

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Rétine : quoi de neuf ?



→ J.F. GIRMENS

CIC503/Service d'Ophtalmologie
du Pr Sahel,
CHNO des Quinze-Vingts,
PARIS.

L'année écoulée a été riche en résultats d'essais cliniques et mise à disposition de nouveaux traitements, notamment de l'œdème maculaire (quelle qu'en soit l'origine). Elle a ouvert également de nombreuses perspectives, avec la concrétisation par exemple de l'application de la thérapie génique ou des cellules souches en ophtalmologie, tandis que les résultats des prothèses rétinienne sont encourageants.

Vers une augmentation du recours aux injections intravitréennes ?

Voie d'administration du traitement de première intention dans la DMLA exsudative, le nombre d'injections intravitréennes devrait encore augmenter à l'avenir, puisqu'elles concernent main-

tenant les œdèmes maculaires mais aussi peut-être certaines pathologies relevant aujourd'hui encore de procédures chirurgicales.

1. Traitement de l'œdème maculaire

Tant pour la rétinopathie diabétique que pour les occlusions veineuses rétinienne, après une longue période où ne pouvaient être proposées que la photocoagulation en grille maculaire (dans certains cas et avec un succès somme toute modéré) et l'utilisation de produits non prévus initialement pour être injectés dans l'œil (hors AMM), nous entrons dans une ère de choix thérapeutique, avec plusieurs médicaments ayant des AMM spécifiques pour une utilisation ophtalmologique.

● Occlusions veineuses rétinienne

Les patients atteints d'occlusion veineuse rétinienne ont été les premiers à bénéficier de l'intérêt des industriels, avec la mise à disposition depuis quelques mois d'Ozurdex (implant biodégradable de dexaméthasone), premier médicament spécifiquement indiqué dans le "Traitement des œdèmes maculaires secondaires aux occlusions veineuses rétinienne". Par ailleurs, alors qu'il est autorisé aux Etats-Unis depuis mi-2009, Lucentis vient d'obtenir un avis favorable de l'agence européenne (EMA) pour une extension d'indication dans les occlusions veineuses.

Sans revenir sur les résultats des essais de phase III (GENEVA [1], BRAVO [2] et CRUISE [3]) présentés l'année dernière (*Réalités Ophtalmologiques*, n° 172), nous sommes donc aujourd'hui confrontés à de nouvelles questions...

>>> Que choisir : anti-VEGF ou corticoïde ?

En l'absence d'étude comparative directe, il est difficile d'affirmer que l'un des médicaments est supérieur à l'autre, chacun ayant des avantages et des inconvénients. Ainsi, les corticoïdes ont pour intérêt d'offrir une efficacité prolongée, limitant le nombre de réinjections nécessaires, au prix d'effets secondaires bien connus (hypertonie oculaire et cataracte) et le plus souvent bien contrôlés. Il semble que la fréquence de ces effets secondaires soit moins importante avec l'implant de dexaméthasone que lors de l'utilisation de triamcinolone hors AMM, mais les études ne sont pas directement comparables.

A l'inverse, les anti-VEGF n'entraînent pas d'hypertonie ni de cataracte, mais au prix d'injections qui devront être renouvelées tous les mois, pendant une durée inconnue (dans les essais de phase III, alors qu'après une période de retraitement systématique de 6 mois, les patients traités par Lucentis n'étaient réinjectés qu'à "la demande", ils ont reçu en moyenne 8 injections en 1 an, à mettre en balance avec 20 % de patients sous Ozurdex qui n'ont reçu qu'une injection en 1 an).

La complication majeure des occlusions de la veine centrale de la rétine (OVC) est la survenue d'un glaucome néovasculaire. Se pose donc la question de l'influence de ces traitements, tous deux vasoconstricteurs, sur la perfusion capillaire : théoriquement, tous les deux peuvent entraîner une aggravation de la non-perfusion et de l'ischémie rétinienne. Cependant, les anti-VEGF protègent aussi contre la survenue d'une néovascularisation, contrairement aux

RÉTINE

corticoïdes, ce qui pourrait représenter un avantage notable.

>>> Quand débiter le traitement ?

La question du début de traitement n'est pas tranchée. Jusqu'à présent, nous avions pour habitude de respecter un délai de 3 mois d'évolution avant d'envisager un traitement. Cette attitude était guidée par les données des études ayant validé le traitement par photocoagulation laser, et prenant en compte la possibilité de guérison spontanée avant de débiter un traitement invasif qui, de plus, était hors AMM jusqu'à une période récente.

Maintenant que nous disposons de thérapeutiques aux profils de risque bien mieux étudiés, se pose donc la question de l'intérêt d'un traitement plus précoce. D'un côté, limiter le plus possible la durée de désorganisation rétinienne par un œdème est séduisant, d'un autre côté, un certain nombre de patients (et notamment ceux atteints d'occlusion de branche veineuse rétinienne) ont une probabilité non négligeable d'amélioration spontanée. Si les études publiées sont en faveur d'un traitement plutôt précoce que retardé de 6 mois (en effet, qu'il s'agisse des études GENEVA, CRUIVE ou BRAVO, les patients randomisés dans le bras "témoin" bénéficiaient éventuellement du traitement actif à partir du 6^e mois : l'amélioration d'acuité visuelle alors obtenue ne rattrape pas complètement celle observée dans le groupe traité initialement). Pour les OBVR, de meilleur pronostic, il semble légitime de surveiller les patients quelques mois et de ne pas oublier que le laser reste certainement un traitement de choix pour éviter de multiples réinjections. Concernant les OVCR, de plus mauvais pronostic et dont l'œdème ne répond pas au laser maculaire, il semble légitime d'avancer peut-être un peu le moment du traitement ; mais la date "optimale" n'est pas encore établie (1 mois et demi d'évolution ?).

● Œdème maculaire diabétique

Après la DMLA et les occlusions veineuses rétinienues, les patients diabétiques vont certainement venir grossir la file de patients pris en charge par des injections intravitréennes, avec là encore le choix entre corticoïdes et anti-VEGF. Trois molécules sont aujourd'hui engagées dans les formalités d'autorisation de mise sur le marché en Europe : le pegaptanib (Macugen) et un implant non biodégradable de fluocinolone (Iluvien) ont été soumis, et Lucentis a obtenu une extension d'AMM en janvier 2011.

Bien évidemment, avant d'envisager n'importe quel traitement "local" de l'œdème maculaire, il est indispensable d'obtenir un équilibre tensionnel et glycémique le plus strict possible (avec comme objectif une HbA1c inférieure à 7 % et une tension artérielle inférieure à 130/80 mmHg). Ensuite, bien qu'existe toujours une certaine confusion dans la classification des œdèmes en "diffus" et "focaux" [4], il demeure nécessaire de traiter toute composante focale par photocoagulation laser.

Si la photocoagulation en grille maculaire a démontré son efficacité (et reste le traitement de référence) en permettant de diminuer de moitié la proportion de patients présentant une perte significative d'acuité visuelle (24 % vs 12 %), les premières études ne mettaient en évidence un gain d'acuité visuelle significatif que rarement (6 % des patients) [5]. Le bénéfice du laser est en fait probablement supérieur (dépendant du type de patient traité, notamment son acuité visuelle), puisque l'amélioration d'acuité visuelle dans les groupes témoins des études randomisées récentes dans lesquelles le comparateur était le laser a été bien meilleure (de l'ordre de 20 % de patients gagnant 3 lignes ou plus d'acuité visuelle).

Ce n'est donc qu'en cas d'œdème diffus persistant entraînant une baisse d'acuité

visuelle que se pose la question de recourir à un autre traitement. Passons rapidement sur la vitrectomie, qui ne s'applique finalement qu'aux cas relativement rares de traction vitéo-maculaire avérée. Pour le reste, il est alors maintenant possible d'envisager un traitement par injections intravitréennes.

>>> Anti-VEGF

De nombreux résultats d'études randomisées et comparatives, de phase II et III, concernant l'utilisation des anti-VEGF (ranibizumab surtout, mais aussi pegaptanib) en traitement de l'œdème maculaire diabétique ont été récemment publiés (RESOLVE [6], READ-2 [7], RESTORE [8], DRCR. net [9]) et/ou communiqués en congrès. Ils semblent relativement concordants : amélioration de l'acuité visuelle comprise entre 1 et 2 lignes en moyenne à 1 an, semblant se maintenir à 2, voire 3 ans ; gain de plus de 3 lignes d'acuité visuelle chez 30 % des patients (et jusqu'à 60 % des patients qui gagnent plus de 2 lignes). La variation de gain d'acuité visuelle entre les études peut s'expliquer par des différences de critères d'inclusion (les patients avec une acuité plus haute ont moins de "potentiel" de récupération que ceux aux acuités plus basses : ces éléments sont importants à prendre en compte lorsque l'on tente de comparer les études entre elles). La supériorité de l'inhibition non sélective du VEGF ne semble pas évidente par rapport au blocage sélectif, et l'intérêt de combiner injections intravitréennes et photocoagulation laser ne ressort pas vraiment, ni en efficacité, ni pour réduire significativement le nombre de réinjections.

En revanche, comme pour les occlusions veineuses rétinienues, se pose, là encore, le problème du nombre d'injections nécessaires pour arriver à un tel résultat. Cependant, l'étude du DRCR. net [9] semble indiquer qu'après une période initiale avec des réinjections quasi-mensuelles, ce nombre tend à diminuer forte-

ment dès la 2^e année (comme si il y avait une sorte d'épuisement de l'œdème, le nombre moyen d'injections passant à 4 durant la 2^e année).

Comme pour la DMLA, les modalités et le rythme optimums de réinjection ne sont pas complètement établis. Du fait d'une part de la mauvaise corrélation entre épaisseur rétinienne et acuité visuelle, et d'autre part de la probable moindre gravité de laisser perdurer un œdème maculaire quelques mois chez un diabétique, les décisions de réinjections se prendront probablement sur des critères différents : alors que nous avions pris l'habitude de porter l'indication essentiellement sur des aspects morphologiques (OCT, fond d'œil), c'est l'évolution de la vision qui guidera certainement les réinjections chez les diabétiques. Ainsi, l'AMM du Lucentis indique qu'en cas de stabilité de la vision à trois contrôles successifs, il est indiqué d'arrêter les réinjections et de ne les reprendre qu'en cas de nouvelle baisse d'acuité visuelle.

>>> Corticoïdes

Depuis les résultats de l'étude du DRCR net de 2009 comparant injections intravitréennes de triamcinolone et photocoagulation laser [10], nous savons qu'après un avantage aux IVT pendant les premiers mois, la tendance s'inverse ensuite en faveur du laser, permettant d'obtenir une meilleure acuité visuelle que dans les groupes traités par triamcinolone, avec moins d'effets secondaires.

Le même groupe, évaluant le ranibizumab cette fois en le comparant non seulement au traitement de référence par laser mais aussi à la triamcinolone, montre que l'efficacité des anti-VEGF est supérieure chez les patients initialement phaqes, mais équivalente aux corticoïdes chez les pseudophaqes. Plus que l'efficacité, c'est donc le profil de tolérance qui tend à reléguer les corticoïdes en traitement de deuxième intention [9].

La publication récente des résultats du traitement de l'œdème maculaire diabétique par un implant non biodégradable de corticoïde (Iluvien) [11] semble confirmer cette tendance. Prévu pour relarguer 0,2 µg ou 0,5 µg par jour de fluocinolone pendant 2 à 3 ans, il permet, chez des patients ayant un œdème diffus (ayant déjà éventuellement reçu avant l'inclusion tout traitement laser utile) une amélioration de l'acuité visuelle de 3 lignes ou plus chez près de 30 % des patients à 2 ans (contre 16,2 % dans le groupe témoin), avec un moindre recours à un traitement complémentaire (laser ou autre).

En termes d'acuité visuelle moyenne, après un net avantage dans les premières semaines, elle rejoint celle du groupe témoin à 18 mois, avant de remonter à 24 mois (effet de l'opacification du cristallin puis de la chirurgie de cataracte : durant ces deux ans d'essai, 75 à 85 % des patients phaqes à l'inclusion ont dû être opérés de cataracte contre 23 % dans le groupe témoin, avec au final une différence, certes statistiquement significative, mais de quelques lettres seulement (+4,4 à 5,4 lettres par rapport à l'inclusion dans les groupes traités contre +1,7 dans le groupe témoin). En analysant ces résultats par sous-groupes, les patients initialement pseudophaqes sont ceux qui tirent le plus de bénéfice de l'injection, devançant les patients ayant subi une intervention de cataracte pendant la durée de l'essai. Les patients phaqes restés non opérés ont, quant à eux, des résultats inférieurs au groupe observé.

Par ailleurs, 4,2 à 8,4 % des patients traités ont nécessité une intervention pour hypertension (chirurgie filtrante ou trabéculoplastie) contre 0,5 % dans le groupe témoin.

2. Certaines pathologies chirurgicales aussi ?

Non content de concerner les pathologies rétinienne dites "médicales", le traitement par injections intravitréennes pour-

rait aussi concerner certaines pathologies relevant aujourd'hui encore de la chirurgie.

Ainsi, tout au long de l'année 2010 ont été communiqués les résultats des deux études de phase III de l'ocriplasmine (anciennement microplasmine), MIVI-TRUST I et II, visant à évaluer son efficacité en traitement de syndrome de traction vitréomaculaire [12]. Ainsi, parmi les 465 patients randomisés pour recevoir le traitement actif, une injection unique permet d'obtenir une guérison de la traction chez 26,4 % au bout d'un mois, contre 10,2 % des 182 patients dans le groupe ayant reçu une injection de véhicule seul (il n'y avait pas d'injection simulée dans cette étude. Or l'histoire naturelle des syndromes de traction retrouve environ 11 % de guérison spontanée [13] : l'injection intravitréenne d'un produit, quel qu'il soit, ne semble donc avoir aucun effet "mécanique").

