données [12].

● Imagerie en OCT-angiographie

L'OCT-angiographie (OCTA) a été utile pour établir la physiopathologie de certaines entités de l'uvéïte telles que l'épithéliopathie pigmentaire placôïde multiple postérieure aiguë (APMPPE) ou le syndrome des points blancs évanescents multiples (MEWDS). Il existe encore un besoin non satisfait en traitement d'image pour les pathologies inflammatoires, même si différents travaux ont été publiés.

Wintergerst *et al.* (en utilisant ImageJ et Fiji sa version étendue) ont pu calculer

la densité des vaisseaux, l'épaisseur de la paroi et le diamètre des vaisseaux. Cette étude a montré que tous les paramètres vasculaires rétinien étaient inférieurs chez les patients atteints d'uvéïte intermédiaire, indépendamment de la présence d'un œdème maculaire, et la choriocapillaire présentait une plus grande hétérogénéité de perfusion chez les patients atteints d'uvéïte intermédiaire [13]. Ces résultats ont été confirmés par d'autres équipes.

Concernant l'inflammation choroïdienne, Pakzad-Vaezi *et al.* ont conçu une méthode semi-automatisée dans MATLAB pour segmenter et mesurer le déficit de flux choriocapillaire dans la choroïdite serpiginieuse [14]. Un algorithme similaire a été utilisé pour détecter automatiquement le nombre de déficit/atténuation du flux choriocapillaire ainsi que la taille et la densité moyennes de ces lésions, et a montré que les patients atteints d'uvéïte avec une atteinte postérieure ont des zones de déficit/atténuation du flux significativement plus grandes que les patients avec une uvéïte antérieure isolée ou les sujets sains [15].

● Autres modalités d'imagerie

Outre l'OCT, d'autres modalités d'imagerie jouent un rôle important dans l'uvéïte. Plusieurs auteurs ont proposé des algorithmes pour quantifier l'angiographie à la fluorescéine chez les patients uvéïtiques. Cependant, la majorité des auteurs ont segmenté manuellement les zones de fuite et d'ischémie. Afin de limiter les interventions humaines, un algorithme précédemment utilisé dans la rétinopathie diabétique pour quantifier automatiquement les fuites vasculaires dans l'angiographie à la fluorescéine a été adapté et utilisé dans l'uvéïte postérieure non infectieuse [16].

D'autres applications ont été utilisées à partir de rétinophotographies pour quantifier le *haze* vitréen ou dépister une toxoplasmose oculaire [17-18].

Intelligence artificielle et analyse clinique

L'IA est également utilisée dans l'uvéïte pour traiter des données cliniques non issues des images. L'un des exemples est le programme nommé Uvemaster, une application pour téléphone mobile établissant le diagnostic le plus probable à partir des données cliniques [19]. Récemment, le groupe de travail SUN a utilisé l'IA pour définir les critères de 25 des diagnostics cliniques d'uvéïte les plus courants (uvéïte à HLA-B27, herpès, arthrite juvénile idiopathique, sarcoïdose, Behcet...) en analysant 200 cas typiques par entité. Les cas qui ont obtenu un consensus de 75 % ou plus parmi le groupe d'experts pour appartenir à une entité spécifique ont été sélectionnés pour former l'outil d'apprentissage automatique [20].

Intelligence artificielle et marqueurs biologiques

Les principales études cherchent à identifier des marqueurs biologiques, notamment les concentrations et spectre de cytokines dans l'humeur aqueuse, permettant un diagnostic étiologique. Classiquement, les études ont utilisé des méthodes d'apprentissage automatique afin d'analyser des biomarqueurs potentiels et des voies métaboliques des uvéïtes. Les résultats sont encore modestes [21].

Conclusion

Le développement de l'intelligence artificielle s'opère depuis quelques années dans la prise en charge des uvéïtes. Cet outil cherche à faciliter l'interprétation des images, mais aussi à améliorer la classification des entités cliniques par une standardisation. Ces éléments sont également appliqués aux signes cliniques et aux marqueurs biologiques.

L'utilisation de l'IA pourrait permettre le développement de scores objectifs

et quantifiables d'inflammation dans l'uvéïte. Cela aura certainement un impact majeur dans le cadre des études cliniques avec une meilleure classification des données, mais aussi dans la prise en charge des patients par le développement d'algorithmes pouvant corréler l'inflammation clinique, les données d'imagerie, les marqueurs biologiques, afin de déterminer le traitement le plus adapté. Cependant, la route reste longue pour obtenir une autonomisation de la machine.

BIBLIOGRAPHIE

1. TURING A, COPELAND BJ. *The Essential Turing: Seminal Writings in Computing, Logic, Philosophy, Artificial Intelligence, and Artificial Life Plus the Secrets of Enigma*. Oxford: Oxford University Press, 2020.
2. KNOWLES E. *Oxford Dictionary of Phrase and Fable*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2005.
3. LECUN Y, BENGIO Y, HINTON G. Deep learning. *Nature*, 2015;521:436-444.
4. TING DSW, PASQUALE LR, PENG L *et al*. Artificial intelligence and *deep learning* in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*, 2019;103:167-175.
5. BAGHDASARYAN E, TEPELUS TC, MARION KM *et al*. Analysis of ocular inflammation in anterior chamber-involving uveitis using swept-source anterior segment OCT. *Int Ophthalmol*, 2019;39:1793-1801.
6. SHARMA S, LOWDER CY, VASANJI A *et al*. Automated analysis of anterior chamber inflammation by spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 2015;122:1464-1470.
7. INVERNIZZI A, MARCHI S, ALDIGERI R *et al*. Objective quantification of anterior chamber inflammation: measuring cells and flare by anterior segment optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 2017;124:1670-1677.
8. LU M, WANG X, LEI L *et al*. Quantitative analysis of anterior chamber inflammation using the novel CASIA2 optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 2020;216:59-68.
9. KANG TS, LEE Y, LEE S *et al*. Development of fully automated anterior chamber cell analysis based on image software. *Sci Rep*, 2021;11:10670.
10. KEANE PA, KARAMELAS M, SIM DA *et al*. Objective measurement of vitreous inflammation using optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 2014; 121:1706-1714.
11. KEANE PA, BALASKAS K, SIM DA *et al*. Automated analysis of vitreous inflammation using spectral-domain optical coherence tomography. *Transl Vis Sci Technol*, 2015;4:4.
12. AGRAWAL R, DING J, SEN P *et al*. Exploring choroidal angioarchitecture in health and disease using choroidal vascular index. *Prog Retin Eye Res*, 2020;77:100829.
13. WINTERGERST MWM, PFAU M, MULLER PL *et al*. Optical coherence tomography angiography in intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol*, 2018;194:35-45.
14. PAKZAD-VAEZI K, KHAKSARI K, CHU Z *et al*. Swept-source OCT angiography of serpiginous choroiditis. *Ophthalmol Retina*, 2018;2:712-719.
15. CHU Z, WEINSTEIN JE, WANG RK *et al*. Quantitative analysis of the choriocapillaris in uveitis using en face swept-source optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*, 2020;218:17-27.
16. VENKAT AG, SHARMA S. Automated measurement of leakage on wide-field angiography in the assessment of retinal vasculitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2020;10:4.
17. PASSAGLIA CL, ARVANEH T, GREENBERG E *et al*. Automated method of grading vitreous haze in patients with uveitis for clinical trials. *Transl Vis Sci Technol*, 2018;7:10.
18. PARRA R, OJEDA V, VAZQUEZ NOGUERA JL *et al*. Automatic diagnosis of ocular toxoplasmosis from fundus images with residual neural networks. *Stud Health Technol Inform*, 2021;281:173-177.
19. GEGUNDEZ-FERNANDEZ JA, FERNANDEZ-VIGO JI, DIAZ-VALLE D *et al*. Uvemaster: a mobile app-based decision support system for the differential diagnosis of uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:3931-3939.
20. JABS DA, DICK A, DOUCETTE JT *et al*. Interobserver agreement among uveitis experts on uveitic diagnoses: the standardization of uveitis nomenclature experience. *Am J Ophthalmol*, 2018;186:19-24.
21. BASSI A, KRANCE SH, PUCCHIO A *et al*. The Application of Artificial Intelligence in the Analysis of Biomarkers for Diagnosis and Management of Uveitis and Uveal Melanoma: A Systematic Review. *Clin Ophthalmol*, 2022;16:2895-2908.

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

I L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en chirurgie réfractive ?



D. GATINEL

Hôpital Fondation Rothschild, PARIS.

À l'instar de nombreuses autres spécialités ophtalmologiques et médicales, la chirurgie réfractive n'échappe pas à la déferlante des applications issues du domaine de l'intelligence artificielle (IA). Le concept du "big data" a pris corps en médecine grâce au développement accéléré de la digitalisation des contenus, sous la forme de bases de données, de registres de maladies et de la télémédecine. L'essor de la chirurgie réfractive et le développement conjoint des technologies de stockage ont permis d'amasser au fil du temps des quantités considérables de données qui peuvent être utilisées par les outils puissants que sont l'apprentissage automatique (*machine learning*) et l'apprentissage profond (*deep learning*).

Le *machine learning* est une branche de l'intelligence artificielle qui se concentre sur le développement d'algorithmes permettant aux machines d'apprendre et de s'adapter à partir de données sans être explicitement programmées. Le *deep learning* est une sous-catégorie de l'apprentissage automatique qui utilise des réseaux de neurones artificiels

profonds pour traiter et analyser des données complexes. Ces réseaux de neurones sont capables de découvrir des représentations abstraites et hiérarchiques des données, leur permettant ainsi d'effectuer des tâches complexes. Ce contexte favorise le développement d'applications IA plus performantes et plus utiles pour la chirurgie réfractive. Loin du fantasme d'une structure pensante et autonome, l'IA peut être utilisée pour analyser de grandes quantités de données et ainsi aider les chirurgiens à prendre des décisions diagnostiques et thérapeutiques plus éclairées.