Les résultats sont encore plus intéressants pour certains sous-groupes de patients. Ainsi, chez les patients sans membrane épirétinienne visible, la proportion de résolution de la traction s'élève à 37,4 % (contre 14,3 % des 119 sous placebo). Par ailleurs, dans un sous-groupe de patients avec trou maculaire (qui devait être de petite taille : moins de 400 µ), le trou est fermé dans 40,6 % des cas au bout de 28 jours contre 10,6 % dans le groupe placebo. Tandis que la technique chirurgicale des petits trous maculaires tend à se simplifier (pas de pelage de la limitante interne, pas de positionnement) [14], l'ocriplasmine permettrait en plus d'éviter la vitrectomie pour 40 % d'entre eux, soit environ 20 % de la totalité des patients atteints de trou maculaire.

Ces améliorations de l'interface vitréo-rétinienne s'accompagnent d'un gain d'acuité visuelle et de qualité de vie, sans poser de problème particulier de tolérance. Ainsi, 23,7 % des patients gagnent 2 lignes ou plus d'acuité visuelle (contre 11,2 % dans le groupe placebo) et

RÉTINE

Bonnes pratiques d'injection intra-vitréenne Mise au point du 11/02/2011 (AFSSAPS)	Habitudes des rétinologues américains [15]
"Une antibioprophylaxie par voie générale n'est pas indiquée"; Antibioprophylaxie topique pré-IVT selon RCP du produit injecté	34 % utilisent une antibiothérapie topique avant l'injection
"Ne pas injecter simultanément les deux yeux le même jour"	46 % pratiquent des injections bilatérales
"L'opérateur [...] procède à une désinfection chirurgicale des mains, puis met des gants chirurgicaux stériles"	42 % ne portent pas de gants, 24 % portent des gants non stériles et 34 % des stériles
Badigeon par povidone iodée "Mise en place d'un champ stérile, puis d'un blépharostat"	99,6 % utilisent la povidone iodée 88 % n'utilisent pas de champ stérile, 92 % n'utilisent pas de blépharostat
Injection entre 3,5 et 4 mm du limbe, repérage par marqueur de la pars plana "Injection lente du produit"	56 % mesurent effectivement la distance du limbe au site d'injection : compas (66 %), seringue (28 %), ou autre dispositif (6 %) 76 % injectent rapidement
"Application d'un coton-tige pour éviter le reflux"	17 % déplacent la conjonctive avant l'injection ; 4 % réalisent un trajet tunnelisé
"S'assurer de la conservation d'une perception de la lumière dans l'œil injecté"	72 % vérifient la perfusion du nerf optique : 23 % par vérification de la perception des mouvements de la main ou décompte des doigts, 15 % par visualisation du FO, 11 % mesurent la PIO, 22 % combinent plusieurs moyens
"Prescrire une antibiothérapie topique post-IVT"	81 % prescrivent une antibiothérapie post-injection

11,2 % gagnent plus de 3 lignes d'acuité visuelle (contre 3,7 % dans le groupe placebo) à 6 mois.

3. Et en pratique ?

L'actualisation des recommandations de l'AFSSAPS concernant la pratique des injections intravitréennes est donc on ne peut plus d'actualité, compte tenu du nombre d'injections à venir, afin de garantir la sécurité des patients. Il est d'ailleurs intéressant de noter le contraste entre ces recommandations et les pratiques des ophtalmologistes américains publiées récemment [15].

Résultats des prothèses rétiniennes

Alors que nous en exposons le principe dans cette même rubrique en 2007 (*Réalités Ophtalmologiques* n° 140), nous disposons maintenant de résultats après plusieurs années de l'implant le

plus avancé (plaque de 60 électrodes, en position épirétinienne, développé par la société américaine Second Sight : Argus II). Implanté chez 30 patients atteints de rétinopathie pigmentaire, au stade de quasi-cécité, ce dispositif permet effectivement une restauration de vision, évaluée par des tests spécifiques [16], tels que la localisation de formes, de portes, ou d'objets, des tests de déplacements, etc. Certains patients sont même capables de reconnaître des lettres ou des chiffres, voire déchiffrer des mots courts, ce qui va au-delà des espérances initiales.

Le dispositif ne semble pas montrer de problème de tolérance, avec une proportion d'effets indésirables comparable à celle observée avec d'autres dispositifs oculaires. Outre l'évolution technologique (l'implant a été modifié après les 15 premiers patients) et la qualité de la chirurgie, le succès de ce dispositif repose également en grande partie sur l'entraînement et la rééducation pos-

topératoire, à un rythme pouvant aller jusqu'à une fois par semaine pendant de nombreux mois. Grâce à ses résultats encourageants, l'implant Argus II vient d'obtenir son marquage CE en Europe, ouvrant donc la voie à de nouvelles implantations.

Parallèlement, un autre dispositif, cette fois sous-rétinien, a donné des résultats comparables, mais à plus court terme et chez 3 patients [17]. À côté de l'implantation chirurgicale, il semble possible de réactiver la fonction visuelle de photorécepteurs (cônes dits "dormants", non fonctionnels, mais toujours présents et conservant leurs propriétés électriques et leurs connexions avec la rétine interne). Ainsi, chez des souris atteintes de rétinopathie pigmentaire, l'introduction par thérapie génique d'une protéine photosensible a permis de restaurer la sensibilité lumineuse. Des résultats comparables ont été obtenus en utilisant des rétines humaines en culture : une sorte de "rétine artificielle biologique" ! [18]

2011, année de la maladie de Stargardt ?

A peine un peu plus d'un siècle après sa description par Karl Bruno Stargardt (1909), la maladie due à une mutation sur le gène ABCR fait l'objet de toutes les attentions, bénéficiant de plusieurs approches thérapeutiques novatrices quasi simultanément. Depuis l'accord de la FDA obtenu en novembre 2010, *Advanced Cell Technology* est sur le point de démarrer un essai de phase I/II utilisant des cellules d'épithélium pigmentaire dérivant de cellules souches embryonnaires humaines [19]. C'est par thérapie génique (vecteur viral injecté en sous-rétinien) que la société Oxford Biomedica se propose de ralentir la dégénérescence des photorécepteurs : l'essai devrait débiter (en France et aux Etats-Unis) courant 2011. Enfin, Alkermes propose d'interférer avec le cycle visuel (avec une vitamine A modifiée) pour tenter de limiter l'évolution de la maladie [20].

Ces trois approches préfigurent peut-être le futur du traitement d'autres pathologies rétinienues, en associant thérapie génique (stopper l'évolution) et approches régénératives (restaurer la vision perdue)...

Bibliographie

1. HALLER JA, BANDELLO F, BELFORT R *et al.* Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2010; 117: 1134-1146.e3.
2. CAMPOCHIARO PA, HEIER JS, FEINER L *et al.* Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*, 2010; 117: 1102-1112.e1.
3. BROWN DM, CAMPOCHIARO PA, SINGH RP *et al.* Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*, 2010; 117: 1124-1133.e1.
4. BROWNING DJ, ALTAWHEEL MM, BRESSLER NM *et al.* Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol*, 2008; 146: 649-55, 655.e1-6.
5. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*, 1985; 103: 1796-1806.
6. MASSIN P, BANDELLO F, GARWEG JG *et al.* Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*, 2010; 33: 2399-2405.
7. NGUYEN QD, SHAH SM, KHAWAJA AA *et al.* Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*, 2010; 117: 2146-2151.
8. MITCHELL P, BANDELLO F, SCHMIDT-ERFURTH U *et al.* The RESTORE Study Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 2011; 118: 615-625.
9. ELMAN MJ, BRESSLER NM, QIN H *et al.* Expanded 2-Year Follow-up of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 2011; 118: 609-614.
10. BECK RW, EDWARDS AR, AIELLO LP *et al.* Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 2009; 127: 245-251.
11. CAMPOCHIARO PA, BROWN DM, PEARSON A *et al.* Long-term Benefit of Sustained-Delivery Fluocinolone Acetonide Vitreous Inserts for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 2011; 118: 626-635.e2.
12. http://www.drugs.com/clinical_trials/thrombogenesis-presents-positive-pooled-results-mivi-trust-phase-iii-program-confirming-microplasmin-10042.html
13. HIKICHI T, YOSHIDA A, TREMPER CL *et al.* Course of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol*, 1995; 119: 55-61.
14. TADAYONI R, VICAUT E, DEVIN F *et al.* A randomized controlled trial of alleviated positioning after small macular hole surgery. *Ophthalmology*, 2011; 118: 150-155.
15. GREEN-SIMMS AE, EKDAWI NS, BAKRI SJ *et al.* Survey of intravitreal injection techniques among retinal specialists in the United States. *Am J Ophthalmol*, 2011; 151: 329-332.
16. AHUJA AK, DORN JD, CASPI A *et al.* Blind subjects implanted with the Argus II retinal prosthesis are able to improve performance in a spatial-motor task. *Br J Ophthalmol*, 2011; 95: 539-543.
17. ZRENNER E, BARTZ-SCHMIDT KU, BENAV H *et al.* Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. *Proc Biol Sci*, 2011; 278: 1489-1497.
18. BUSSKAMP V, DUEBEL J, BALLYA D *et al.* Genetic reactivation of cone photoreceptors restores visual responses in retinitis pigmentosa. *Science*, 2010; 329: 413-417.
19. LU B, MALCUIT C, WANG S *et al.* Long-term safety and function of RPE from human embryonic stem cells in preclinical models of macular degeneration. *Stem Cells*, 2009; 27: 2126-2135.
20. MA L, KAUFMAN Y, ZHANG J *et al.* C20-D3-vitamin A Slows Lipofuscin Accumulation and Electrophysiological Retinal Degeneration in a Mouse Model of Stargardt Disease. *J Biol Chem*, 2011; 286: 7966-7974.

Conflits d'intérêt: Investigateur essais cliniques (Allergan, Novartis), Consultant (Fovea-Pharma/Sanofi-Aventis, Allergan, Novartis).

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Uvéites : quoi de neuf ?



→ **A.P. BREZIN**

Université Paris Descartes –
Centre Cochin Ambulatoire
d'Ophthalmologie, PARIS.

Les uvéites sont des affections diverses et hétérogènes. Nous présentons ici pour les lecteurs de *Réalités Ophthalmologiques* trois articles marquants publiés au cours de l'année écoulée. Le traitement de la toxoplasmose, l'administration intravitréenne d'anti-TNF et la valeur sémiologique des hypopions constituent les trois sujets sélectionnés.

L'atovaquone peut-elle faire reculer les récives de rétinoborôidites toxoplasmiques ? [1]

La toxoplasmose est la première étiologie d'uvéite postérieure, représentant de 16 à 35 % des cas aux Etats-Unis et en Europe. Le traitement repose sur

les associations d'antibiotiques, dont la pyriméthamine, la clindamycine, le triméthoprime et les sulfonamides, auxquels s'est ajoutée plus récemment l'azithromycine. Peu d'essais randomisés ont été conduits dans le domaine du traitement de la toxoplasmose. Les traitements proposés ont pour objectif l'inhibition de la forme proliférative de *Toxoplasma gondii* ou tachyzoïte, à la phase aiguë de la rétinoborôidite. Cependant, les bradyzoïtes présents dans les kystes tissulaires peuvent persister pendant des années. Lorsque les lésions sont situées en zone maculaire, le risque de baisse irréversible de l'acuité visuelle augmente avec chaque récive (fig. 1).

Les traitements "classiques" inefficaces pour la prévention des récives

La prescription de traitements anti-toxoplasmiques "classiques" lors des poussées de rétinoborôidite n'a pas d'effet sur la prévention des récives dont le taux est estimé entre 57 et 79 % des cas. Dans ce contexte, les molécules ayant démontré un effet *in vitro* et *in vivo*, tant sur les tachyzoïtes que sur les kystes toxoplasmiques, peuvent avoir un intérêt en ophtalmologie. Bien que possédant une action kysticide, en pratique clinique l'azithromycine n'a pas démontré d'effet sur la prévention des récives, dont le taux est estimé à 27 % au cours de la première année suivant le traitement. En revanche, l'effet kysticide de l'atovaquone (Wellvone) pourrait être plus intéressant. Dans un modèle animal, une réduction très significative du nombre des kystes chez les animaux trai-

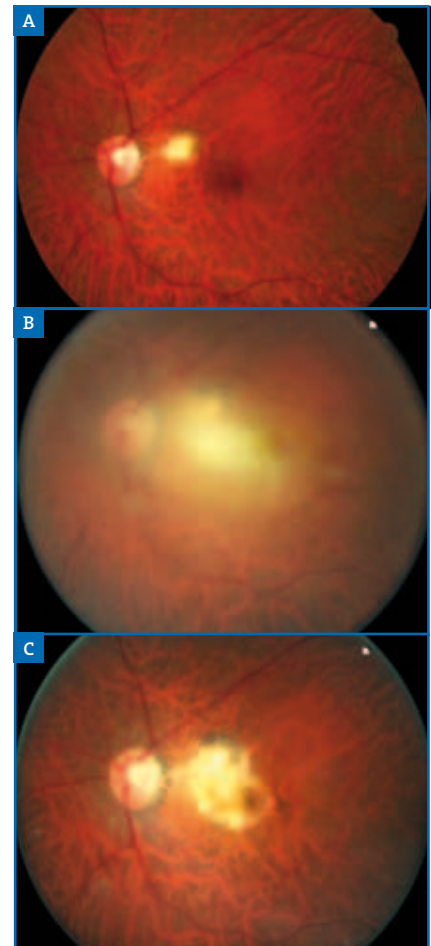


FIG. 1 : Toxoplasmose oculaire récivante. **A :** foyer cicatriciel interpapillomaculaire (acuité visuelle 10/10); **B :** récive toxoplasmique; **C :** aspect final cicatriciel (acuité visuelle < 1/10).

tés par atovaquone a été observée, avec une élimination de 90 % des kystes présents dans le parenchyme cérébral.

Cependant, jusqu'ici, les données concernant l'effet des traitements par atovaquone dans la toxoplasmose ocu-

UVÉITES

laire se sont limitées à des publications concernant des effectifs limités de patients, suivis pendant des délais de moins d'un an. Winterhalter *et al.* ont donc étudié 41 patients traités par atovaquone en suspension orale à la posologie de 2 à 3 x 750 mg par jour pendant une durée minimale de 6 semaines. Une corticothérapie *per os* était également prescrite après 48 heures d'antibiothérapie, avec une dose initiale entre 0,5 et 1,5 mg/kg 2 fois par semaine et une décroissance adaptée selon l'évolution du foyer de rétinocchoroïdite et de la hyalite. Aucun effet secondaire significatif n'a été noté.

L'atovaquone ne permet pas d'éliminer les récidives, mais pourrait allonger l'intervalle sans rechute après une poussée

Le taux de récurrence observé chez les patients traités par atovaquone était de 8 % à 6 mois, de 17 % à 1 an et de 27 % à 2 ans. A partir de ces données, le taux calculé de récurrences serait de 75 % à 6 ans. Si l'atovaquone se révèle incapable d'éliminer les récurrences, les taux observés après traitement sont cependant moindres que ceux rapportés après la prescription d'autres molécules antitoxoplasmiques, et l'atovaquone pourrait allonger l'intervalle libre moyen sans récurrence après une poussée traitée. En France, l'autorisation de mise sur le marché de la Wellvone a été obtenue en 1997 pour le traitement, dans certaines conditions, des pneumonies à *Pneumocystis carinii* chez les patients intolérants au cotrimoxazole, c'est-à-dire dans une indication éloignée du traitement de la toxoplasmose oculaire. Cependant, l'atovaquone mériterait sans doute un regain d'intérêt en ophtalmologie.

Adalimumab en IVT dans l'œdème maculaire cystoïde uvéitique réfractaire [2]

Les complications des uvéites sont responsables d'environ 30 000 nouveaux

cas de cécité légale chaque année aux Etats-Unis et l'œdème maculaire cystoïde (œdème maculaire cystoïde) en est la première cause (*fig. 2*). L'inflammation chronique entraîne l'augmentation de la production de médiateurs de pro-inflammatoires tels que les radicaux libres, les prostaglandines, les leucotriènes et les facteurs de croissance vasculaire endothéliale. Les chémokines de l'inflammation entraînent des altérations de la barrière hémato-rétinienne interne située au niveau de l'endothélium des vaisseaux rétiniens, ayant pour effet des diffusions à partir de ces vaisseaux. Le contrôle de l'inflammation est donc indispensable pour le traitement de l'œdème maculaire cystoïde lié aux uvéites.

Outre les traitements corticoïdes, quel que soit leur mode d'administration, les injections intraoculaires de bevacizumab (Avastin) ou de ranibizumab (Lucentis) ont été proposées pour le traitement des œdèmes maculaires cystoïdes uvéitiques. Les infections intraoculaires de corticoïdes sont associées à de nombreux effets secondaires tels que l'augmentation de la pression intraoculaire ou le développement de cataractes. La recherche d'alternatives thérapeutiques est donc essentielle pour le traitement des œdèmes maculaires cystoïdes réfractaires au cours des uvéites. Utilisés par voie générale, les inhibiteurs du TNF (*Tumor Necrosis Factor*) sont efficaces dans certaines formes sévères d'uvéite. L'évaluation de leur action lors d'une administration par voie intra-vitréenne était donc une étape logique dans la recherche de nouvelles modalités thérapeutiques au cours des uvéites sévères.

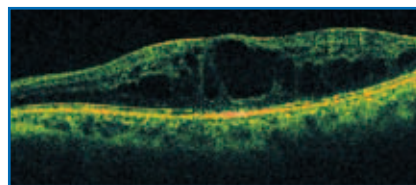


FIG. 2 : Œdème maculaire cystoïde uvéitique.

Une étude pilote

Une étude pilote conduite chez 8 patients a donc évalué l'effet de l'injection intravitréenne d'adalimumab (Humira) chez des patients présentant un œdème maculaire cystoïde chronique sévère. L'injection intravitréenne initiale de 0,5 mg d'adalimumab dans 0,05 mL était suivie de réinjections à 1 mois et à 2 mois avec une dose augmentée à 1 mg dans 0,05 mL en cas d'échec de la première injection. Aucun effet secondaire lié à ces injections n'a été observé. Cependant, celles-ci n'ont pas eu d'efficacité pour la réduction de l'œdème maculaire cystoïde mesuré en OCT, ni pour l'amélioration de l'acuité visuelle.

Ni toxicité, ni efficacité, mais des études à poursuivre

Alors que des réactions inflammatoires marquées avaient été rapportées au cours d'une précédente tentative d'administration intravitréenne d'infliximab (Remicade), les résultats d'Androudi *et al.* n'ont pas montré de toxicité liée aux injections d'adalimumab. L'absence d'efficacité des injections d'adalimumab dans cette étude pourrait être liée à la sélection des patients, qui présentaient tous des œdèmes maculaires cystoïdes réfractaires, comprenant probablement des dégâts structuraux irréversibles avec un potentiel de récupération fonctionnelle visuelle limité ou nul. D'autres tentatives d'utilisation locale d'adalimumab seront poursuivies.

Les hypopions au cours des uvéites [3]

L'hypopion correspond à la sédimentation de globules blancs dans la chambre antérieure et s'observe au cours des inflammations sévères du segment antérieur. Dans de précédentes études, la fréquence des hypopions au cours des

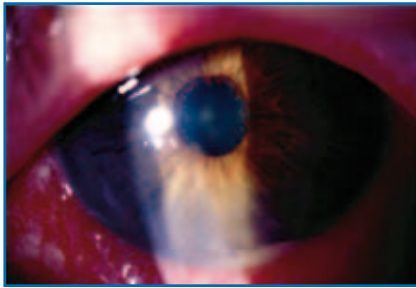


Fig. 3 : Uvéite antérieure aiguë avec hypopion.

uvéites antérieures aiguës (**fig. 3**) avait été estimée jusqu'à environ 7 % des cas. Cependant, des fréquences plus élevées ont été observées dans certaines séries de patients atteints de maladie de Behçet. A partir des données relevées chez 4 911 patients atteints d'uvéite suivis dans 4 centres hospitaliers universitaires américains spécialisés dans la prise en charge des uvéites, la fréquence, ainsi que les valeurs sémiologiques et pronostiques des hypopions ont été réévaluées.

Une fréquence plus faible que précédemment rapportée des hypopions au cours de 2,8 % des uvéites

Lors du début de l'étude, seuls 41 cas d'hypopions étaient observés parmi les

4 911 patients étudiés, soit une prévalence limitée à 8,4 cas d'hypopion pour 1 000 uvéites. La plupart des cas étaient des uvéites associées à l'HLA B27, tandis que la maladie de Behçet ne représentait que 20 % des cas d'uvéite avec hypopion. Après un suivi prospectif de 9 451 patients-années, 81 hypopions ont été observés, soit une fréquence de 2,8 % des uvéites et un taux de 0,86 % par patients-années.

Pas d'association à un pronostic plus sévère

Bien que l'hypopion traduise une inflammation intense du segment antérieur, les patients présentant des uvéites à hypopion n'avaient pas un pronostic plus sévère que les autres, ni en ce qui concerne les complications au niveau du segment antérieur (kératopathies en bandelette, synéchies, glaucomes post-uvéitiques), ni sur le plan de la fonction visuelle. Plusieurs facteurs sont susceptibles d'expliquer ce contraste entre le caractère intense de l'inflammation avec hypopion et l'absence de pronostic plus sévère. La prise en charge des patients dans des centres spécialisés dans l'inflammation oculaire pourrait avoir joué un rôle, notamment grâce à une réaction

thérapeutique suffisamment adaptée au degré d'inflammation. Le caractère symptomatique des uvéites à hypopion, conduisant les patients à consulter rapidement après le début de leurs symptômes, pourrait être un autre facteur. Enfin, à l'exception de la maladie de Behçet, les formes sévères d'uvéite intermédiaire ou postérieure ne se compliquent pas d'hypopion.

Bibliographie

1. WINTERHALTER S, SEVERING K, STAMMEN J *et al.* Does atovaquone prolong the disease-free interval of toxoplasmic retinochoroiditis? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010; 248: 1187-1192.
2. ANDROUDI S, TSIRONI E, KALOGEROPOULOS C *et al.* Intravitreal adalimumab for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology*, 2010; 117: 1612-1616.
3. ZAIDI AA, YING GS, DANIEL E *et al.* Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort Study. Hypopyon in patients with uveitis. *Ophthalmology*, 2010; 117: 366-372.

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

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

DMLA : quoi de neuf ?



→ **K. ATMANI, E. SOUIED**

Service d'Ophtalmologie,
Centre Hospitalier Intercommunal,
CRETEIL.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), particulièrement dans sa forme exsudative, bénéficie d'un intérêt croissant depuis l'apparition des traitements anti-angiogéniques qui ont permis d'améliorer le pronostic de cette affection. L'année écoulée a été riche en nouveautés susceptibles de transformer davantage la prise en charge de cette affection multifactorielle, dans laquelle les facteurs génétiques et environnementaux sont intimement intriqués.

Prévention de la DMLA

La prévention de la DMLA reste largement basée sur les résultats de l'étude AREDS I (*Age-Related Eye Disease Study*). Cette étude, menée sur

3 640 patients suivis pendant plus de 6 ans, a démontré qu'une supplémentation en antioxydants diminuait de 25 % le risque de progression de la DMLA exsudative pour les patients à risque (stades 3 et 4 de la classification AREDS). L'étude AREDS II dont les résultats sont attendus pour 2013 permettra d'affiner ces résultats et d'évaluer l'intérêt d'une supplémentation en pigments maculaires (lutéine et zéaxanthine) et en acides gras polyinsaturés à longue chaîne de type oméga-3 (acide docosahexaénoïque [DHA] et acide eicosapentaénoïque [EPA]).

L'effet protecteur des pigments caroténoïdes, lutéine et surtout zéaxanthine, est suggéré par l'étude POLA qui retrouve une forte corrélation entre des taux plasmatiques élevés de ces pigments et la diminution du risque de DMLA. Ces pigments spécifiques de la macula agiraient en filtrant la lumière bleue et/ou en diminuant le stress oxydatif. D'autre part, l'analyse rétrospective des résultats de l'étude AREDS montre une diminution du risque de DMLA de 20 % pour les plus grands consommateurs d'oméga 3 (EPA et DHA). Le DHA est un composant des membranes neuronales avec un rôle structural, fonctionnel et protecteur de la rétine. C'est un précurseur de la résolvine D et de la neuroprotectine D1 alors que l'EPA est un précurseur de la résolvine E.

Génétique

La génétique de la DMLA progresse elle aussi depuis que le rôle de l'isoforme E4 de l'apolipoprotéine E (ApoE) a été mis

en évidence en 1998. Cette protéine joue un rôle essentiel dans le métabolisme plasmatique des lipides et l'efflux du cholestérol dans la rétine. L'isoforme E4 a ainsi un rôle protecteur dans la DMLA.

Par la suite, des gènes impliquant les voies des lipides et de l'inflammation ont été identifiés. Ce sont le gène du facteur H du complément (CFH) et les gènes PLEKHA1/HTRA1/ARMS2. Le polymorphisme Y402H du gène du CFH est associé à une augmentation du risque de développer une DMLA par le biais d'une diminution de l'inhibition de la voie alterne du complément. Le gène HTRA1 aurait une action sur le remodelage matriciel impliqué dans le mécanisme de néovascularisation. Le gène SCARB1 qui joue un rôle dans l'homéostasie lipidique et le gène LIPC qui code une lipase hépatique sont également associés à la DMLA exsudative.

Au-delà de la recherche fondamentale, des corrélations génotype-phénotype ont été établies dans la DMLA exsudative. Il existe une association entre le variant à risque du CFH et les néovaisseaux choroïdiens occultes et entre le variant à risque rs11200638 du gène HTRA1 et les néovaisseaux visibles. L'allèle à risque du gène ARMS2 est associé aux néovaisseaux visibles et aux formes sévères de DMLA exsudative. Enfin, les individus doubles hétérozygotes pour les polymorphismes à risque du CFH et du gène ARMS2 ont un risque accru de développer une DMLA sévère à un âge plus précoce.

Enfin, l'association des facteurs de prédisposition génétique et des facteurs

DMLA

environnementaux (tabagisme, indice de masse corporelle [IMC] > 25) augmente davantage le risque de progression de la DMLA.

Traitement des néovaisseaux choroïdiens

En pratique quotidienne, le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA exsudative repose avant tout sur les anti-VEGF administrés par voie intravitréenne. Le ranibizumab (Lucentis), dont l'efficacité et la tolérance ont été démontrées par les études randomisées (MARINA et ANCHOR notamment), est l'antiangiogénique de référence. Dans ces études, le ranibizumab était administré systématiquement tous les mois, ce qui est difficilement réalisable en pratique. C'est l'étude PrONTO qui, malgré ses insuffisances, a démontré qu'un régime flexible avec des injections à la demande permettait d'obtenir des résultats fonctionnels comparables à ceux des études princeps. Dans cette étude, trois injections de ranibizumab étaient administrées initialement à 1 mois d'intervalle (phase d'induction), les injections suivantes étant réalisées en fonction de critères précis (baisse de l'acuité visuelle de plus de 5 lettres associée à une majoration de l'exsudation rétinienne en tomographie en cohérence optique). Les résultats de l'étude PrONTO montrent qu'après 24 mois de traitement, 43 % des yeux ont gagné au moins 3 lignes d'acuité visuelle et que l'acuité visuelle moyenne des yeux traités s'est améliorée de 11 lettres. Le nombre moyen d'injections était de 9,9 à deux ans.

L'étude PrONTO a cependant des limites qu'il ne faut pas ignorer. Cette étude prospective, non randomisée, n'a inclus qu'une petite série de patients, avec 40 yeux suivis pendant un an et 37 yeux suivis pendant deux ans. De plus, sur les 40 yeux initialement inclus, 14 ont été préalablement traités.

Le traitement PRN (*pro re nata*) avec des injections à la demande après la phase d'induction, est le plus utilisé. Dans ce schéma thérapeutique, il est important de traiter toute majoration même minime des signes exsudatifs. Lorsque les indications de retraitement sont posées en fonction des signes retrouvés en tomographie en cohérence optique (OCT), les résultats fonctionnels sont d'autant meilleurs lorsque les injections intravitréennes sont plus fréquentes. Par ailleurs, une surveillance mensuelle est indispensable avec mesure de l'acuité visuelle, examen du fond d'œil, rétinographies et tomographie en cohérence optique. Ces explorations seront complétées au moindre doute par une angiographie à la fluorescéine et/ou au vert d'infra-rouge.