IA et dépistage des cornées à risque

Le bilan préopératoire en chirurgie réfractive est extrêmement important pour identifier les candidats à haut risque d'ectasie iatrogène, et les méthodes utilisées pour concevoir des algorithmes de dépistage reposent depuis longtemps sur des méthodes statistiques destinées à effectuer un travail de classification ou de régression. La première publication mentionnant l'utilisation d'un système expert, vocable utilisé avant celui plus en vogue de "*machine learning*", pour désigner un outil informatique automatisé de dépistage du kératocône date de 1995 [1].

Au cours des derniers 12 mois, une dizaine d'articles ont été publiés autour de la thématique du dépistage du kératocône et de l'identification des cornées à risque en chirurgie réfractive. Un des principaux apports de l'IA est de faciliter l'intégration de larges volumes de données et d'agrèger des informations d'origine diverses : topographiques, biomécaniques et épidémiologiques [2].

Par ailleurs, la puissance de calcul offerte par les ressources informatiques est particulièrement intéressante pour traiter des données recueillies. Si elles sont rendues sous formes de cartes colorées et synthétisées dans divers indices numériques, elles consistent en des matrices numériques (élévation absolue ou relative vis-à-vis d'une référence des surfaces antérieure et postérieure, épaisseur cornéenne point par point...). Nous avons mis à profit l'accès à ces données brutes pour effectuer des tâches de classification automatisée d'exams topographiques et tomographiques avec [3] ou sans [4] apprentissage supervisé.

L'IA a également été utilisée pour recommander la technique de chirurgie réfractive appropriée et affiner les nomogrammes utilisés. Yoo *et al.* ont développé un modèle de *machine learning* multiclasse pour orienter les patients vers une technique de photoablation de surface, de laser *in situ* *kératomileusis* (LASIK), d'extraction de lentille par petite incision (SMILE) ou d'abstention (contre-indication à la chirurgie cornéenne) [5]. En utilisant les données de 18 840 sujets, le modèle a été formé pour sélectionner l'option de chirurgie au laser appropriée pour un candidat souhaitant subir une chirurgie réfractive. Il a atteint une précision de 81 % et 78,9 % pour les données de validation internes et externes.

Aide au choix des dimensions des implants phakes

Si le calcul prédictif de la puissance des implants de cristallin artificiel constitue un domaine d'application électif pour l'intelligence artificielle, celle-ci peut être également mise à profit pour

améliorer la correction des myopies fortes avec les implants phakes (ou ICL pour *implantable collamer lens*). Cette technique connaît un essor important, en particulier dans les pays asiatiques où la prévalence de myopie forte est très élevée. Le succès de la procédure chirurgicale est assorti au choix d'une taille d'implant (*sizing*) adaptée pour obtenir un positionnement axial (*vaulting*) adéquat dans le segment antérieur. Un modèle fondé sur le recueil de paramètres biométriques pré- et postopératoires chez 6 297 yeux ayant reçu un ICL a permis de concevoir des algorithmes prédictifs concernant la taille et le *vaulting* des implants posés [6].

Une approche d'inspiration similaire mais sur un effectif plus restreint d'yeux analysés au moyen d'un instrument de tomographie optique à balayage [7] (Anterior *swept source OCT*, Heidelberg, Allemagne) a également permis de déterminer une taille d'implant adaptée au *vaulting* attendu en postopératoire.

■ Perspectives générales

Le recours aux techniques d'IA ne constitue donc pas un effet de mode mais reflète l'accélération de ces technologies asservies à des bases de données toujours plus importantes, et qui offrent aux chirurgiens la possibilité de sécuriser leurs indications et pourraient également les guider dans le choix de la technique optimale. Avec une meilleure technologie et des options chirurgicales disponibles, le nombre de patients optant pour la correction chirurgicale des erreurs réfractives augmente. Dans le futur, ceux-ci devront bénéficier d'une chirurgie de la cataracte et l'IA pourra être utilisée pour accroître la précision du calcul de la puissance des implants afin de réduire le risque de sur-prise réfractive.

Jusqu'à présent, l'IA était développée à l'aide de logiciels installés sur des ordinateurs reliés aux instruments permettant l'acquisition des données (par

exemple, topographe cornéen équipé d'un logiciel d'analyse comme le SCORE pour le dépistage du kératocône). La réalisation d'instruments connectés est une perspective logique dans ce contexte, car elle facilite le recueil et l'intégration des données dans des algorithmes en ligne destinés à transmettre un diagnostic en retour. Lors du congrès de l'ESCRS, un fabricant d'instrument OCT (Heidelberg Engineering, Allemagne) a présenté une boutique d'applications accessibles depuis l'analyseur de segment antérieur Anterior, permettant d'acquérir certaines fonctionnalités supplémentaires en matière d'analyse d'images. Cela préfigure l'avenir où les instruments de mesure et d'analyse des segments oculaires seront reliés à des systèmes d'analyse puissants, sans cesse nourris par une masse croissante de données.

On assiste ainsi à un réel changement de paradigme car jusqu'à récemment, les algorithmes à visée diagnostique ou thérapeutique étaient principalement créés à partir de formules mathématiques et de choix effectués par les développeurs en se fondant sur leur expertise clinique et technique. Aujourd'hui, ces règles sont souvent dissimulées dans les données permettant aux algorithmes d'apprendre par eux-mêmes en fonction de la quantité et de la qualité de l'information traitée. Cependant, ces procédés sont souvent difficiles à comprendre, pour les utilisateurs comme les développeurs experts, car ils utilisent des méthodes d'optimisation qui diffèrent des modes de raisonnement humain et ne peuvent être facilement reproduites. Bien que leurs concepteurs possèdent toujours une certaine influence sur ces algorithmes, les décisions qui en résultent peuvent leur échapper en grande partie, entraînant des problèmes de complexité, d'opacité et de non-compréhension des solutions proposées.

En chirurgie réfractive, toute erreur en matière de choix thérapeutique ou de stratégie diagnostique peut avoir de graves conséquences pour les patients.

Le manque d'explicabilité peut également rendre difficile la justification des décisions prises par les algorithmes, en particulier en cas de litige ou de demande d'explication de la part des patients ou des autorités réglementaires. C'est pourquoi de nombreux chercheurs et professionnels de la santé travaillent à développer des algorithmes d'IA plus explicables et transparents, afin de garantir que les décisions prises à l'aide de ces outils soient fiables et justifiables, et éthiques [8].

■ L'essor des agents conversationnels

Il serait dommage de conclure notre propos sans aborder une autre facette de l'IA dont les progrès récents ont été fulgurants et le succès viral : celle des agents conversationnels (*chatbots*), dont l'emblématique ChatGPT lancé en novembre 2022, qui défrayait la chronique au moment de la rédaction de cet article. Le succès de chatGPT est fulgurant : il n'a suffi que de 2 mois pour qu'il franchisse la barre des 100 millions d'utilisateurs (contre 2 ans et demi pour Instagram).

Cette plateforme est capable de mener des conversations comme un être humain et de fournir des réponses précises à des questions portant sur divers domaines de connaissances. Elle a été créée par la start-up OpenAI, acquise depuis par Microsoft, en utilisant une famille d'algorithmes appelée "modèles de langage de grande taille" (LLM : *Large Language Model*), qui permettent de reconnaître et de prédire une séquence de mots en se basant sur le contexte des mots précédents. Si les LLM sont entraînés sur de vastes quantités de données textuelles, contenant des centaines de millions de mots, ils peuvent générer des séquences de mots qui n'ont jamais été observées auparavant par le modèle, mais qui restent cohérentes avec le langage naturel humain. En d'autres termes, ces séquences de mots paraissent plausibles.

I L'Année ophtalmologique

Au moment de la rédaction de cet article, ChatGPT dans sa version 4.0 utilise un corpus de données collectées jusqu'en 2021 et se concentre principalement sur les questions et réponses conversationnelles, même s'il peut également être utilisé dans les résultats de recherche. Le *chatbot* Google Bard (développé en riposte à ChatGPT par Google) pourra être utilisé de la même manière, mais pour augmenter le contenu proposé par le moteur de recherche.

Il est encore trop tôt pour envisager la place qu'occuperont ChatGPT et ses concurrents dans le domaine de la médecine et de la chirurgie, mais on peut d'ores et déjà supposer qu'ils pourront être utilisés par des candidats à la chirurgie réfractive pour répondre à des requêtes variées et fournir des réponses aux questions relatives à cette discipline... ce que l'agent conversationnel de Microsoft confirme (**encadré 1**).

Ces technologies n'en sont qu'à leurs prémices et laissent entrevoir un futur où le recueil de données et une partie des informations à délivrer au patient pourraient leur être confiés. Malgré les progrès en matière de réseaux de neurones, d'apprentissage profond et d'intelligence artificielle – qui ont eu un impact considérable sur un grand nombre d'industries, de la fabrication à la finance – les applications de ces technologies dans les soins cliniques sont encore limitées. Actuellement, la plupart des applications de soins de santé se concentrent sur des fonctions de back-office telles que le paiement, la gestion des chaînes d'approvisionnement et la cybersécurité. Bien qu'il existe quelques exceptions, telles que l'utilisation de l'IA en imagerie médicale, il y a peu d'applications directement utilisées dans les soins cliniques généralisés. L'IA générative constituera très probablement une ressource utile pour ceux qui cherchent des réponses rapides concernant des sujets complexes comme la chirurgie réfractive.

 En quoi ChatGPT pourrait être utile à la chirurgie réfractive?