Le traitement "Inject and Extend" représente une approche différente. Lors du contrôle réalisé un mois après une série initiale de trois injections intravitréennes de ranibizumab, deux cas

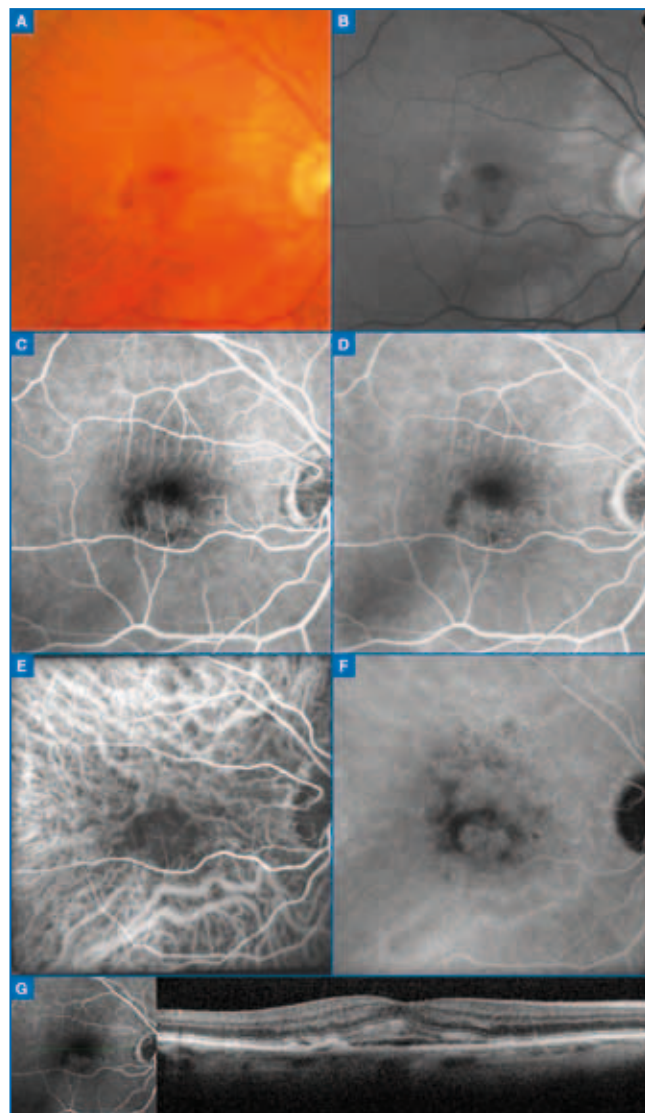


FIG. 1 : Néovaisseaux choroïdiens occultes chez une femme de 69 ans qui consulte pour une baisse de l'acuité visuelle de l'œil droit à 20/60 P4. **A et B :** clichés couleur et en lumière anérythre : lésion maculaire grisâtre bordée de petites hémorragies. A noter la présence de drusen en temporal et en supérieur de la lésion. **C et D :** angiographie à la fluorescéine : hypofluorescence centrale et hyperfluorescence inhomogène dans la partie inférieure de la macula. La présence des hémorragies se traduit par un effet masque. Il existe une diffusion modérée du colorant au temps tardif avec présence de pin points. **E et F :** angiographie au vert d'infra-rouge (ICG-SLO) : lacis néovasculaire au temps précoce et plaque de coloration bien limitée au temps tardif. A noter la présence de nombreux drusen, hypofluorescents aux temps tardifs. **G :** tomographie en cohérence optique (coupe horizontale passant par la fovéola) : les phénomènes exsudatifs sont limités avec un petit décollement séreux rétinien (DSR). Il existe un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) en temporal.

de figure sont possibles. Si le bilan conclut à la stabilisation de l'acuité visuelle et à l'assèchement complet des lésions, une quatrième injection est réalisée et le contrôle suivant est

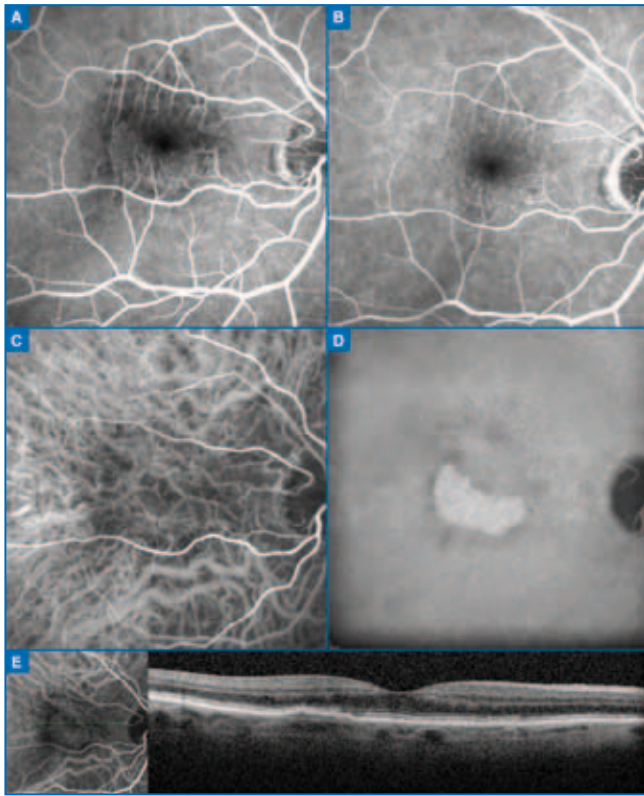


Fig. 2 : Après 12 mois (3 injections de ranibizumab), l'acuité visuelle s'est améliorée à 20/32 P2. **A et B :** angiographie à la fluorescéine : les phénomènes de diffusion sont très peu marqués. **C et D :** angiographie au vert d'indocyanine (ICG-SLO) : le lacis précoce et la plaque tardive sont plus étendus comparativement à l'examen initial. **E :** tomographie en cohérence optique (coupe horizontale passant par la fovéola) : le décollement séreux rétinien s'est complètement résorbé.

Ce cas illustre d'une part l'efficacité des anti-VEGF qui agissent sur l'hyperperméabilité des vaisseaux néoformés, et d'autre part les limites de ce traitement qui ne permet pas d'enrayer l'extension en surface de la membrane néovasculaire.

repoussé de deux semaines. Chaque fois que le contrôle montre l'absence de récurrence, une nouvelle injection est réalisée et le contrôle suivant est repoussé de deux semaines supplémentaires sans jamais dépasser un délai de douze semaines. À l'inverse, à chaque reprise des signes exsudatifs, une injection de ranibizumab est administrée et le contrôle suivant est réalisé un mois plus tard. Ce schéma thérapeutique permettrait de réduire davantage le nombre de visites et le nombre d'injections comparativement au traitement PRN, avec des résultats fonctionnels comparables.

Les traitements combinés ne trouvent que peu de place dans les nouvelles stratégies thérapeutiques. L'association photodynamique (PDT) à la vertéporfine et anti-VEGF n'est pas plus efficace que la monothérapie (anti-VEGF seul), sauf dans le cas de la vasculopathie polypoidale choroïdienne. Le traite-

ment combiné PDT-ranibizumab permet, dans cette forme de DMLA, d'obtenir la régression des lésions polypoidales et une meilleure récupération fonctionnelle qu'avec la ranibizumab seul (étude EVEREST). Dans ce phénotype particulier de la DMLA exsudative, l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) reste l'examen clé pour le diagnostic et pour guider la PDT.

Perspectives thérapeutiques

De nombreux traitements sont en cours de développement dans la DMLA exsudative mais aussi dans la DMLA atrophique, ce qui laisse espérer davantage de progrès. Les produits en cours d'étude appartiennent à diverses classes thérapeutiques et agissent en ciblant les dommages oxydatifs, l'accumulation de lipofuscine, l'inflammation chronique ou les mutations dans la voie du complément. Les différentes étapes de la néovascularisation peuvent être potentiellement bloquées et constituer autant de cibles thérapeutiques comme la production de facteurs angiogéniques, la libération de ces facteurs ou leur fixation aux récepteurs extracellulaires, l'activation, la prolifération et la migration des cellules endothéliales, le remodelage de la matrice extracellulaire...

Ces perspectives encourageantes nous permettent d'entrevoir les traitements de demain qui seront sans doute des associations thérapeutiques établies en fonction du phénotype, voire du profil génotypique du patient, pour de meilleurs résultats anatomiques et fonctionnels.

Bibliographie

1. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*, 2001; 119: 1417-1436.
2. DADGOSTAR H, VENTURA AA, CHUNG JY *et al*. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2009; 116: 1740-1747.
3. DELCOURT C, CARRIERE I, DELAGE M *et al*. POLA Study Group. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006; 47: 2329-2335.
4. KLAVER CC, KLIFEN M, VAN DUIN CM *et al*. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet*, 1998; 63: 200-206.
5. LALWANI GA, ROSENFELD PJ, FUNG AE *et al*. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol*, 2009; 148: 43-58.
6. NEALE BM, FAGERNESS J, REYNOLDS R *et al*. Genome-wide association study of advanced age-related macular degeneration identifies a role of the hepatic lipase gene (LIPC). *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010; 107: 7395-7400.

DMLA

7. OUBRAHAM H, COHEN SY, SAMIMI S *et al.* Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2011; 31: 26-30.
8. SANGIOVANNI JP, AGRON E, CLEMONS TE *et al.* Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake inversely associated with 12-year progression to advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2009; 127: 110-112.
9. SEDDON JM, REYNOLDS R, MALLER J *et al.* Prediction model for prevalence and incidence of advanced age-related macular degeneration based on genetic, demographic, and environmental variables. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009; 50: 2044-2053.
10. SOUÏED EH, BENLIAN P, AMOUYEL P *et al.* The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1998; 125: 353-359.
11. SPAIDE R *et al.* Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007; 143: 679-680.
12. STANGOS AN, GANDHI JS, NAIR-SAHNI J *et al.* Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration refractory to ranibizumab. *Am J Ophthalmol*, 2010; 150: 666-673.
13. ZARBIN MA, ROSENFELD PJ *et al.* Pathway-based therapies for age-related macular degeneration: an integrated survey of emerging treatment alternatives. *Retina*, 2010 30: 1350-1367.
14. ZERBIB J, SEDDON JM, RICHARD F *et al.* rs5888 variant of SCARB1 gene is a possible susceptibility factor for age-related macular degeneration. *PLoS One*, 2009; 4: e7341.

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

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Glaucome : quoi de neuf ?



→ E. SELLEM

Centre d'Ophtalmologie Kléber,
LYON.

En septembre 2010, les récentes avancées concernant le diagnostic et le traitement du glaucome avaient été présentées à Madrid, au cours du 9^e congrès de l'*European Glaucoma Society*.

Paris, entre le 29 juin et le 2 juillet 2011, accueillera au Palais des Congrès le *World Glaucoma Congress*, annoncé comme la plus grande manifestation jamais tenue dans la spécialité, puisque plus de 3000 participants y sont attendus.

Mais, dès à présent, il est possible d'imaginer (sans naturellement pouvoir être exhaustif) quelles seront les domaines de la glaucomatologie qui profiteront de réels progrès dans les années à venir... et les innovations technologiques s'y tailleront certainement la part du lion.

Pressions intra-oculaires, artérielle... et autres

Robert Weinreb a présenté à Madrid un magnifique exposé sur les fluctuations de la pression intra-oculaire (PIO) et ses rapports avec la pression de perfusion oculaire. De nombreux travaux confirment effectivement que les fluctuations de la PIO sont délétères pour la tête du nerf optique, d'autant plus probablement que la PIO basale est basse. La variabilité des mesures de la PIO a d'ailleurs été bien démontrée dans l'étude OHTS [1]. Deux fois sur trois, les pics pressionnels surviennent en dehors des heures de travail. La nuit apparaît vraiment comme une période dangereuse pour les patients glaucomateux : la PIO y est souvent plus élevée, alors que la tension artérielle (TA) est plus basse. Il faut donc privilégier les hypotonisants oculaires les plus efficaces à abaisser la PIO à cette période critique du nycthémère, c'est-à-dire les prostanoïdes, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et aussi la pilocarpine (mieux tolérée précisément lorsqu'elle est instillée au coucher). En revanche, les collyres bêta-bloquants comme les alpha-agonistes abaissent peu la PIO durant le sommeil.

Joseph Flammer est venu présenter ses travaux sur le flux sanguin oculaire, qui renforcent la démonstration précédente : une TA trop basse, trop instable, des dips nocturnes marqués ou un terrain vaso-spastique sont des facteurs de risque d'évolution du glaucome. Plusieurs travaux récents confirment aussi l'agressivité et l'amplitude des fluctuations de la perfusion oculaire, particulièrement dans le glaucome à pression normale [2, 3].

Dès lors, parallèlement à l'intérêt de réaliser un holter de la TA pour repérer ces creux de la perfusion oculaire, les tentatives techniques de mesurer la PIO tout au long du nycthémère se multiplient. Parmi elles, la lentille suisse Triggerfish de Sensimed, qui intègre un tensiomètre électronique relié à une antenne située autour du cou du patient, pourrait permettre bientôt la réalisation d'un véritable holter de la PIO en pratique clinique courante [4].

L'intervention de la pression du liquide céphalo-rachidien sur la tête du nerf optique et son influence sur le glaucome sont régulièrement présentées, et souvent contestées. Ren, Jonas *et al.* démontrent que la pression du LCR est plus basse chez 43 glaucomateux que chez 71 témoins, et que le différentiel translaminaire (PIO – pression du LCR) y est plus élevé [5].

Diagnostic et progression

L'avancée des techniques d'exploration de la structure se fait à pas de géants, qu'elles concernent la papille ou les fibres optiques sur la rétine. Il faudra suivre... sur tous les plans ! Un travail original a voulu évaluer la pertinence de l'analyse des photographies stéréoscopiques de la papille confrontée à celle de deux analyseurs, le HRT et le GDx-VCC, en demandant à 243 ophtalmologistes de 11 pays européens d'examiner les clichés de 48 patients glaucomateux et de 40 témoins [6]. Les analyses automatisées effectuées par les machines surpassaient l'analyse de la plupart des ophtalmologistes (avec un

GLAUCOME

taux de réussite de 93,2 % pour le GDx-VCC et de 89,8 % pour l'HRT), sauf ceux dont la pratique de la glaucomatologie était la principale activité.

L'imagerie moderne est devenue une aide diagnostique incontournable pour les cliniciens, de plus en plus fiable, mais il faut inlassablement répéter que ses résultats peuvent être trompeurs, qu'ils doivent être confrontés à l'ensemble des autres examens, et qu'une analyse de la papille et de ses clichés reste d'une valeur inestimable pour peu qu'elle soit minutieuse et systématique.

Le GDx et l'OCT (qu'il soit en *Time* ou en *Spectral Domain*) fournissent maintenant des valeurs très précises de l'épaisseur de la couche des fibres optiques dans la région péripapillaire. La comparaison de leurs performances respectives par F. Aptel *et al.* [7] semble toutefois montrer un avantage de l'OCT-SD sur le GDx quant à l'évaluation de la relation structure-fonction.

L'intérêt de l'analyse de l'épaisseur de la couche des fibres optiques sur la rétine s'est récemment déplacé de la région péripapillaire au pôle postérieur. Les OCT-SD ont la possibilité d'y individualiser et de mesurer précisément l'épaisseur du "complexe cellule ganglionnaire" (GCC), soit le 1/3 interne de l'épaisseur rétinienne, comportant les seules structures de la rétine affectées par le glaucome (axones – soit les fibres optiques –, corps et dendrites – soit la plexiforme interne – des cellules ganglionnaires) et d'être ainsi plus spécifiques encore dans l'évaluation de l'altération glaucomateuse [8]. La recherche d'une atteinte glaucomateuse dans le fond d'œil myope serait facilitée, et une asymétrie altitudinale précoce aurait beaucoup de valeur pour le diagnostic du glaucome préperimétrique.

Des travaux très récents suggèrent que l'épaisseur choroïdienne subvéeale pourrait également être affectée

par le glaucome [9]. Par ailleurs, les techniques d'OCT ont longtemps été décevantes pour l'analyse de la papille, avec trop d'erreurs provoquées par la détermination semi-manuelle du bord papillaire. Le nouveau logiciel du Cirrus HD-OCT de Zeiss offre une identification automatique des limites du disque optique, repérées par la fin de la membrane de Bruch constamment située contre le canal scléral, et non par un plan de référence. Dans cette méthode, les mesures du disque (surfaces et volumes) se calent précisément à l'anatomie, puisqu'elles sont faites dans le même plan que le disque optique. Il n'y a plus de phénomène d'écrasement, et les résultats correspondent bien à l'anatomie de la papille, même lorsque elle est dysmorphique [10].

La présentation des résultats intégrera bientôt sur une seule page simultanément les mesures péripapillaires et papillaires. La perspective d'y associer également les résultats de l'examen du champ visuel relevé le même jour est proche et enthousiasmante, comme l'est le programme de l'évaluation de la progression regroupant les résultats du champ visuel, du GDx et de l'OCT dans le GPA (*Guide Progression Analysis*) de Zeiss.

Traitements

Il n'y a pas de bon traitement sans bonne observance, selon l'adage maintes fois répété : *"Les médicaments n'ont aucune efficacité chez les patients qui ne les prennent pas"* ! De nombreuses publications ont encore récemment insisté sur cette considération fondamentale pour le traitement du glaucome et son succès [11, 12], et les efforts d'information de l'ophtalmologiste sont essentiels pour estomper ce gros point noir.

2010 et le début de l'année 2011 ont été marqués, en France et souvent ailleurs, par la poursuite de modifications

galéniques sur des molécules déjà disponibles, modifications toutes proposées dans le but de diminuer les effets locaux délétères des collyres : remplacement du chlorure de benzalkonium par le polyquad pour le travoprost (Alcon), diminution de la concentration du principe actif hyperémiant pour le bimatoprost (Allergan)... alors qu'est attendue une nouvelle prostaglandine, le tafuprost (MSD), qui sera disponible en unidose.

Les perspectives thérapeutiques médicamenteuses concernent de nouvelles associations (prostaglandines - inhibiteurs de l'anhydrase carbonique), et de nouveaux principes actifs : inhibiteurs de la Rho-kinase modifiant le cytosquelette du trabéculum pour faciliter l'excrétion aqueuse [13] avec de surcroît un effet potentiellement neuroprotecteur, et prostaglandines agonistes du récepteur EP2, entre autres.

De nombreux travaux concernent également de nouveaux modes de délivrance du principe actif, permettant simultanément de résoudre les problèmes d'adhérence, de persistance, de *wash-out* et de fluctuations de la PIO : lentilles précornéennes, bouchons lacrymaux imprégnés, implants intra-oculaires injectés ou fixés à la sclère, iontophorèse transoculaire (d'après une communication de Ph. Germain).

Last but not least, les espoirs apportés par les travaux d'une start-up lyonnaise (<http://www.eyetechcare.com>) avec le traitement du glaucome par des ultrasons, dirigés en transscléral très électivement sur le corps ciliaire. Les équipes du CHU de Lyon (Ph. Denis, F. Aptel) et de l'hôpital des XV-XX (J.Ph. Nordmann) ont traité les premiers patients avec des résultats très prometteurs sur l'abaissement pressionnel, sans qu'aient été observés des effets délétères majeurs. Ces résultats seront présentés à Paris au WGC, où ils feront par ailleurs l'objet d'un symposium spécifique.

Voilà encore une excellente raison de rejoindre cette importante manifestation, dans laquelle la Société Française du Glaucome sera fortement impliquée avec un *joint-meeting* WGA-SFG, des ateliers en français, et une réunion de la SFG elle-même autour de la chirurgie des glaucomes !

Bibliographie

1. BHORADE AM, GORDON MO, WILSON B *et al.* Variability of intraocular pressure measurements in observation participants in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology*, 2009 ; 116 : 717-724.
2. SUNG KR *et al.* Twenty-four hour ocular perfusion pressure fluctuation and risk of normal-tension glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009 ; 50 : 5266-5274.
3. PEMP B, GEORGOPOULOS M *et al.* Diurnal fluctuation of ocular blood flow parameters in patients with primary open-angle glaucoma and healthy subjects. *Br J Ophthalmol*, 2009 ; 93 : 486-491.
4. MANSOURI K, SHAARAWY T. Continuous intraocular pressure monitoring with a wireless ocular telemetry sensor: initial clinical experience in patients with open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 2011 ; 95 : 594-595.
5. REN R, JONAS JB *et al.* Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology*, 2010 ; 117 : 259-266.
6. REUS NJ, LEMIJ HG, GARWAY-HEATH DF *et al.* Clinical assessment of stereoscopic optic disc photographs for glaucoma: the European Optic Disc Assessment Trial. *Ophthalmology*, 2010 ; 117 : 717-723.
7. APTEL F, SAYOUS R, FORTOUL V *et al.* Structure-function relationships using spectral-domain optical coherence tomography: comparison with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol*, 2010 ; 150 : 825-833.
8. RAO HL, ZANGWILL LM, WEINREB RN *et al.* Comparison of different spectral domain optical coherence tomography scanning areas for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology*, 2010 ; 117 : 1692-1699.
9. MCCOURT EA, CADENA BC, BARNETT CJ *et al.* Measurement of subfoveal choroidal thickness using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2010 ; 41 : S28-33.
10. SAVINI G. Repeatability of Optic Nerve Head Parameters Measured by Cirrus HD-OCT in Health Subjects. Arvo 2010, poster A589.
11. MANSBERGER SL. Are you compliant with addressing glaucoma adhérence ? *Am J Ophthalmol*, 2010 ; 149 : 1-3.
12. REES G *et al.* Intentional and unintentional nonadherence to ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma. *Ophthalmology*, 2010 ; 117 : 903-908.
13. RAO VP, EPSTEIN DL. Rho GTPase/Rho kinase inhibition as a novel target for the treatment of glaucoma. *BioDrugs*, 2007 ; 21 : 167-177.

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

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Chirurgie de la cataracte : quoi de neuf ?



→ **T. AMZALLAG**
Institut Ophtalmique,
SOMAIN.

L'ombre du femtophaco plane au-dessus de la chirurgie de la cataracte cette année [1]. Plusieurs questions se posent. Cette technique constitue-t-elle un réel progrès pour le patient ? Dans quel délai et de quelle manière cette technologie qui s'est déjà imposée dans la chirurgie réfractive cornéenne malgré son coût s'imposera-t-elle au quotidien dans la chirurgie de la cataracte ? Existe-t-il un modèle économique démocratique possible en France à l'heure de la baisse drastique du GHS de la cataracte ou cette technologie va-t-elle être réservée à la filière Premium des implants réfractifs.

Alors que 97,2 % des 710 000 implants posés en France en 2010 sont monofocaux (source SNDO), il paraît de plus en plus évident que nous n'échapperons pas à la chirurgie phacoréfractive sous tous ses aspects, même si l'évolution

est relativement lente du fait très certainement de la demande croissante des patients presbytes dont l'âge augmente ainsi que les attentes et le pouvoir d'achat. Les techniques, quant à elles, s'améliorent et deviennent plus sûres et plus performantes.

Si la prévalence de la cataracte en France est de 1,2 million (5,9 millions aux Etats-Unis), celle de la presbytie est de 5,44 millions (26,43 millions aux Etats-Unis) (source *Medmarket Diligence, LLC*). La proportion de la population européenne de plus de 65 ans était de 16 % en 2007, elle sera de 21 % en 2025 et de 26 % en 2050. C'est donc assez logiquement que la part des implants multifocaux s'accroît de 3 à 4 % par an sur le marché mondial et devrait s'accroître d'autant plus dans le futur [2]. Les principales limites sont les techniques (chirurgie parfaite par micro-incision), les technologies (tolérance de la multifocalité ++, sélection des patients, acquisition de matériel onéreux) et les coûts financiers (la prise en charge des implants premium est en voie de régularisation en France). La multifocalité comprend une limite conceptuelle (partage de la lumière) mais les chiffres actuels sont loin de la proportion des patients qui pourrait en bénéficier en respectant toutes les contre-indications.

Cette évolution phacoréfractive concerne tous les domaines de notre pratique chirurgicale : les examens pré-opératoires plus nombreux, complexes, chronophages et chers ; la qualité de la chirurgie (taille et qualité d'incision, qualité du capsulorhexis et de la chirurgie en général, absence de complications

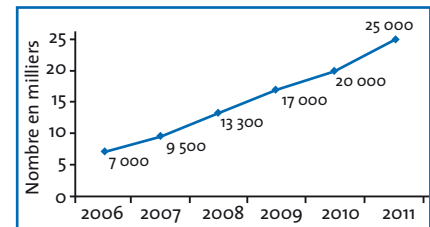


FIG. 1 : Evolution du marché des implants multifocaux en France 2006-2011, source Alcon.

per opératoires) ; et évidemment le choix de l'implant le mieux adapté.

Selon l'étude annuelle de Richard Gold [3] concernant les habitudes des ophtalmologistes français fin 2009, la taille d'incision diminue effectivement (24,59 % des répondants entre 1,8 et 2,2 mm en 2009 contre 15,9 % en 2008), la multifocalité se répand lentement (28,6 % contre 23,48 % à mettre en parallèle avec les 20 000 implants multifocaux posés sur plus de 700 000, soit 2,8 %) alors que les lentilles intraoculaires (LIO) toriques explosent (21,56 % contre 13,01 %). Ces tendances sont globalement confirmées par les résultats des fabricants (**fig. 1**).

Laser femtoseconde et chirurgie du cristallin

La vitesse à laquelle le laser femtoseconde s'est imposé en chirurgie réfractive laisse présager une possibilité similaire concernant la chirurgie de la cataracte. Selon l'étude de Gold [3], 56,67 % des répondants découpent leurs capots de lasik au laser femtoseconde, technique la plus répandue devenue majoritaire en 2008, et cela malgré le surcoût engendré. Ces découps sont asso-

CHIRURGIE DE LA CATARACTE

ciées à un traitement réfractif au laser Excimer, mais certains lasers (Visumax, Zeiss) réalisent entièrement des traitements intrastromaux (ReLex).

Les problématiques sont différentes concernant la chirurgie de la cataracte, mais il y a fort à parier que le résultat sera similaire dans un délai qui reste à définir. Ce délai dépend de deux principaux paramètres :

- le laser femtoseconde constitue-t-il un réel progrès par rapport aux techniques ultrasoniques que nous utilisons si aisément aujourd'hui ? Les promoteurs tentent de le démontrer,
- sera-t-il possible de créer un modèle économique permettant d'intégrer les surcoûts importants qui vont être générés par l'arrivée de cette technologie dans un contexte de baisse drastique du GHS ?

A l'heure actuelle, trois principales compagnies proposent des femtophacos : LenSx (Aliso Viejo, Californie) racheté par Alcon, LenSAR (Winter Park, Floride) et OptiMedica (Santa Ana, Californie). Il est probable que d'autres compagnies majeures s'intéressent à la question bien qu'elles ne communiquent pas pour le moment. Ce type de technologie a été d'emblée positionné sur le créneau phacoréfractif, associé aux implants premiums accommodatifs, multifocaux et multifocaux toriques.

Le principe du laser femtoseconde est bien connu et il s'applique maintenant à la chirurgie du cristallin. Ces lasers ne sont pas identiques à ceux utilisés pour les procédures cornéennes. A travers des tissus transparents, leur précision est bonne mais, à travers des tissus opaques et en cas d'opacités cristalliniennes, la dispersion devient significative aux longueurs d'ondes utilisées et la précision diminue. Afin de visualiser la cible ces lasers doivent être couplés à un système de guidage tridimensionnel. Le plus souvent, il s'agit d'un OCT (LenSx, OptiMedica), mais ce peut également être un système Scheimpflug (LenSAR).

Que savent-ils faire à l'heure actuelle ?