 ChatGPT pourrait être utile à la chirurgie réfractive de plusieurs manières, bien qu'il ne puisse pas effectuer directement des opérations chirurgicales. Voici quelques domaines où ChatGPT pourrait contribuer :

1. Assistance dans la recherche et la documentation : ChatGPT peut aider les chirurgiens et les chercheurs à trouver rapidement des informations sur les dernières techniques, études et développements dans le domaine de la chirurgie réfractive.
2. Aide à la formation et à l'éducation : ChatGPT peut être utilisé pour créer du matériel pédagogique et des modules de formation pour les étudiants en médecine et les résidents en ophtalmologie. Il peut également aider à répondre aux questions et clarifier les concepts.
3. Aide à la communication avec les patients : ChatGPT peut aider les médecins à expliquer les procédures de chirurgie réfractive aux patients, en utilisant un langage simple et compréhensible. Il peut également fournir des informations sur les risques, les avantages et les alternatives possibles.
4. Planification préopératoire : ChatGPT peut aider à la collecte et à l'analyse des données médicales des patients, en fournissant des informations pertinentes pour déterminer l'éligibilité d'un patient à la chirurgie réfractive et en aidant à la planification préopératoire.
5. Assistance postopératoire : ChatGPT peut être utilisé pour fournir des conseils sur les soins postopératoires et répondre aux questions des patients concernant la récupération et le suivi.
6. Veille technologique : ChatGPT peut aider les professionnels de la santé à rester informés sur les dernières avancées technologiques et les innovations dans le domaine de la chirurgie réfractive.

Il est important de noter que ChatGPT est un outil d'assistance et ne doit pas remplacer le jugement clinique ou l'expertise médicale d'un professionnel de la santé qualifié. Les décisions concernant les soins aux patients et les traitements doivent toujours être prises en consultation avec un professionnel de la santé compétent.

Encadré 1.

De manière générale, lorsqu'on utilise ChatGPT pour développer un modèle diagnostique prédictif ou pour rédiger un article scientifique, la fiabilité, la rigueur et l'exactitude des informations fournies par l'IA sont essentielles. Ce problème est d'autant plus prégnant qu'il existe un manque de transparence dans le développement des modèles basés sur l'IA, qui peuvent ne recevoir que des informations biaisées ou incomplètes sur le monde. Il paraît nécessaire de définir un cadre éthique et réglementaire pour l'utilisation de l'IA générative en ophtalmologie et en chirurgie réfractive. En attendant, on peut postuler que les chirurgiens ne seront pas remplacés

par l'IA dans un avenir proche, car les limites méthodologiques de ces systèmes sont considérables et leurs performances doivent encore être améliorées.

Les patients candidats à la chirurgie réfractive ont souvent besoin d'un contact humain pour se sentir rassurés et compris dans leur démarche. En effet, la chirurgie des yeux est perçue à juste titre comme une intervention délicate et potentiellement stressante pour de nombreux patients. Ils peuvent ressentir de l'anxiété ou de l'appréhension quant aux résultats de l'opération et aux soins postopératoires. Dans ces moments, le fait de pouvoir échanger

avec un professionnel de santé humain s'avère très rassurant.

Même si l'interaction avec un professionnel de santé virtuel permettait aux patients de poser toutes les questions qu'ils ont en tête, de clarifier leurs doutes et de comprendre les étapes du processus de la chirurgie réfractive, les machines ne peuvent pas remplacer le niveau d'empathie, de compréhension et de soutien qu'un praticien peut offrir. En chirurgie réfractive, les interactions humaines demeurent irremplaçables pour proposer un traitement personnalisé, basé sur les caractéristiques individuelles de chaque patient et l'expertise des spécialistes de la discipline.

En somme, bien que les technologies numériques soient de plus en plus présentes dans le domaine de la santé, il est important de reconnaître que le contact humain reste un élément essentiel pour de nombreux patients. La chirurgie réfractive ne fait pas exception à cette

règle et les interactions avec des professionnels de santé humains peuvent contribuer grandement à la réussite de l'intervention et au bien-être des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. MAEDA N, KLYCE SD, SMOLEK MK. Comparison of methods for detecting keratoconus using videokeratography. *Arch Ophthalmol*, 1995;113:870-874.
2. AMBRÓSIO R, MACHADO AP, LEÃO E *et al.*; International Corneal and Ocular and Biomechanics Study Group. Optimized artificial intelligence for enhanced ectasia detection using Scheimpflug-based corneal tomography and biomechanical data. *Am J Ophthalmol*, 2022;S0002-9394(22)00506-2.
3. ZÉBOULON P, DEBELLEMANIÈRE G, BOUVET M *et al.* Corneal Topography Raw Data Classification Using a Convolutional Neural Network. *Am J Ophthalmol*, 2020;219:33-39.
4. ZÉBOULON P, DEBELLEMANIÈRE G, GATINEL D. Unsupervised learning for large-scale corneal topography clustering. *Sci Rep*, 2020;10:16973.
5. YOO TK, RYU IH, CHOI H *et al.* Explainable Machine Learning Approach as a Tool to Understand Factors Used to Select the Refractive Surgery Technique on the Expert Level. *Transl Vis Sci Technol*, 2020;9:8.
6. SHEN Y, WANG L, JIAN W *et al.* Big-data and artificial-intelligence-assisted vault prediction and EVO-ICL size selection for myopia correction. *Br J Ophthalmol*, 2023;107:201-206.
7. KIM T, KIM SJ, LEE BY *et al.* Development of an implantable collamer lens sizing model: a retrospective study using ANTERION swept-source optical coherence tomography and a literature review. *BMC Ophthalmol*, 2023;23:59.
8. AMANN J, BLASIMME A, VAYENA E *et al.*; Precise4Q consortium. Explainability for artificial intelligence in healthcare: a multidisciplinary perspective. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2020;20:310.

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

Le prochain symposium de l'American European Congress of Ophthalmic Surgery (AECOS) se tiendra à Florence (Italie) du 8 au 11 juin 2023. Les rencontres AECOS sont des événements durant lesquels un ensemble de médecins et de leaders du domaine de l'ophtalmologie présentent les technologies les plus avancées à travers un format interactif, enrichissant pour l'ensemble des participants. L'AECOS est une organisation qui a pour objectif de promouvoir la collaboration et la communication entre les médecins, l'industrie, les entrepreneurs technologiques et les investisseurs spécialisés en ophtalmologie.

Au sein du conseil d'administration de l'AECOS, les médecins et les leaders du secteur travaillent ensemble, chacun ayant voix au chapitre dans les décisions relatives à l'organisation. La mission de l'AECOS consiste en effet à encourager cette collaboration entre l'industrie et les praticiens afin de concevoir et offrir des soins de meilleure qualité aux patients.

Chaque technologie développée pour un usage humain découle d'une collaboration entre les médecins et l'industrie, ce qui explique que la philosophie de l'AECOS repose sur le soutien de cette coopération.

L'AECOS se distingue en tant qu'organisation fournissant à la Food and Drug Administration (FDA) des conseils d'experts sur les nouvelles technologies ophtalmiques, ce qui lui confère un caractère véritablement spécial et unique.

The poster for the AECOS European Meeting 2023 features a dark blue header with the AECOS logo and the word 'INSCRIPTION' in white. Below the header, a light blue banner reads 'Rejoignez-nous pour célébrer le 10e anniversaire du symposium AECOS Europe!'. The main title 'Symposium Européen' is in a large, bold, white font, followed by the location 'Grand Hotel Mediterraneo, Florence, Italie' and dates '8 - 11 Juin, 2023'. Underneath, the 'Directeurs du Programme' are listed as Lucio Buratto, MD and Damien Gatinel, MD, with their respective circular portraits. The background of the poster is a scenic view of Florence at sunset. At the bottom, a dark blue footer contains the text 'Inscription & Hébergement AECOSEuropeanMeeting.com' and a QR code.

I L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en oculoplastie ?



A. MARTEL
Service d'Ophtalmologie, CHU de NICE.

L'année 2022 a une fois de plus été très riche en oculoplastie. Comme précédemment annoncé, le nombre de publications sur le téprotumumab n'a cessé de croître en 2022 dans le but non dissimulé de l'imposer en Europe comme le *gold standard* dans le traitement de l'orbitopathie dysthyroïdienne active et peut-être inactive bientôt ! Mais non sans quelques interrogations, vous le verrez...

Nous aborderons également les nouveautés rencontrées dans les cavités anophtalmes, avec notamment le syndrome de l'œil fantôme.

Enfin, et une fois n'est pas coutume, nous parlerons de sécheresse oculaire... Car oui, l'oculoplasticien peut jouer un rôle majeur (et probablement sous-estimé) dans la prise en charge des syndromes secs sévères et récalcitrants !

Les nouveautés en pathologie orbitaire

1. Le téprotumumab est-il en passe d'assassiner la chirurgie ?

C'est fait ! L'année 2022 a vu le téprotumumab franchir le dernier pas dans le traitement de l'orbitopathie dysthyroïdienne (ODT) : le traitement de l'ODT inactive et séquellaire. Décryptons cette stratégie du médicament "blockbuster" à l'américaine.

>>> Pour mieux comprendre : retour en arrière

L'ODT est une maladie auto-immune évoluant en deux phases selon la courbe de Rundle : une phase active pendant 12-18 mois environ suivie d'une phase inactive/séquellaire (**fig. 1**).

En cas d'inflammation définie par un CAS (*clinical activity score*) ≥ 3 pendant la phase active, un traitement par corticoïdes (\pm mycophénolate) est indiqué en première intention par le consor-

tium européen EUGOGO (European Group On Grave's Orbitopathy). En cas d'échec, des thérapies ciblées sont indiquées (anti-CD20, anti-IL6...). L'objectif de la phase inactive est de corriger les séquelles éventuelles de la maladie (exophtalmie, strabisme, rétraction palpébrale) par la chirurgie. Ces dernières années, des progrès considérables ont été faits pour développer des traitements efficaces contre l'inflammation pendant la phase active.

D'un point de vue physiopathologique, le fibroblaste orbitaire est la cellule clé de l'ODT. Il exprime à sa surface deux récepteurs : le récepteur à la TSH (TSH-R) et le récepteur à l'*insuline growth factor 1* (IGF1-R). Schématiquement, il est possible de traiter l'inflammation orbitaire en amont du fibroblaste orbitaire, à son niveau, ou en aval (**fig. 2**).