Essentiellement des incisions cornéennes et des capsulorhexis. A un moindre degré, de la phacofragmentation et expérimentalement de la phaco-photo-modulation (rétablissement de l'élasticité cristallienne dans le traitement de la presbytie). Ils peuvent réaliser l'incision principale, l'incision de service et d'éventuelles incisions cornéenne relaxantes. La précision est excellente comme l'ont rappelé plusieurs publications à l'ESCRS 2010 à Paris. Les auteurs ont mis en avant l'importance de la qualité des incisions pour le résultat réfractif. Les capsulorhexis sont plus précis en diamètre, plus ronds, plus centrés, plus reproductibles que les capsulorhexis manuels. Reste à évaluer cet avantage en termes de résultats cliniques postopératoires. Par ailleurs, ces capsulorhexis réalisés sur globe fermé aident à prendre en charge certains cas difficiles comme les subluxations, les cataractes intumescents, les chambres antérieures étroites...

Juan Battle [4] a étudié au microscope 44 capsulorhexis réalisés au laser OptiMedica et 30 manuellement. La déviation par rapport à la cible était de 40 ± 24 microns dans le groupe laser et 329 ± 250 microns dans le groupe manuel. Il conclut à une meilleure reproductibilité de la taille, de la forme et du centrage grâce au laser. Nagy [5] a comparé 20 capsulorhexis réalisés au laser LenSx et 20 manuellement et retrouve un meilleur centrage de la LIO (les valeurs ne sont pas fournies), un meilleur recouvrement de la LIO par le capsulorhexis, moins d'aberrations de hauts ordres et une meilleure qualité de vision dans le groupe laser. Steiner [6] retrouve une diminution significative de la variabilité de la position effective de l'implant (ELP) dans le groupe laser LenSx. Les valeurs ne sont pas cependant éloignées. Cette diminution devrait, selon lui, améliorer les résultats réfractifs postopératoires. Actuellement l'agrément aux Etats-Unis n'a été accordé à LenSx que pour les incisions et le capsulorhexis.

Concernant la fragmentation, de multiples stratégies ont été testées par les fabricants afin de faciliter l'ablation du matériel cristallin résiduel qui demeure inévitable tout comme l'implantation. Les possibilités de réduction importante de la taille d'incision vont remettre à l'ordre du jour les LIO destinées aux très petites incisions ainsi que les injecteurs adéquats. Des découpes en sphères, cubes et quartiers ont été évaluées, facilitant plus ou moins l'ablation. Pour tous les cas inclus, une réduction de l'énergie délivrée a été constatée, elle est plus importante pour les noyaux les plus mous. Pour les noyaux durs, des ultrasons ont été associés. Fishkind [7] a comparé trois modèles de fragmentations du noyau (cubes, sphères, quartiers) sur 87 patients avec le laser LenSAR. L'énergie cumulée dispersée (DCE) a été comparée lors de l'ablation des fragments résiduels. Il constate une diminution de l'énergie ultrasonique nécessaire. 25 % des cas inclus ne requièrent pas ou peu d'US. Pour l'algorithme le mieux adapté, la réduction de CDE était de 93 % pour les grades 1, 95 % pour les grades 2, 73 % pour les grades 3 et 40 % pour les grades 4.

En pratique, le patient est installé sous le laser, l'œil est fixé à l'aide d'un cône. Des repères sont pris avec le système de guidage. La fragmentation cristallinienne est réalisée en premier lieu, puis le capsulorhexis et enfin les incisions cornéennes (**fig. 2**). Une fois les repères pris, étape la plus longue, la procédure est très rapide. Un bloc opératoire et un phacoémulsificateur demeurent indispensables, le patient étant pour le moment déplacé de l'un à l'autre. Les incisions cornéennes ne sont alors pas encore ouvertes, mais prédécoupées. J.M. Legeais a fait remarquer [8] que la longueur d'onde utilisée (1 000 nm) par ces lasers femtoseconde était mal adaptée à des milieux opaques et que la dispersion est de 37 % alors qu'à 1 650 nm elle n'est que de 5 %, améliorant la précision. Il fait également remarquer qu'il est dommage d'avoir besoin

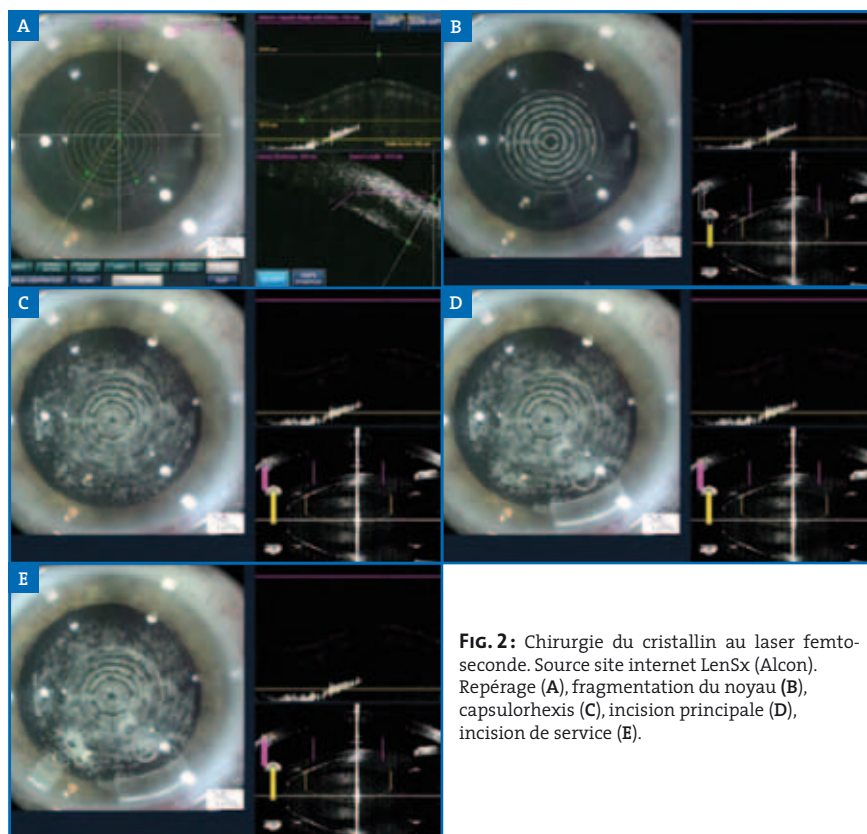


FIG. 2: Chirurgie du cristallin au laser femtoseconde. Source site internet LenSx (Alcon). Repérage (A), fragmentation du noyau (B), capsulorhexis (C), incision principale (D), incision de service (E).

de plusieurs lasers femtoseconde pour plusieurs taches (cornée, cristallin). Enfin, la miniaturisation des systèmes de guidage et leur intégration au laser permettrait une meilleure ergonomie.

Quels sont les buts actuels du femto phaco? :

- améliorer la sécurité opératoire,
- améliorer la qualité et sécuriser les capsulorhexis y compris pour les cas difficiles,
- améliorer la qualité et la reproductibilité des incisions (astigmatisme, étanchéité),
- réduire le temps de la phase opératoire à globe ouvert,
- réduire l'énergie ultrasonique délivrée (préservation endothéliale, rupture de la barrière hémato-rétinienne),
- limiter l'opacification de la capsule postérieure par une meilleure adéquation de capsulorhexis au diamètre de l'optique de l'implant,

– accroître l'efficacité: adéquation de capsulorhexis au type de LIO, améliorer la prédictibilité du résultat réfractif des LIO Premium, gestion de l'astigmatisme cornéenne et gain de temps opératoire.

Le femtophaco est susceptible de transformer une chirurgie manuelle, opérateur-dépendante, en une procédure semi-automatisée. Elle va immanquablement faire exploser le coût des procédures et ne pourra pas, en tout état de cause, concerner tous les patients atteints de cataracte pour des raisons aussi bien technologiques qu'économiques, tout au moins dans un premier temps.

Al'ASCRS 2010 de Boston, les membres interrogés quant à l'achat éventuel d'un phacofemto ont répondu :

- | | |
|---------------------------------|--------|
| – dès que possible : | 24,4 % |
| – oui, mais pas tout de suite : | 35,6 % |
| – pas intéressé : | 16,2 % |
| – pas sûrs : | 23,8 % |

En attendant la démonstration de l'apport effectif du laser femtoseconde à la chirurgie du cristallin, un certain nombre de questions se posent au sujet de l'intégration d'une telle technologie dans nos pratiques quotidiennes considérant que les règles qui régissent actuellement la chirurgie du cristallin ne sont pas les mêmes que celles de la chirurgie réfractive (règles d'asepsie, prise en charge financière...). Si les avantages pour le patient s'avèrent évidents après évaluation par des opérateurs indépendants, se posera le problème de la prise en charge financière. Si les avantages ne sont pas convaincants, une bataille marketing entre les grands centres risque de s'engager, les armes "incluront" la presse grand public plus que les revues scientifiques.

Les premiers prix annoncés pour ces lasers se situent aux alentours de 500 000,00 euros, auxquels devrait s'ajouter un coût par procédure d'environ 400 euros. Compte tenu d'un GHS pour la cataracte qui se situe dans le secteur privé autour de 800 euros, on comprend la difficulté qu'il pourra y avoir à convaincre un directeur d'hôpital ou de clinique du bien-fondé d'une telle acquisition, d'autant que le phacoémulsificateur et le bloc opératoire restent nécessaires. L'imputation au patient sera-t-elle possible et dans quelle proportion? En tout état de cause, une mutualisation de la prise en charge sera inévitable.

Considérant les volumes opératoires (très supérieurs à ceux de la chirurgie réfractive), l'organisation du bloc opératoire devra également être totalement repensée et il n'est pas encore certain que le gain de temps de la procédure femtoseconde ne sera pas limité par l'éventuel transport des patients d'un bloc à un autre, aboutissant finalement à une perte de temps.

Toutes ces questions trouveront probablement leurs réponses dans les années qui viennent. Il est trop tôt pour savoir si le paysage de la chirurgie de la cataracte sera bouleversé et de quelle manière.

CHIRURGIE DE LA CATARACTE

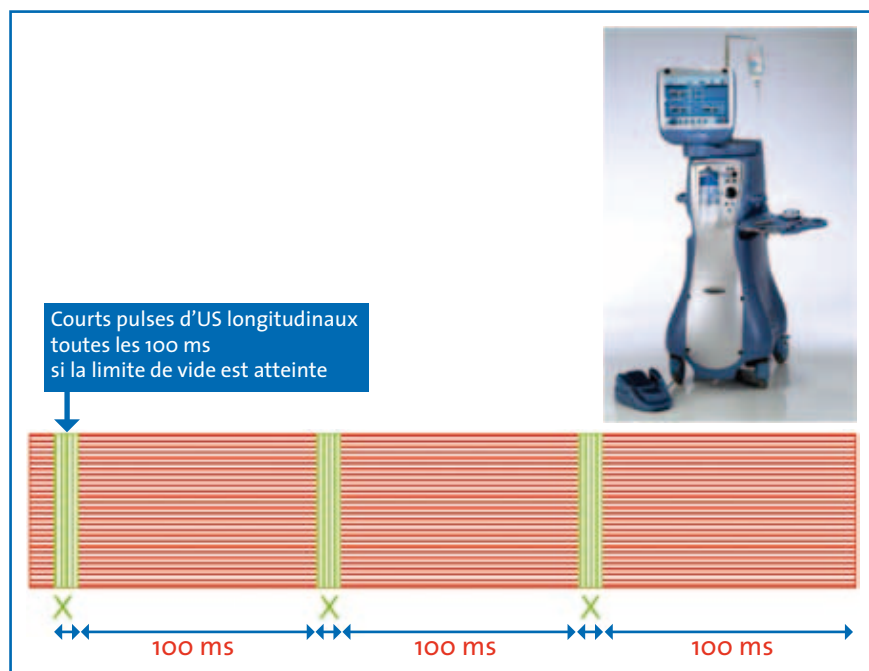


FIG. 3 : Délivrance combinée d'ultrasons torsionnels et longitudinaux. Ozil IP, Infiniti (Alcon).

Phacoémulsificateurs

Difficile de parler de phacoémulsificateurs après ces évocations du futur possible, mais nécessaire encore pour un certain temps. La réduction de la taille d'incision s'est accompagnée de l'amélioration hydrodynamique et énergétique de toutes les machines. Concernant la délivrance des ultrasons (US), le classique débat US longitudinaux discontinus *versus* ultrasons torsionnels se poursuit. Les ultrasons torsionnels semblent avoir pris un avantage en France avec l'Infiniti Ozil 2,2 (Alcon), technologie la plus répandue devant Stellaris 1,8 (Bausch + Lomb) qui utilise des US longitudinaux pulsés. La généralisation récente de l'Ozil IP sur les phacoémulsificateurs Infiniti (fig. 3) combine les deux technologies grâce à la délivrance préprogrammée de courtes salves d'US longitudinaux à partir d'un niveau pré-réglé de vide afin d'améliorer la fluidité du système, de réduire le risque de brûlure cornéenne et celui de collapsus à la désocclusion. L'efficacité de ce système

est réelle, y compris sur cataractes très évoluées.

Les nouveaux venus sont rares dans le domaine des phacoémulsificateurs, mais la compagnie Zeiss s'apprête à commercialiser le Visalis 500 (actuellement en évaluation) (fig. 4) qui pourra être équipé de pompe péristaltique et venturi et sera destiné à la chirurgie du segment antérieur et postérieur. L'irrigation peut être gravitaire (jusqu'à 135 cm) ou contrôlée par insufflation d'air dans une double poche afin de rendre le flux d'irrigation indépendant de la hauteur de perfusion. La pédale est double linéaire avec possibilité de déclenchement indépendant des ultrasons. Le *Surge Security System* S3 permet une analyse dynamique qui adapte la reprise de la pompe en fonction de la pente du *surge*. L'*Adaptive Power Control* est destiné à une optimisation en temps réel de la gestion des US. L'elongation de la pointe US est identique quelle que soit la dureté du noyau, déterminant à tout instant la puissance minimale efficace. Nous n'avons pas eu



FIG. 4 : Phacoémulsificateur Visalis (Zeiss).

l'occasion de tester cliniquement les performances de cette machine, qui par ailleurs est compatible avec des tailles d'incision inférieures à 2 mm.

Implants toriques

Les implants toriques sont les implants réfractifs qui ont connu la plus forte progression en 2010 (fig. 5). Tout d'abord parce que leurs résultats sont bons, mais également parce qu'ils ne comportent que peu de restrictions ou de contre-indications comparés aux implants multifocaux. Enfin, le surcoût à la charge du patient, de manière directe ou indirecte,

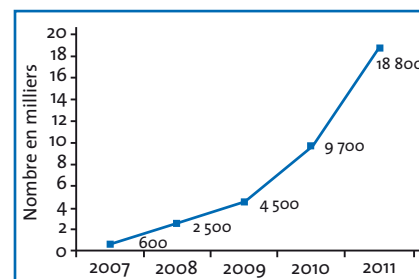


FIG. 5 : Evolution des ventes d'implants toriques en France 2007-2011 (source Alcon).

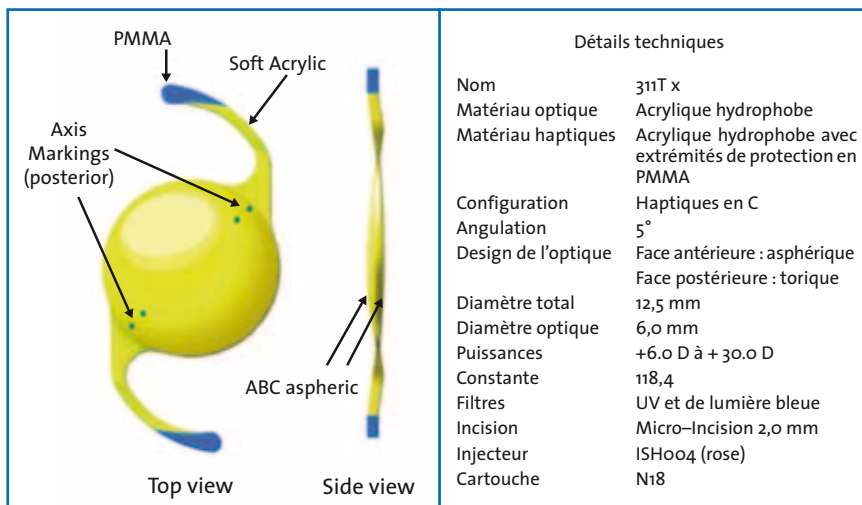


FIG. 6 : Implant torique Acrylique hydrophobe 311 T (Hoya).

est modéré. L'organisation des mesures préopératoires et la commande en ligne se sont beaucoup améliorées, allégeant l'ensemble de la procédure.

AcrySof Toric (Alcon) et AT Torbi (Zeiss) restent les implants les plus utilisés : l'un sur une plateforme monobloc acrylique hydrophobe (incision de 2,2 mm), l'autre acrylique hydrophile (incision de 1,8 mm). 7 compagnies proposent ce type de produits sur des plateformes différentes : Alcon, Human Optics, Medicondur, Oculentis, Rayner, Staar, Zeiss. Hoya avec le 311 T (fig. 6) fait partie des nouveaux venus dans ce domaine.

Dans le rapport 2009 de l'ASCRS, 54 % des praticiens ont déclaré ne pas traiter l'astigmatisme. Parmi ceux qui le traitent, 36 % le font à l'aide d'incision limbique relaxante et 17 % par des implants toriques. Ces proportions sont en train de se modifier.

Les implants toriques ont montré leur supériorité par rapport à d'autres techniques [9], ils permettent d'améliorer la vision sans correction des patients, quelle que soit la focale choisie. L'association de la correction torique à la multifocalité est logique dans la mesure où l'astigmatisme

constitue un facteur limitant le recours à la multifocalité, même s'il est faible. 35 % de la population aurait un astigmatisme supérieur à 1 D et 10 % supérieur à 2 D (fig. 7). Ces implants sont destinés à corriger les astigmatismes cornéens réguliers symétriques. Si un astigmatisme inverse résiduel de 0,5 D peut apporter au patient une certaine profondeur de champ, les astigmatismes supérieurs à 1 D peuvent tirer bénéfice de cette correction. En dessous, les LIO toriques sont envisageables, mais les caractéristiques des incisions (taille, siège, incision opposée) permettent de gérer un certain nombre de cas.

Les commandes sont effectuées sur les sites qui commercialisent ce type d'implant. En fonction des paramètres patients saisis, une ou plusieurs propositions sont faites au chirurgien.

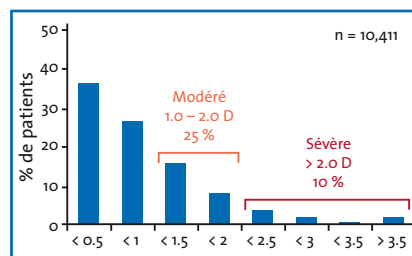


FIG. 7 : Répartition des astigmatismes (source Alcon).

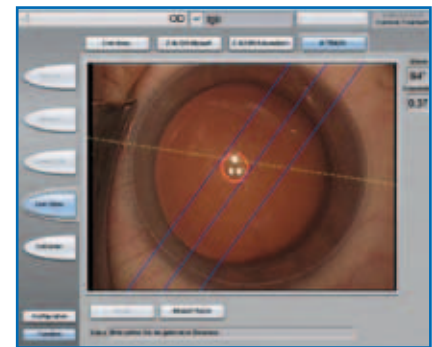


FIG. 8 : Système d'aide à l'alignement peropératoire des LIO toriques (Zeiss).

Parmi les grandes tendances 2011, il faut noter une augmentation des technologies destinées à faciliter et à améliorer la précision de l'alignement peropératoire des implants toriques afin d'en augmenter l'efficacité. Nous avons déjà évoqué le système Z align (Zeiss) (fig. 8). Ce système informatique installé sur le système vidéo du microscope permet un suivi du mouvement de l'œil en temps réel sur l'écran tactile. Il permet un repérage et une confirmation visuelle et acoustique des axes de la LIO et de la cornée du patient. Il facilite la sélection de l'angle souhaité grâce à l'écran tactile. Les axes de références et ceux d'alignement sont représentés simultanément. La même compagnie évalue actuellement un système permettant la projection des axes directement dans les optiques du microscope Lumera 700 (K-Track). Un système allant dans le même sens, SG 3000, est proposé par SMI. Enfin, des solutions informatisées globales allant de l'examen préopératoire, la commande de la LIO torique, jusqu'à l'alignement peropératoire et au stockage des données patients sont en train de voir le jour. Elles sont destinées à optimiser l'ensemble des étapes, accroître l'efficacité et la sécurité.

Multifocalité

Du fait des ses inconvénients potentiels, des contre-indications et de la nécessaire

CHIRURGIE DE LA CATARACTE

sélection des patients, la multifocalité progresse moins rapidement que la toricité. La question de la chirurgie du cristallin clair pour la correction de la presbytie reste légitimement très discutée en particulier chez le “jeune” presbyte et chez le myope. La possibilité de complications per- et postopératoires doit faire évaluer le rapport bénéfice/risque au cas par cas et délivrer une information spécifique complète et pertinente.

De nombreux modèles sont commercialisés en France; cependant, les LIO ATLisa (Zeiss) et ReSTOR D1 (Alcon) demeurent les implants multifocaux les plus vendus et continuent à progresser. De manière générale, les optiques diffractives se sont imposées malgré les progrès récents de certaines optiques réfractives. Parmi les LIO multifocales nous trouvons :

● Les implants diffractifs

- ReSTOR (Alcon)
- Tecnis Multifocal (Abbott)
- ATLisa (Zeiss)
- Reviol (Accomed)
- Diffractiva (Human Optics)
- Micro F – FineVision (Physiol)
- OptiVis (Ophta-France)
- Presbysmartplus (Ophta-France, Prodis)
- Add-On diffractiva (Humanoptics)

● Les implants réfractifs

- ReSTOR (Alcon)
- Tecnis Multifocal (Abbott)
- iSii (HOYA France)
- M-Plus (Oculentis - Topcon)
- M-Flex (Rayner – Ophta-France)
- ReZoom (Abbott)
- Sulcoflex 653F (Rayner- Ophta-France)

L'arrivée des optiques trifocales constitue une des innovations marquantes de l'année 2011. En effet, à l'occasion de l'ESCRS (Paris, septembre 2010), la compagnie PhysiOL a présenté un nouvel implant, Micro F, muni d'une

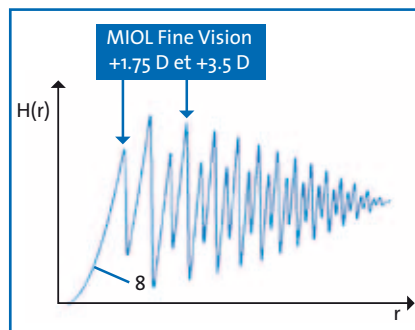


Fig. 9 : Implant trifocal. Optiques combinées additions +1.75 et +3.5D. Fine Vision (Physiol).

optique trifocale. Cette optique appelée FineVision (*Far Intermediate NEar Vision*) combine deux structures diffractives calibrées pour procurer l'addition de + 3.5 D nécessaire à la vision de près et une addition supplémentaire de + 1.75 D pour la vision intermédiaire (**fig. 9**). Le but de cette nouvelle optique est de :

- créer un foyer utile spécifique en vision intermédiaire,
- préserver la qualité de vision de près et de loin,
- favoriser la vision de loin en conditions mésopiques.

Cette optique est conçue de sorte à limiter la perte d'énergie lumineuse générée par tout système diffractif. La diffraction d'ordre 2 de l'optique dont l'addition est de 1.75 (soit une addition de 3.5 D) alimente la vision de près. Ce gain d'énergie permet d'obtenir une performance meilleure en vision intermédiaire, tout

en préservant la performance de loin et de près. L'optique présente une surface antérieure diffractive entièrement convoluée (**fig. 10**), c'est-à-dire que la hauteur des marches varie du centre vers la périphérie, comme sur certains modèles déjà disponibles. Cette variation de la hauteur des marches diffractives permet de régler et de faire varier, en fonction de l'ouverture pupillaire, la quantité de lumière distribuée au foyer proche, intermédiaire et distant. La dominance de la vision de loin est ainsi augmentée avec l'ouverture pupillaire.

La vision de loin est privilégiée en condition mésopique. Le peu de lumière allouée au foyer proche et intermédiaire quand la pupille est dilatée est destiné à diminuer la possibilité d'images fantômes ou de halos. L'optique comporte également une asphéricité postérieure de l'optique de l'ordre de $-0,11\mu$. La vision proche et intermédiaire est renforcée en condition photopique, ce qui correspond à la fois au réflexe accommodatif de contraction pupillaire et aux conditions d'éclairage plus intense généralement utilisé pour les activités de précision. Par ailleurs, cette optique est portée par une plateforme monobloc faite d'acrylique hydrophile pouvant être implantée par 1,8 mm à l'aide de l'injecteur Microset à usage unique. Son diamètre est de 10,75 mm et son diamètre optique de 6,15 mm. Il est angulé de 5° et muni d'un filtre UV et à lumière bleue.



- Addition =1.75 D vision intermédiaire
- Addition =3.5 D vision de près
- Surface antérieure diffractive
- Convolution sur toute la face antérieure
- Surface postérieure asphérique (AS de l'ordre de $-0,11\mu$)
- Large zone optique de 6,15 mm

Fig. 10 : Implant trifocal. Optique convoluée. Fine Vision (Physiol).

P. Rozot a présenté les premiers résultats de l'évaluation multicentrique clinique de cet implant trifocal. Cette étude a inclus 191 yeux de 94 patients, âgés en moyenne de 66,4 ans. L'acuité visuelle préopératoire était de 0,66, la puissance moyenne des LIO de 21.6 D et les résultats analysés concernaient 156 yeux suivis 2,12 mois en moyenne. En post-opératoire, l'acuité visuelle monoculaire de loin sans correction était de 0,87, avec correction 0,95. En binoculaire, 1,03 sans correction et 0,94 avec. L'acuité visuelle

moyenne de près était de P 2 sans correction, P 1,91 avec. En conditions mésopiques, P 3,13 avec correction; en binoculaire avec la meilleure correction de loin P 1,84. L'acuité visuelle moyenne en vision intermédiaire était de P 3,01 sans correction, P 3,09 avec correction et P 4,48 en conditions mésopiques. En binoculaire avec la meilleure correction de loin P 2,55. La courbe de défocalisation (**fig. 11**) montre une meilleure vision intermédiaire qu'un implant diffractif bifocal quelle que soit l'addition. Lors

de cette étude, les résultats se sont avérés satisfaisants à toutes les distances, avec une supériorité en vision intermédiaire. Aucune image fantôme liée au troisième foyer n'a été rapportée. Les halos semblent comparables à ceux d'une lentille diffractive.

En 2011, le choix d'implants multifocaux est devenu extrêmement large. La difficulté consiste à choisir le modèle le mieux adapté à chaque œil et à chaque patient. Les optiques diffractives continuent de s'imposer même si les optiques réfractives de 3^e génération représentent un progrès. Le concept de trifocalité est intellectuellement séduisant et nous attendons les résultats cliniques sur de grandes séries, tant la vision intermédiaire est un des enjeux majeurs de la multifocalité au même titre que la tolérance.

Multifocaux toriques

Corriger simultanément la presbytie et l'astigmatisme constitue le but ultime et logique de la chirurgie phacoréfractive sous sa forme actuelle. Malheureusement, cette correction ne peut concerner tous les patients pour des raisons techniques et financières : techniques car il existe des contre-indications et des limites à la multifocalité; financières, car un surcoût justifié par la lourdeur de la prise en charge et l'implant lui-même reste à la charge des patients.