Traiter l'inflammation à son origine, c'est-à-dire directement au niveau du fibroblaste orbitaire, apparaît comme le meilleur traitement. Cela explique l'espoir et l'intérêt légitime suscités par

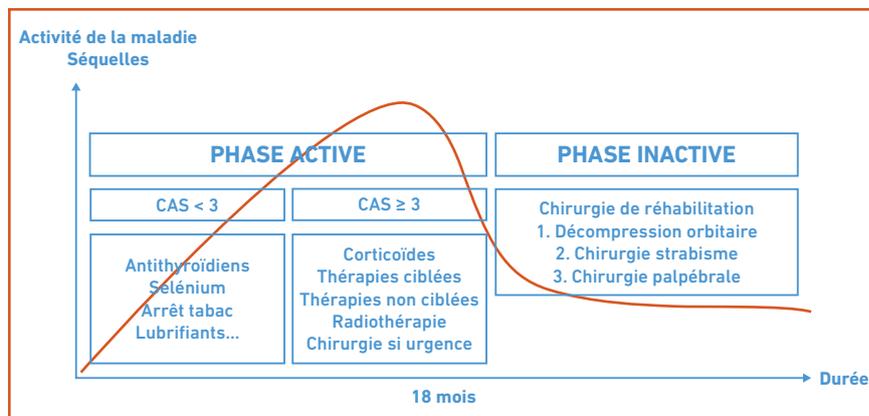


Fig. 1 : Histoire naturelle de l'ODT selon la courbe de Rundle et traitements associés. CAS : *clinical activity score*.

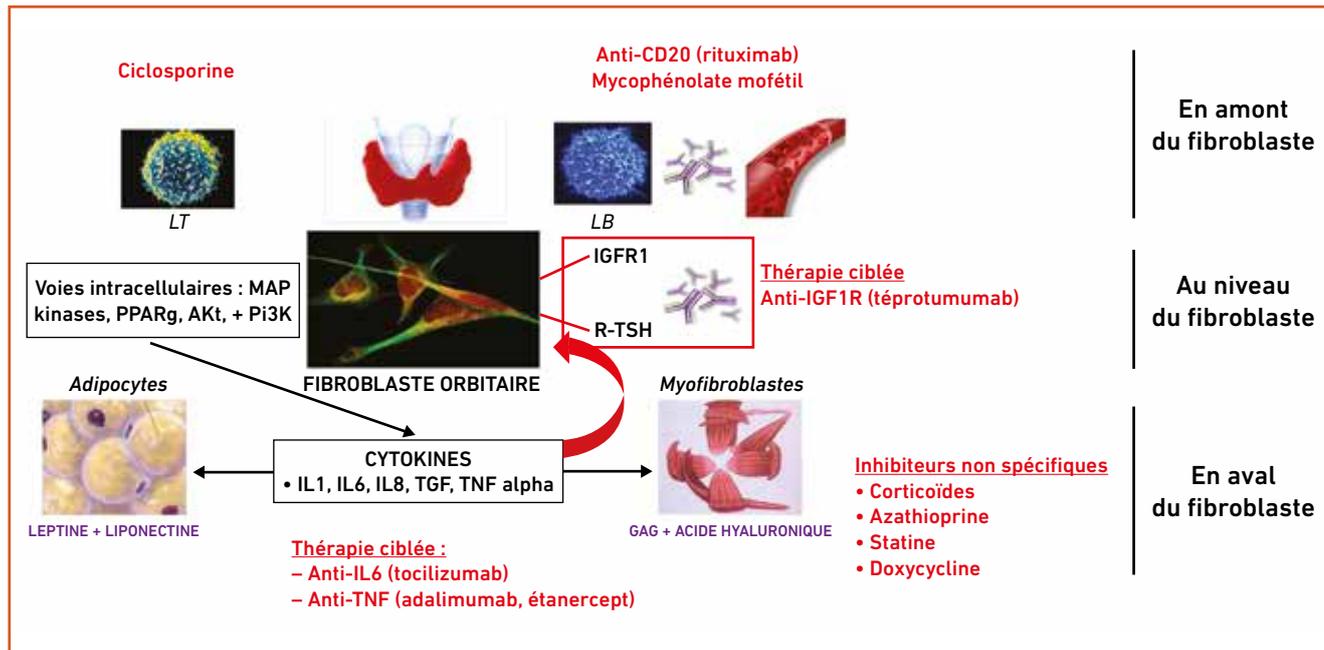


Fig. 2 : Physiopathologie de l'orbitopathie dysthyroïdienne et rationnel thérapeutique. GAG : glycosaminoglycanes.

le téprotumumab qui est un anticorps monoclonal humanisé contre l'IGF1-R. L'efficacité du téprotumumab en termes de réduction du CAS et de l'exophtalmie a été démontré dans deux essais randomisés contre placebo dans le prestigieux *New England Journal of Medicine* [1, 2].

En se basant sur ces articles, la Food And Drug Administration (FDA) a délivré au téprotumumab une autorisation de mise sur le marché (AMM). Étrangement, dans le libellé de l'AMM, le téprotumumab est autorisé dans le traitement de l'ODT sans préciser son stade : actif ou séquellaire. Pourtant, seuls des patients présentant des ODT actives et inflammatoires avec CAS ≥ 4 étaient inclus dans les essais pivotaux [1, 2]!

Depuis l'obtention de cette AMM, une pléthore d'articles est publiée annuellement dans les "plus grandes" revues (surtout anglo-saxones) pour vanter les mérites du téprotumumab : le téprotumumab est efficace en cas de neuropathie optique compressive, il améliore l'esthétique faciale dans son ensemble, est efficace même en l'absence de réponse

clinique initiale (après 8 infusions...). Il est cependant important de noter que la plupart de ces articles sont rédigés par les membres de la même équipe (Douglas RS *et al.*) qui sont tous consultants pour le laboratoire Horizon Therapeutics qui commercialise la molécule. Rappelons le prix du traitement : entre 45 000 et 50 000 \$ l'infusion. Sachant que 8 infusions sont recommandées, le prix total du traitement pour un patient de 70 kg avoisine les 350 000 \$.

Jusqu'à-là, le téprotumumab ciblait le marché de l'ODT active et inflammatoire. En 2021, nous vous avons déjà parlé d'un article passé presque inaperçu publié dans la revue britannique *Eye*. Dans cet article (toujours signé par les mêmes auteurs) était retrouvée une hyperexpression de l'EGF1-R dans les fibroblastes orbitaires de patients présentant une orbitopathie dysthyroïdienne inflammatoire mais également, dans une moindre mesure, chez les patients présentant une orbitopathie inactive/non inflammatoire [3]. Cela permettait de poser les bases physiopathologiques de la prescription du téprotumumab dans

l'ODT inactive, les bases légales ayant déjà été posées avant même la publication de cette étude lors de l'obtention de l'AMM.

>>> Retour au présent, en 2022

Dans cet article publié dans *Eye*, le dernier pas est donc franchi. Dans cette étude rétrospective multicentrique, les auteurs rapportent leur expérience dans le traitement de 31 patients présentant une ODT chronique et séquellaire évoluant depuis plus de 2 ans et ayant un CAS ≤ 3 [4]. Tous les patients étaient en euthyroïdie, ne fumaient pas et devaient avoir bénéficié d'au moins 3 injections (sur les 8 prévues) de téprotumumab.

La durée moyenne de l'ODT était de 81 mois (6 ans et 1/2 environ) et le nombre moyen d'injections était de 7. La réduction moyenne de l'exophtalmie était de 3,5 mm et 90 % des patients présentaient une réduction ≥ 2 mm. Le CAS moyen à l'inclusion était de 2,3. La réduction moyenne du CAS était de 1,8 point. Environ 2/3 des patients ayant une diplopie à l'inclusion présentaient une

L'Année ophtalmologique

amélioration clinique. Parmi les patients ayant bénéficié d'un scanner avant et après traitement, une diminution significative du volume graisseux et du volume musculaire était constatée après téprotumumab, expliquant la réduction de l'exophtalmie.

La conclusion de cet article est que le téprotumumab peut être prescrit, sur des bases scientifiques et légales, à des patients présentant une ODT chronique et séquellaire en lieu et place de la chirurgie. Cet article souhaite donc introduire une nouvelle philosophie de traitement dans laquelle le téprotumumab pourrait être prescrit à toutes les phases de la maladie (fig. 3).

À l'occasion du dernier congrès de l'ESOPRS (European Society Ophthalmic Plastic Reconstructive Surgery) organisé à Nice en septembre 2022, nous avons invité le Dr Douglas, auteur et co-auteur américain de la quasi-totalité des articles relatifs au téprotumumab. À la question "Pensez-vous que le téprotumumab remplacera à terme la chirurgie?", sa réponse a été "oui". Pourtant, lorsqu'on regarde cet article de plus près, plusieurs points méritent d'être soulevés :

- plus de la moitié (17/31) des patients présentaient un CAS à l'inclusion = 3, faisant de ces ODT des ODT actives selon la classification du CAS établie par Mourits lui-même en 1989 [5]. Cela a pour effet de surestimer les résultats obtenus avec le téprotumumab ;

- il s'agit d'une étude rétrospective non comparative. Or, compte tenu de l'histoire naturelle biphasique de l'ODT, seul un essai randomisé peut permettre de trancher quant à l'efficacité d'un traitement ou pas.

2. Téprotumumab ou l'affrontement de deux philosophies opposées

Comment expliquer qu'en Europe, les corticoïdes IV ± mycophénolate puis la chirurgie à la phase séquellaire soient recommandés [6] alors qu'aux États-Unis le téprotumumab est recommandé

en première intention [7] ? En prenant du recul, on constate que deux philosophies thérapeutiques s'affrontent désormais dans l'ODT :

- d'un côté, la philosophie européenne, portée par le consortium EUGOGO, repose sur la **stratégie du reconditionnement** en promouvant des molécules anciennes (corticoïdes, mycophénolate...), peu onéreuses, dont le profil de sécurité est bien connu, parfois en association, en se basant sur des essais comparatifs (la plupart des études conduites par EUGOGO sont comparatives, sans placebo), sans soutien de l'industrie pharmaceutique et

en publiant leurs résultats principalement dans des journaux européens ;

- de l'autre côté, on retrouve la **stratégie du blockbuster** qui consiste à développer un médicament nouveau, souvent très onéreux, en monothérapie, dont le profil de sécurité est mal connu en raison de sa commercialisation récente, soutenu par des "key opinion leaders" (les sachants) souvent eux-mêmes soutenus par l'industrie pharmaceutique et avec des publications dans les "plus grandes" revues anglo-saxonnes. Le téprotumumab en est un exemple parfait (fig. 4) bien qu'il

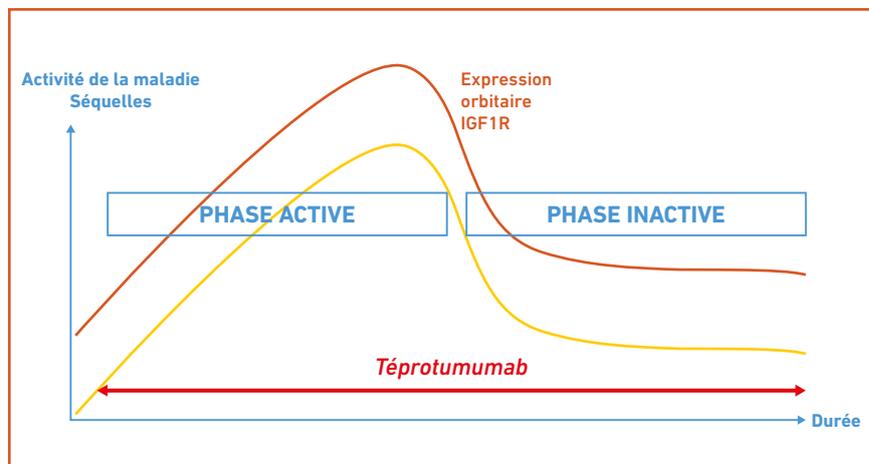


Fig. 3 : Tentative d'établir une "nouvelle" philosophie du traitement de l'ODT avec le téprotumumab.

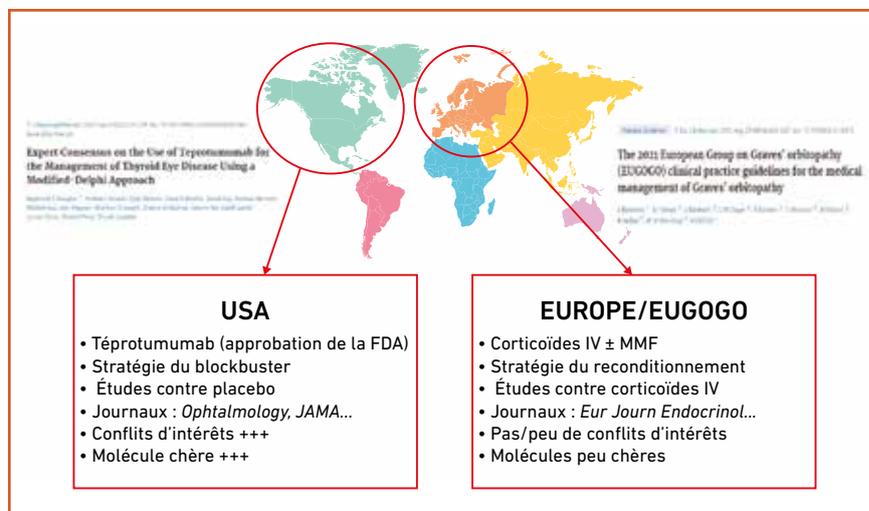


Fig. 4 : Affrontement de la stratégie du blockbuster américaine versus la stratégie du reconditionnement européenne dans le traitement de l'ODT.

ne soit pas *stricto sensu* un blockbuster (il rapporte moins d'un milliard de dollars par an).

En conclusion, ce chapitre ne doit pas être lu comme un plaidoyer contre le téprotumumab, qui est un traitement pivot de l'ODT. Mais, selon EUGOGO, le téprotumumab doit être considéré comme un traitement de deuxième ligne. Il est en effet très important de garder un esprit critique et de ne pas céder aux "sirènes du blockbuster" au détriment de molécules moins onéreuses, mieux connues et parfaitement disponibles. Il sera important dans le futur de comparer le téprotumumab aux traitements existants comme les corticoïdes, la radiothérapie, les anti-IL6 (tocilizumab) en termes d'efficacité, de tolérance et de coût. Mais l'industrie du téprotumumab le souhaite-t-elle vraiment ?

3. La cigarette est nocive en cas d'orbitopathie dysthyroïdienne. Mais qu'en est-il de la cigarette électronique ?

Le tabac est connu pour augmenter la prévalence, la gravité et la résistance aux traitements de l'ODT *via* une augmentation du stress oxydatif. De plus en plus de patients annoncent fièrement en consultation avoir réussi à sevrer leur tabagisme au profit de la cigarette électronique. Mais cette dernière est-elle moins nocive que le tabac dans l'ODT ? Comparativement aux cigarettes conventionnelles, les cigarettes électroniques contiennent moins de substances toxiques (même si plusieurs carcinogènes comme les nitrosamines sont présents), moins de particules ultrafines, mais autant de nicotine.

Une étude *in vitro* hongroise s'est intéressée à l'effet de la cigarette conventionnelle et de la cigarette électronique sur des cultures de fibroblastes orbitaires provenant de patients sains (graisse récupérée lors d'une énucléation) et de patients avec une ODT (graisse récupérée lors d'une décompression orbitaire). Dans un premier temps, les auteurs

confirment l'augmentation de hyaluronan (responsable de l'œdème musculaire) dans les fibroblastes orbitaires (sains et ODT) en présence de cigarette conventionnelle dosée à 50 %. En utilisant ensuite des concentrations plus faibles à 1 % pour les 2 cigarettes (équivalant à 8 cigarettes/j), les auteurs retrouvaient les résultats suivants :

- la cigarette électronique provoquait plus de modifications de l'index cellulaire comparativement aux cigarettes conventionnelles, cette modification cellulaire étant plus marquée sur les fibroblastes de patients avec ODT ;
- les fibroblastes orbitaires (sains et ODT) exposés à la cigarette électronique et à la cigarette conventionnelle présentaient une activité métabolique similaire ;
- la production de hyaluronan était identique à 24 h et 48 h dans les groupes cigarettes électronique et conventionnelle.

Cette étude conclut que la cigarette électronique, sur les données mesurées, n'est pas moins toxique que la cigarette conventionnelle à concentration identique.

4. Décompression orbitaire graisseuse robot-assistée : une première mondiale

Pour la première fois, une équipe chinoise a réalisé une décompression orbitaire graisseuse sur 10 patients (16 yeux) présentant une exophtalmie séquellaire dans le cadre d'une ODT à l'aide du robot opératoire Da Vinci [8]. La décompression orbitaire était réalisée sous anesthésie générale, par voie trans-conjonctivale inférieure (*fig. 5*).



Fig. 5 : Positionnement du robot Da Vinci lors de la décompression orbitaire graisseuse.

Après exposition de la graisse extra- et intraconique par un aide opératoire et visualisation des muscles oculomoteurs, le chirurgien procédait à la lipectomie chirurgicale à l'aide du robot en tirant la graisse de la main gauche et en la sectionnant de la main droite. Seuls trois instruments étaient utilisés (une pince, un ciseau monopolaire et un ciseau bipolaire). Un assistant était nécessaire pour placer les lames malléables et pour aspirer le sang.

La décompression a permis une régression moyenne de l'exophtalmie de 2 mm environ à 3 mois, le volume moyen de graisse retiré était de 3,6 mL et la perte sanguine était mesurée à 17,8 mL. La durée moyenne opératoire était de 124 minutes (chirurgie bilatérale chez 6 patients) dont 12 minutes étaient nécessaires au montage du robot. Aucune complication n'était constatée. L'utilisation du robot permet une lipectomie chirurgicale précise sous fort grossissement avec contrôle des tremblements du chirurgien. Cependant, l'utilisation du robot Da Vinci soulève plusieurs problématiques :

- seule une décompression orbitaire graisseuse peut être réalisée. Une décompression osseuse avec fraise et/ou scie oscillante n'est pas réalisable en l'état ;
- la durée nécessaire au montage du robot rallonge le temps opératoire même si les auteurs précisent dans la discussion ne pas avoir constaté de différence majeure quand la chirurgie est réalisée sans robot ;
- une formation spécifique du chirurgien est nécessaire en amont ;
- il convient de disposer d'une salle opératoire dédiée suffisamment grande pour accueillir le robot et sa plateforme ;
- enfin, le surcoût lié à l'utilisation du robot est important.

À la lecture de cet article, il est difficile de dégager un réel bénéfice du robot *versus* un simple microscope opératoire. Cet article a tout de même le mérite de prouver la faisabilité de la chirurgie orbitaire par robot.

I L'Année ophtalmologique

Les nouveautés dans les cavités anophtalmes

1. "Docteur, je vois à travers l'œil que vous m'avez retiré !" Syndrome de l'œil fantôme : quésaco ?

Le syndrome de l'œil fantôme (SOF) est une complication méconnue et largement sous-estimée de toute chirurgie d'amputation oculaire (éviscération, énucléation, exentération). Le SOF possède trois composantes :

- les douleurs fantômes, définies comme toute douleur ressentie dans ou autour de la cavité anophtalme ;
- les visions fantômes, définies comme toute sensation de voir à travers l'œil retiré ;
- les sensations fantômes, définies comme la sensation d'avoir toujours l'œil en place.

De toutes les composantes du SOF, les visions fantômes sont probablement les plus déstabilisantes pour les patients, si bien que certains d'entre eux refusent volontairement d'en parler de peur d'être considérés comme fous. Il est important de noter que le SOF est un diagnostic d'élimination avec un examen clinique strictement normal.

Nous avons conduit une étude multicentrique et remis en main propre des questionnaires à tous les patients ayant

bénéficié d'une chirurgie d'amputation oculaire remontant à plus de 3 mois vus en consultation spécialisée entre 2016 et 2017 [9]. 100 patients ont été inclus dans cette étude. Parmi eux, 24 % avaient été énucléés pour mélanome choroïdien, 20 % pour traumatisme, 20 % pour décollement de rétine douloureux, 12 % pour endophtalmie.

Dans notre étude, 47 % des patients présentaient des douleurs fantômes, 30 % des visions fantômes et 38 % des sensations fantômes. Parmi les patients ayant rapporté des visions fantômes, 80 % étaient des visions élémentaires (point noir, point blanc, formes qui bougent) et 20 % des visions complexes (visages, paysages...) (fig. 6).

De manière intéressante, les visions fantômes apparaissaient principalement dans le premier mois postopératoire et avaient tendance à s'estomper dans le temps. En analyse multivariée, les principaux facteurs de risque de vision fantôme étaient : l'association à des douleurs et sensations fantômes, les patients traités pour un mélanome, les patients traités précédemment par protonthérapie avant l'énucléation et un taux important d'anxiété et de dépression.

Cette étude est limitée par le fait que seuls 62 % des patients ont rempli le questionnaire et il est probable que ceux

ayant expérimenté le SOF aient été plus enclins à répondre. Par ailleurs, aucun examen d'imagerie n'était réalisé afin d'éliminer de potentiels diagnostics différentiels, même si le diagnostic de SOF est clinique. Enfin, les visions fantômes peuvent être confondues avec un syndrome de Charles Bonnet, bien que la majorité de nos patients conservaient une acuité visuelle de l'œil adelphe et que seulement 20 % rapportaient des visions complexes indispensables au diagnostic de Charles Bonnet.

La physiopathologie du SOF est incertaine, mais on peut la rapprocher du syndrome du membre fantôme (théorie de la réorganisation corticale, théorie de la neuromatrice, rôle du système sympathique). Son traitement, quand il est nécessaire, se rapproche de celui du membre fantôme.

Cette étude confirme que le SOF est sous-estimé. Un tiers des patients ont expérimenté des visions fantômes. Il est important d'informer les patients de cette complication et de les rassurer dans la mesure où la plupart des symptômes disparaîtront dans le temps. Nous plaçons pour une définition clinico-radiologique du SOF en intégrant une imagerie orbitaire (IRM, PET-scanner) afin d'éliminer des diagnostics différentiels (névrome, infection latente...) potentiellement curables.

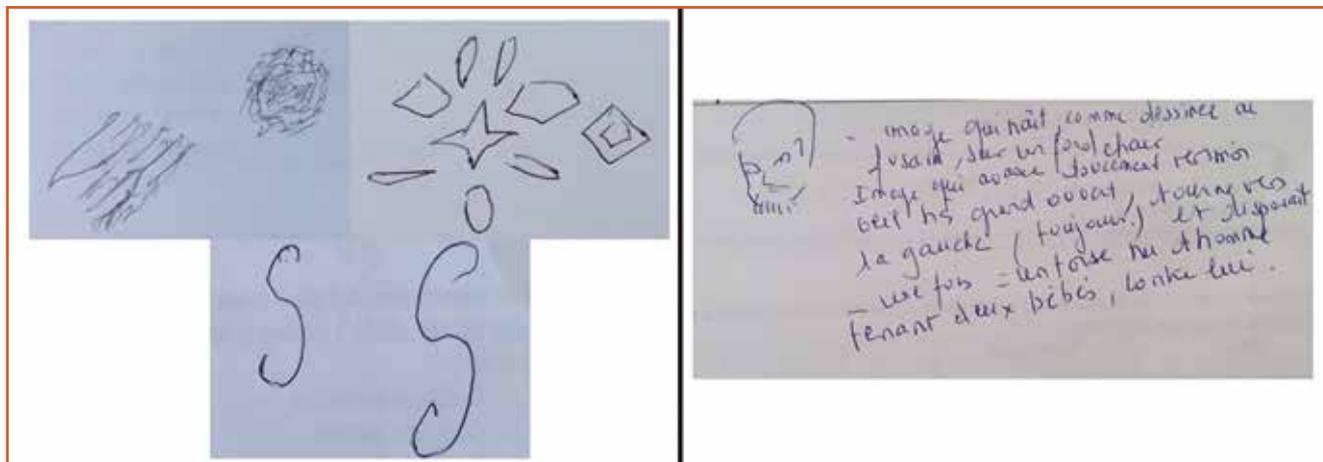


Fig. 6 : Exemples de visions fantômes dessinées par les patients eux-mêmes. À gauche, visions élémentaires ; à droite, vision complexe.

2. Vers une meilleure compréhension du syndrome de l'énucléé ?

Quelle est la complication la plus fréquente d'une chirurgie d'énucléation ou d'éviscération ? Le syndrome de l'énucléé ou PES (*post-enucleation socket*) syndrome sans le moindre doute ! Initialement décrit en 1982 par Tyers et Collin, ce syndrome associe un creux sus-tarsal (**fig. 7**), une enophtalmie, un ptosis et une laxité palpébrale inférieure.

En se basant sur l'examen clinique, la physiopathologie supposée était une atrophie de la graisse orbitaire secondaire au traumatisme chirurgical et accentuée par la mise en place d'implants orbitaires de petite taille (voire, à fortiori, aucun implant) et par le temps. En 2022, soit 40 ans plus tard, quasiment tout le monde a retenu cette définition strictement clinique. Pourtant, aucune étude basée sur l'imagerie orbitaire n'a réellement constaté d'atrophie graisseuse, mais plutôt une redistribution graisseuse de la portion supérieure de l'orbite vers l'apex en arrière, et de l'apex vers la portion inférieure de l'orbite [10]. Une rétraction secondaire du complexe muscle releveur/droit supérieur a été constatée sur imagerie suite à la redistribution graisseuse en supérieur expliquant la survenue fréquente du creux sus-tarsal.

En 2021, un autre facteur inattendu a été découvert et aggrave le syndrome de l'énucléé : la résorption partielle des implants orbitaires en hydroxyapatite secondaire à une activation ostéoclastique intra-orbitaire. La nouvelle physiopathologie du syndrome de l'énucléé est résumée dans la **figure 8**.

Œil sec sévère : quand l'oculoplasticien joue un rôle !

Il existe une multitude de traitements de l'œil sec si bien qu'il est parfois difficile de s'y retrouver. Pourtant, lorsque la sécheresse devient sévère avec kératite

filamenteuse par exemple, même les plus grands "secologues (spécialistes de la sécheresse oculaire) sèchent". Nous parlons ici de sécheresse **quantitative sévère et réfractaire** secondaire à un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), une pemphigoïde oculaire cicatricielle (POC), une réaction du greffon contre l'hôte (GVH), un syndrome de

Gougerot-Sjögren (SGS) ou une sécheresse post-radique.

Les lentilles sclérales, le sérum autologue ou encore la ciclosporine topique représentent des traitements très efficaces qui ne s'adressent cependant pas à tous les patients et qui peuvent parfois s'avérer insuffisants. En cas d'échec ou



Fig. 7 : Syndrome de l'énucléé. **À gauche**, avant chirurgie d'énucléation pour mélanome choroïdien de l'œil gauche ; **à droite** : résultat à 6 mois postopératoire. Notez le creux sus-tarsal à gauche (**flèche jaune**) malgré l'utilisation d'un implant orbitaire de 20 mm.

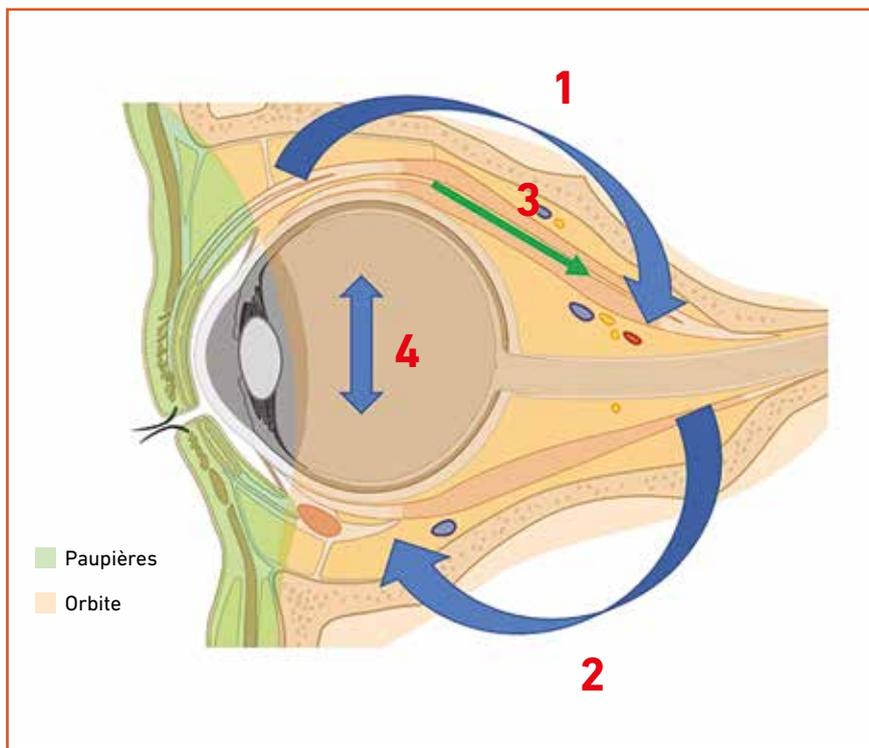


Fig. 8 : Nouvelle physiopathologie du syndrome de l'énucléé basée sur une redistribution graisseuse du haut vers l'arrière (1) et de l'arrière vers le bas (2) plutôt que sur une atrophie. Une rétraction du muscle releveur et du droit supérieur serait en rapport avec cette redistribution graisseuse (3). Une résorption partielle de l'implant orbitaire (4), principalement ceux en hydroxyapatite, peut aggraver ce phénomène. Image du Département d'onco-ophtalmologie niçois (www.cancerdesyeux.fr).

L'Année ophtalmologique



Fig. 9 : Orbitotomie latérale avec dépose osseuse (photos personnelles). **À gauche :** dissection sous-périostée de l'orbite latérale et supérieure ; **au centre :** utilisation d'une scie oscillante afin de créer deux refends osseux ; **à droite :** ablation du fragment osseux zygomatique-sphénoïdal qui sera repositionné en fin d'intervention.

de résistance à ces traitements, pourquoi ne pas faire appel à l'oculoplasticien ?

1. Allogreffe de glande lacrymale : l'avenir ?

Si la glande lacrymale principale ne fonctionne plus, pourquoi ne pas en changer ? Pour la première fois, cette équipe allemande référente dans le domaine de l'œil sec sévère (l'équipe de Gerd Geerling, Université de Düsseldorf) a publié une étude de faisabilité anatomique microvasculaire de transplantation de la glande lacrymale [11]. La technique chirurgicale était réalisée sur 5 cadavres. L'intervention débutait par une classique orbitotomie latérale avec dépose osseuse, fraisage du sphénoïde puis ouverture de la périorbite (**fig. 9**).

Le pédicule vasculaire (artère et veine) était identifié à la face postérieure de la glande lacrymale (**fig. 10**). En moyenne, un pédicule de 1 cm environ était disséqué. Une suture microvasculaire de l'artère et de la veine était ensuite réalisée (diamètre de l'artère lacrymale = 320 microns environ) et vérifiée à l'aide de l'injection d'hématoxyline (**fig. 10**).

Enfin, la glande lacrymale et son pédicule était explantés et analysés. Sur les 5 cadavres étudiés, l'anastomose microvasculaire a pu être réalisée sur 4 d'entre eux. La durée moyenne de l'anastomose artérioveineuse était de 46 minutes. Aucune des anastomoses n'était sténosée ni ne présentait de fuite.

L'analyse histologique de la glande lacrymale ne retrouvait pas d'altération particulière. Même si cette équipe démontre pour la première fois la faisabilité technique d'une transplantation de glande lacrymale, plusieurs challenges se posent :

>>> La fenêtre d'ischémie, correspondant au délai entre le sevrage artériel et la revascularisation, n'a jamais été étudiée pour la glande lacrymale. Par analogie avec la glande parotide, un délai de 90 minutes est vraisemblable. Bien que la durée moyenne d'anastomose était de 46 minutes dans cet article, il est évident qu'il serait bien supérieur dans la vraie vie en raison des saignements peropératoires. Par ailleurs, ce délai nécessite une proximité géographique entre le donneur et le receveur et l'absolue nécessité d'un prélèvement sur donneur à cœur battant, ce qui complexifie la coordination de la greffe.

>>> Aucune anastomose nerveuse n'a été réalisée dans cette étude. Or, le fonctionnement réflexe et émotionnel de la glande lacrymale est sous la dépendance du nerf V1 et parasympathique. Les auteurs relativisent cela en rapportant de nombreux cas de réinnervation spontanée après transplantation de glandes salivaires *via* les ganglions parasympathiques siégeant au sein de la glande transplantée.

>>> Le problème de la communication jusqu'au fornix conjonctival n'a pas été abordé dans cette étude. Il est en effet primordial de connecter les canaux excréteurs au cul-de-sac conjonctival supérieur. Cette étape ne paraît pas être la plus compliquée.

>>> La balance bénéfique/risque n'apparaît pas favorable. L'orbitotomie latérale fait encourir le risque de pénétration du sinus frontal, de pénétration de l'étage



Fig. 10 : Photos issues de l'article. **À gauche,** identification du pédicule lacrymal (rouge : artère ; bleu : veine ; noir : nerf) ; **à droite :** réalisation de l'anastomose artérielle (prolène 10/0).

moyen du crâne en cas de fraisage excessif et d'hématome orbitaire. Compte tenu de la location postérieure du pédicule vasculaire, il s'agit d'une intervention techniquement complexe. En cas d'allogreffe, un traitement immunosuppresseur serait indispensable, ce qui augmente considérablement la morbidité postopératoire de l'intervention. En revanche, une autogreffe de glande lacrymale en cas d'atteinte strictement unilatérale (post-radique par exemple) pourrait être envisagée, même s'il ne s'agit pas du cas le plus fréquent.

>>> La viabilité de la greffe, même après avoir surmonté tous ces obstacles, n'est pas garantie. À la phase précoce, une thrombose ou une fuite vasculaire sont possibles. À moyen terme, la maladie causale (SJS, GVH) peut récidiver au niveau de la greffe. Dans les greffes de glande sous-mandibulaire, la viabilité des greffons est d'environ 80 % à 5 ans.

En résumé, cet article est passionnant mais la greffe de glande lacrymale n'est pas encore pour aujourd'hui. Ni pour demain.

2. Greffe de glandes salivaires accessoires versus greffe de glande sous-mandibulaire

La greffe de glandes salivaires accessoires consiste à prélever de la muqueuse labiale ou jugale accompagnée de leurs

glandes salivaires. Il s'agit d'une technique chirurgicale simple, réalisable sous anesthésie locale et régulièrement pratiquée par les oculoplasticiens lors de la reconstruction des culs-de-sac conjonctivaux ou de défauts post-tumoraux (**fig. 11**).

La greffe de glande sous-mandibulaire est techniquement beaucoup plus complexe et se rapproche d'un lambeau libre : la glande est disséquée avec son pédicule vasculaire et son canal excréteur de Wharton sur plusieurs centimètres puis transplantée dans la région temporale. L'anastomose artério-veineuse est réalisée avec l'artère et la veine temporale superficielle et le canal excréteur est suturé au niveau du cul-de-sac conjonctival supéro-externe.

Dans les deux cas, le principe est de substituer le déficit de larmes par une production salivaire périoculaire. À ce jour, aucune étude n'a réellement défini les critères d'inclusion pour bénéficier d'une technique ou d'une autre.

Dans cette étude rétrospective chinoise publiée dans l'*American Journal of Ophthalmology*, les auteurs ont inclus 61 patients (73 yeux) présentant un syndrome sec sévère avec test de Schirmer < 2 mm et kératite associée et ayant résisté aux traitements médicaux conventionnels de dernière ligne [12]. Les principales étiologies étaient le SSJ,

la GVH et la POC. Les patients présentant une atteinte majeure des glandes salivaires associée (SGS notamment) étaient exclus. Les patients étaient répartis en trois groupes :

- groupe A (n = 28) : conjonctivite fibrosante sévère (stade 4 selon la définition du DEWS : *dry eye workshop*) traitée par greffe de glande sous-mandibulaire ;
- groupe B (n = 19) : conjonctivite fibrosante sévère (stade 4 selon définition du DEWS) traitée par greffe de glandes salivaires accessoires ;
- groupe C (n = 14) : patients moins sévères sans conjonctivite fibrosante traités par greffe de glandes salivaires accessoires.

Les principaux résultats sont présentés dans le **tableau I**. On retrouvait une amélioration statistiquement significative de la plupart des paramètres mesurés dans tous les groupes à 3 mois et à 2 ans. L'amélioration du test de Schirmer et de la kératite était significativement plus importante dans le groupe A. L'amélioration subjective des symptômes était de 94 %, 60 % et 83 % dans les groupes A, B et C respectivement. La greffe de glandes salivaires accessoires était plus efficace dans le groupe C que dans le groupe B, en témoigne le nombre de patients ayant souhaité une opération controlatérale (25 % groupe C versus 5 % groupe B). Cette différence peut être expliquée par le fait que la greffe était de moins bonne qualité dans le groupe B (atteinte buccale synchronisée de l'atteinte oculaire), ce qui constitue un biais dans l'interprétation des résultats en défaveur du groupe B.

La durée opératoire moyenne était de 6 heures dans le groupe A contre 1 h 30-2 h dans les groupes B et C.

Dans le groupe A, environ la moitié des patients a développé un œdème épithélial responsable d'une baisse d'acuité visuelle en rapport avec l'hypoosmolarité salivaire (complication classique) ainsi qu'un épiphora qui était traité par debulking de la greffe, gel d'atropine ou toxine botulique.



Fig. 11 : à gauche : prélevement de muqueuse jugale (la flèche jaune montre les glandes salivaires accessoires) ; à droite : utilisation de la greffe pour la reconstruction des culs-de-sac conjonctivaux.

I L'Année ophtalmologique

	Schirmer	Kératite (score de 0 à 12)	Complications
Groupe A (atteinte sévère + greffe glande sous-mandibulaire)	Pré: 0,36 mm Post: 20,29 mm	Pré: 10,97 Post: 7,55	<ul style="list-style-type: none"> • Échec par thrombose vasculaire: 5,7 % • Œdème cornéen épithélial microkystique et épiphora: 39,4 % • Obstruction du canal de Wharton: 3 %
Groupe B (atteinte sévère + greffe salivaire accessoire)	Pré: 0,55 mm Post: 3,30 mm	Pré: 11,10 Post: 10,10	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoesthésie transitoire zone de prélèvement: 35 % • Greffon visible/ inesthétique: 10 % • Nécrose partielle de la greffe: 5 %
Groupe C (atteinte modérée + greffe salivaire accessoire)	Pré: 0,89 mm Post: 7,71 mm	Pré: 1,83 Post: 0,71	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoesthésie transitoire zone de prélèvement: 28 % • Greffon visible/ inesthétique: 5,6 %

Tableau I : Résumé des principaux résultats de l'étude. Résultats présentés à 3 mois.

	Avant injection	À M3
Schirmer 1 (mm)	5,14	12,64
Ménisque lacrymal (mm)	0,12	0,21
Break-up time (s)	7,86	12,07
Kératite (score 0 à 6)	3,21	0,86

Tableau II : Résumé des principaux résultats lors de l'injection de PRP dans la région de la glande lacrymale. Tous les résultats sont statistiquement significatifs ($p < 0,05$).

Les auteurs concluent qu'en cas de syndrome sec modéré, la greffe de glandes salivaires accessoires est recommandée en première intention. En cas de sécheresse sévère, la balance bénéfique/risque/coût de chaque traitement doit être évaluée :

– d'un côté, la greffe de glandes salivaires accessoires a probablement été sous-estimée dans cette étude (groupe B, greffon de moins bonne qualité), est techniquement simple, a très peu d'effets secondaires, peut être réalisée en ambulatoire, est peu coûteuse et permet de corriger un symblépharon dans le même temps opératoire ;

– de l'autre côté, la greffe de glande sous-mandibulaire est très efficace, souvent trop d'ailleurs (œdème par hypo-osmolarité salivaire nécessitant d'autres interventions médicales ou chirurgicales), techniquement difficile (5 % d'échec par thrombose vasculaire de l'anastomose), invasive (6 h de chirurgie) et coûteuse (plusieurs jours d'hospitalisation).

3. Intérêt du PRP injecté dans la région de la glande lacrymale

Cette étude rétrospective et comparative égyptienne publiée dans la revue *BMC Ophthalmol* rapporte les résultats

de l'injection de PRP (plasma riche en plaquettes) chez 14 patients présentant un SGS [13]. Le PRP est riche en facteurs de croissance, nutriments, vitamines et fibronectine. La principale différence avec le sérum autologue déjà utilisé en pratique clinique est la concentration en plaquettes, beaucoup plus grande dans le PRP (2 fois la concentration plaquettaire sanguine), permettant une plus grande concentration d'EGF (*epidermal growth factor*), de NGF (*nerve growth factor*) et d'IGF (*insuline growth factor*).

Le PRP est préparé à partir d'un simple prélèvement sanguin de 10 mL qui est ensuite centrifugé 2 fois puis activé avec du CaCl₂. 1 mL de PRP était ensuite injecté dans la région orbitaire supéro-externe à une profondeur d'environ 4 mm (région de la glande lacrymale). Un seul côté était injecté afin d'avoir un contrôle objectif controlatéral. L'injection était répétée à 1 mois, 2 mois et 3 mois. Les principaux résultats de l'étude à 3 mois sont résumés dans le **tableau II**.

En accord avec d'autres études de plus faible effectif, les auteurs concluent à une efficacité du PRP dans la sécheresse oculaire sévère. S'il est logique d'observer une augmentation de la phase aqueuse (Schirmer, ménisque lacrymal), l'amélioration du temps de rupture du film lacrymal (BUT) l'est moins. Les auteurs supposent que le PRP a permis une stimulation mucineuse au niveau de la glande lacrymale ou des cellules en gobelet conjonctivales.

Les avantages du PRP sont sa facilité de réalisation, la possibilité d'effectuer l'injection en consultation et celle de répéter le traitement autant que nécessaire. Cependant, en prenant du recul, il convient de préciser que le PRP est largement utilisé en chirurgie esthétique (également en oculoplastie) et médecine du sport, avec des résultats sur des séries de grands effectifs pour le moins mitigés. D'autres études concernant son utilisation dans l'œil sec sont donc indispensables.

En conclusion, l'œil sec n'est pas une fatalité. Lorsque les meilleurs traitements médicaux ne suffisent plus, un traitement chirurgical peut (doit ?) être discuté avec le patient. Les traitements chirurgicaux consistent soit à restaurer une sécrétion lacrymale basale (injection de PRP, greffe de glande lacrymale), soit à compenser le déficit par de la salive (greffe de la glande sous-mandibulaire, greffe de glandes salivaires accessoires) ou par des larmes artificielles (systèmes de réservoirs, peu développés). Il est indispensable d'adresser les patients dans une consultation pluridisciplinaire (ophtalmologiste, interniste, voire oculoplasticien) dédiée afin de discuter des traitements les plus adaptés en fonction de la pathologie de fond sous-jacente.

BIBLIOGRAPHIE

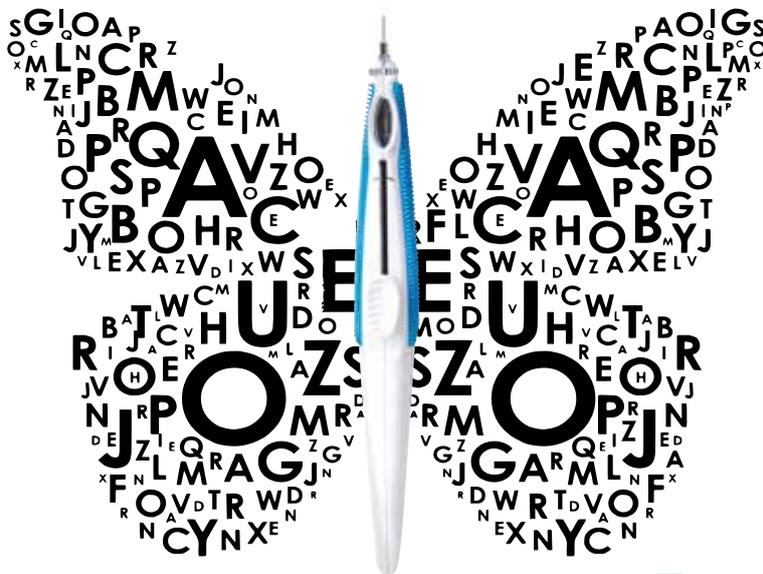
1. SMITH TJ, KAHALY GJ, EZRA DG *et al.* Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 2017; 376:1748-1761.
2. DOUGLAS RS, KAHALY GJ, PATEL A *et al.* Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med*, 2020;382:341-352.
3. UGRADAR S, SHI L, WANG Y *et al.* Teprotumumab for non-inflammatory thyroid eye disease (TED): evidence for increased IGF-1R expression. *Eye Lond Engl*, 2021;35:2607-2612.
4. UGRADAR S, KANG J, KOSSLER AL *et al.* Teprotumumab for the treatment of chronic thyroid eye disease. *Eye Lond Engl*, 2022;36:1553-1559.
5. MOURITS MP, KOORNNEEF L, WIERSINGA WM *et al.* Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol*, 1989;73:639-644.
6. BARTALENA L, KAHALY GJ, BALDESCHI L *et al.* The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*, 2021;185:G43-G67.
7. DOUGLAS RS, KOSSLER AL, ABRAMS J *et al.* Expert Consensus on the Use of Teprotumumab for the Management of Thyroid Eye Disease Using a Modified-Delphi Approach. *J Neuroophthalmol*, 2022;42:334-339.
8. WANG Y, SUN J, LIU X *et al.* Robot-Assisted Orbital Fat Decompression Surgery: First in Human. *Transl Vis Sci Technol*, 2022;11:8.
9. MARTEL A, BAILLIF S, THOMAS P *et al.* Phantom vision after eye removal: prevalence, features and related risk factors. *Br J Ophthalmol*, 2022;106:1603-1609.
10. ROKOHL AC, KOPECKY A, TRESTER M *et al.* Post-enucleation socket syndrome-a novel pathophysiological definition. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022;260:2427-2431.
11. HOLTSMANN C, ROTH M, FILLER T *et al.* Microvascular anastomosis of the human lacrimal gland: a concept study towards transplantation of the human lacrimal gland. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022.
12. SU JZ, ZHENG B, WANG Z *et al.* Submandibular Gland Transplantation vs Minor Salivary Glands Transplantation for Treatment of Dry Eye: A Retrospective Cohort Study. *Am J Ophthalmol*, 2022;241:238-247.
13. MOHAMMED MA, ALLAM IY, SHAHEEN MS *et al.* Lacrimal gland injection of platelet rich plasma for treatment of severe dry eye: a comparative clinical study. *BMC Ophthalmol*, 2022;22:343.

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

- Traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante*
- Prévention de la rechute de l'uvéïte non infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil*

ILUVIEN®

ACÉTONIDE DE FLUOCINOLONE 190 MICROGRAMMES IMPLANT INTRAVITRÉEN AVEC APPLICATEUR



LIB3RTÉ

DANS LE TRAITEMENT DE L'OMD CHRONIQUE**
ET LA PRÉVENTION DE L'UVÉITÉ NON INFECTIEUSE***

HORUS PHARMA, 148 avenue Guynemer,
Cap Var, 06700 Saint-Laurent du Var, FRANCE.
Tel : (+33) 4 93 19 54 05. www.horus-pharma.com



APPORTEUR DE SOLUTIONS

*voir propriétés pharmacodynamiques **œdème maculaire diabétique ≥ 3 ans *** voir indications thérapeutiques

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

Liste I - Code CIP : 34009 222 858 1 8. Cette présentation est agréée aux collectivités. Taux de remboursement : 65%. Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité...). Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la fiche d'information thérapeutique. Ce médicament peut être pris en charge ou remboursé par l'Assurance Maladie dans les cas suivants :

- Dans le cadre du traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique : lorsque la réponse aux traitements disponibles (photocoagulation au laser, ranibizumab) est jugée insuffisante et malgré l'optimisation de la prise en charge du diabète.
- Dans le cadre de la prévention de la rechute de l'uvéïte non infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil.

ILUVIEN® fait l'objet d'un plan de gestion des risques. Avant de prescrire ILUVIEN®, nous vous invitons à consulter les outils de réduction des risques (ansm.sante.fr), à consulter la stratégie thérapeutique (www.has.fr) et à remettre à vos patients les documents qui leur sont destinés.

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.

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