L'arrivée d'un acteur majeur dans le domaine de la multifocalité torique laisse présager une accélération de ce type de correction. En effet, la compagnie Alcon vient de rejoindre le cercle fermé des multifocaux toriques avec l'AcrySof IQ ReSTOR Toric (**fig. 12**). Cette LIO de 6 mm de diamètre optique et de 13 mm de diamètre total est réalisée de matériau AcrySof muni d'un filtre jaune destiné à filtrer une partie de la lumière bleue potentiellement toxique

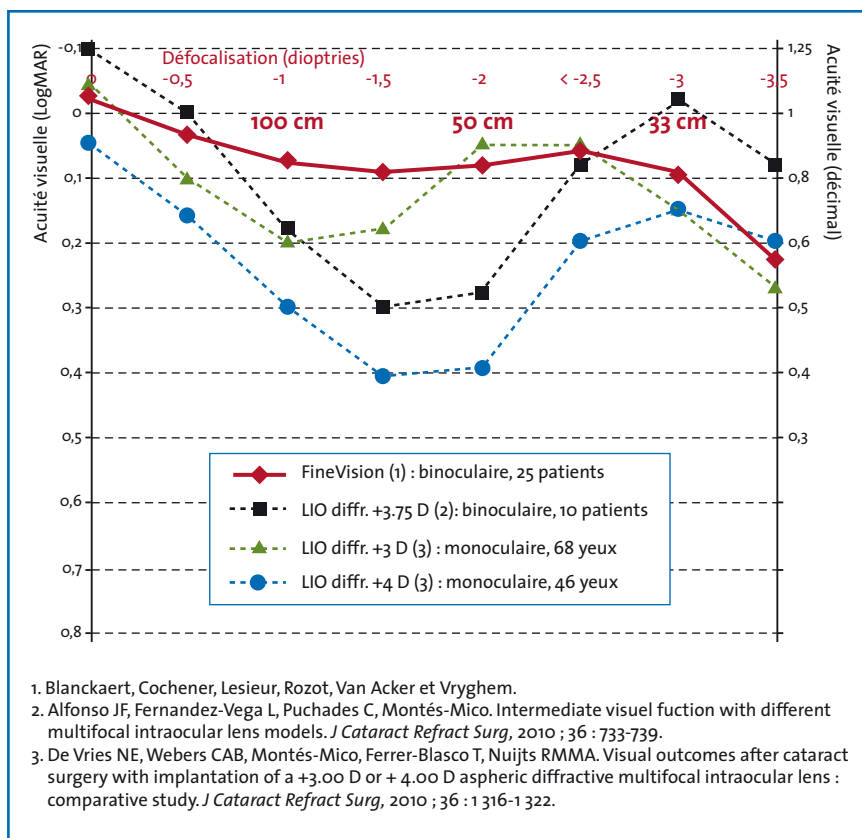


Fig. 11 : Implant trifocal. Courbes de défocalisation comparées. Qualité de la vision intermédiaire. Fine Vision (Physiol).

	SND1T2	SND1T3	SND1T4	SND1T5
Au plan cornéen	0.68 D	1.03 D	1.55 D	2.06 D
Au plan de l'implant	1 D	1.5 D	2.25 D	3 D
Plage de correction recommandée	0.50 à 0.89 D	0.9 à 1.28 D	1.29 à 1.8 D	1.8 à 2.32 D

Fig. 12 : Implant multifocal torique. AcrySof IQ ReSTOR Toric (Alcon).

CHIRURGIE DE LA CATARACTE

pour la rétine maculaire. Sa face antérieure comporte une optique réfractive diffractive apodisée et asphérique (-0,1 μ m). Le système diffractif comporte 9 marches et l'addition est de +3D afin de favoriser une certaine vision intermédiaire par rapport à l'addition +4. Sa face postérieure est torique pour la

correction des astigmatismes cornéens réguliers. Les puissances sphériques disponibles vont de +6 à +30 D et les puissances cylindriques de +1 à +3 au plan de l'implant. Il peut être injecté par des incisions de 2,2 mm dans la chambre antérieure. Une incision temporale est recommandée. Il doit être commandé en

ligne à l'aide d'un calculateur sur www.acrysoftoriccaculator.com. Ce calculateur propose la valeur la plus emmétropisante au niveau cylindrique.

Cette LIO rejoint les trois LIO préexistantes dont les caractéristiques sont reprises sur le **tableau I** (ATLISA Toric

	Alcon ReSTOR Toric	Zeiss AcriLISA Torique	Rayner Mflex T	Oculentis Lentis Mplus Toric
Plateforme				
Matériau	AcrySof	Acrylique hydrophile (revêtement hydrophobe)	Acrylique hydrophile	Acrylique hydrophile (revêtement hydrophobe)
Dessin	Monobloc	Monobloc navette	Monobloc	Monobloc navette
Chromophore (filtre de lumière bleue)	Oui	Non	Non	Non
Taille incision	2,2 mm	1,8 mm	2,8 mm	2,6 mm
Bords carrés	Oui	Oui	Oui	Oui
Diamètre optique	6	6	5,75 et 6,25	6
Optique				
Système	Réfractif (périphérie) + diffractif (zone centrale de 3,6 mm)	Diffractif (face antérieure)	Multizones réfractives (4 à 5 zones en fonction de puissance de l'IOL)	Réfractif avec segment inférieur pour la VP
Asphéricité	Oui	Oui	Oui	Oui
Apodisation	Oui	Non	Non	Non
Addition au plan de l'implant	+3 D	+3.75 D	+3 D et +4 D	+3 D
Addition au plan des lunettes	+2.4 D	+3 D	+2.25 D et +3 D	+2.25 D
Répartition de la lumière	Fonction de la dilation pupillaire : 40 % VP/VL en photopique - 90 % VL/10 % VP en mésopique	65 % VL / 35 % VP	Devrait être proche de celle du ReZoom	$\varnothing$ 1 mm : 100 % VL + 0 % VP $\geq \varnothing$ 3 mm : 40 % VP + 50 % VL
Autres				
Délai de commande	2 semaines maxi	8 semaines	?	?
Calcul	Calculateur en ligne (3')	Calculateur en ligne (30')	?	?
Clinique				
Etudes cliniques sur multifocalité et toricité	Oui sur ReSTOR et Toric	Oui sur AcriLISA Non sur Toric	Non	Non
Agrément FDA	Oui sur ReSTOR et Toric, attendu pour ReSTOR Toric en 2011	Non	Non	Non
Recul sur multifocalité et toricité	ReSTOR = 10 ans Toric = 5 ans	MF = 4 ans Toric = 1 an	MF = 4 ans Toric ?	MF et Toric ?

TABLEAU I : Base de données implants multifocaux toriques, février 2011.

Zeiss, Mflex T Rayner, Lentis Mplus Toric Oculentis (**fig. 13**). La référence dans ce domaine est l'ATLISA Toric 909 MV (Zeiss) (**fig. 14**) dont la sphère peut aller de -10 à +32 D et le cylindre de +1 à +12 D (www.iolmaster-online.zeiss.com). La plateforme est un monobloc acrylique hydrophile pouvant être injecté par 1,8 mm à la berge. La face postérieure porte une optique diffractive d'addition + 3,75 D. La face antérieure est torique. L'asphéricité est neutre. Alors que l'astigmatisme induit par la chirurgie est devenu minime grâce aux incisions temporales de 2 mm ou moins, l'astigmatisme préopératoire supérieur à une dioptrie demeure une contre-indication à la multifocalité. L'existence d'un astigmatisme résiduel postopératoire

peut être une cause d'insatisfaction pour le patient tant en vision de loin que de près ou en ambiance scotopique [10]. Les incisions limbiques relaxantes ou l'association à un traitement laser cornéen de l'astigmatisme (Biopic) ont longtemps constitué les seules possibilités. Les LIO multifocales toriques constituent une correction plus prédictible et reproductible.

Implants préchargés

Les injecteurs préchargés ont bénéficié de nombreuses améliorations. Ils présentent d'évidents avantages. Sont-ils pour autant devenus compatibles avec les incisions de tailles réduites ?

Trois types d'exigence s'imposent aujourd'hui concernant les injecteurs préchargés :

- leur fiabilité mécanique lors du pliage de la lentille intraoculaire (LIO) et la capacité de glissement doivent être suffisantes. L'adhésion du matériau doit être prise en compte en particulier pour les acryliques hydrophobes,
- la sécurité microbiologique doit être assurée en particulier au regard des re-largages de monomères provenant du matériau des cartouches ou des agents glissants. Les phénomènes de transfert d'agent glissant doivent également être maîtrisés,
- enfin, la taille des incisions doit être réduite et la gamme des implants disponibles étendue.

Les cartouches actuelles sont faites de polypropylène le plus souvent et contiennent un agent glissant. Dans le cas des matériaux acryliques hydrophiles, cela peut poser des problèmes lors de la stérilisation simultanée du polypropylène et de l'agent glissant à la vapeur avec un risque de relargage de monomère glycéride et/ou d'agent glissant. Le polypropylène se dégrade à la chaleur. Concernant les matériaux acryliques hydrophobes, la stérilisation est réalisée à l'oxyde d'éthylène, réduisant ce risque. Avec certains anciens modèles d'injecteurs préchargés destinés à des implants faits de matériaux acryliques hydrophiles, des phénomènes d'opacification précoce de la capsule postérieure, de rétraction sacculaire et des réactions inflammatoires ont été décrits. Ils ont tous bénéficié de modifications ou ont été retirés du marché.

Les améliorations récentes des injecteurs préchargés destinés à des LIO faites d'acryliques hydrophiles sont de nature diverse :

- changement des matériaux de cartouches,
- limitation des éléments en milieu humide,
- optimisation des liquides de conservation,

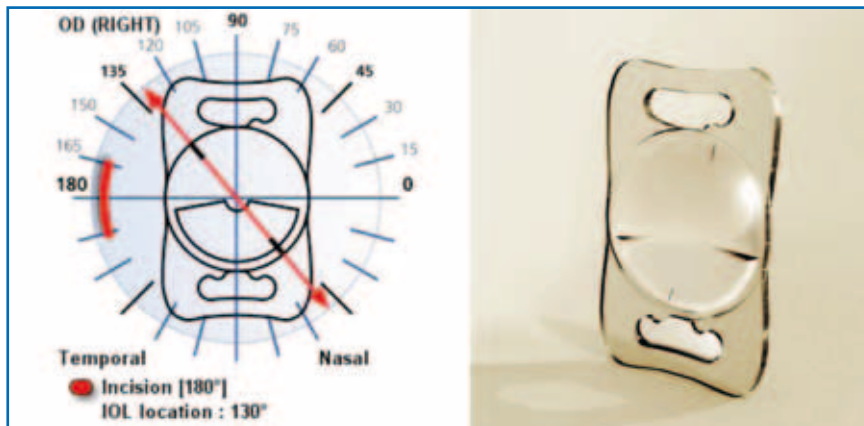


FIG. 13 : Implant multifocal torique. Lentis Mplus Toric (Oculentis).

909 MV	
Matériau	Acrylate à surface hydrophobe
Toricité	Face antérieure
Multifocalité	Diffraction face postérieure (add +3.75 D)
Design	Monobloc
Asphéricité	Asphéricité neutre
Diam tot	11,0mm
Diam optique	6,0mm
Taille incision	A partir de 1.5 mm
Cylindre	+1.0 à +12.0 D par 0.5
Sphère	-10.0 à +10 D par 1 +10.0 à +32.0 D par 0.5

FIG. 14 : Implant multifocal torique. ATLISA Toric 909 MV (Zeiss).

CHIRURGIE DE LA CATARACTE



FIG. 15 : Injecteur préchargé Bluemixs 180 (Zeiss).



FIG. 16 : Injecteur préchargé Acrysert C (Alcon).



FIG. 17 : Injecteur préchargé Isert Micro (Hoya).

- modification des conteneurs,
- modification des agents glissants,
- modification des modes de stérilisation.

Certains modèles d'injecteurs préchargés sont devenus compatibles avec la micro-incision du fait d'innovations réelles. Concernant les LIO acryliques hydrophiles, des injections par des incisions de tailles inférieures à 2 mm en utilisant une technique à la berge sont possibles (2,2 mm dans la chambre antérieure). C'est le cas de l'injecteur BlueMixs (Zeiss) (fig. 15) qui bénéficie d'un nouveau matériau de cartouche plus élastique améliorant sa résistance et limitant le risque de fissure ou d'éclatement. Un nouveau revêtement permet par ailleurs un meilleur glissement et donc une réduction de la taille d'incision tout en supprimant les phénomènes de transfert d'agent glissant de la cartouche sur la LIO.

Concernant les LIO acryliques hydrophobes, l'injecteur Acrysert C (Alcon) (fig. 16) a bénéficié de quatre principales modifications par rapport à la version précédente et permet maintenant des injections par 2,2 mm en utilisant une technique d'injection à la berge. Ces modifications sont :

- une réduction du diamètre du tunnel d'injection de 16 %,
- une modification du dessin du *plunger*,
- une augmentation de la longueur du *plunger*: 117 %,
- une augmentation de la rigidité du *plunger*.

Outre la diminution de la taille d'incision, ces modifications permettent une augmentation de la fiabilité des injections. Sur une série de 150 injections (18-28 D) par des incisions de 2,2 mm après Ozil et utilisant une technique à la berge, la taille d'incision mesurée était de $2,33 \text{ mm} \pm 0,04$ (2,3-2,4). Les incisions mesuraient 2,3 mm dans 62 % des cas et 2,4 mm dans les 38 % restants.

Enfin, l'injecteur préchargé Isert Micro (Hoya) (fig. 17), également destiné à une LIO monobloc acrylique hydrophobe, a bénéficié de modifications qui ont permis une réduction de la taille d'incision même si elle n'atteint pas 2,2 mm du fait de la nécessité d'injecter dans la chambre antérieure. En effet, la fente située à l'extrémité de la cartouche empêche d'injecter à la berge.

Les injecteurs préchargés constituent un indéniable progrès et certains d'entre eux sont maintenant compatibles avec les micro-incisions les plus couramment utilisées.

Simulateur de chirurgie de la cataracte [11]

Nous avons eu l'occasion d'essayer le simulateur de chirurgie de la cataracte EYESi (*Eye surgery Simulator*) destiné à débiter et progresser en chirurgie de la cataracte. Ce type de simulateur, peu répandu en France, représente un réel progrès en termes de pédagogie. Il est aussi bien destiné à la chirurgie de la cataracte qu'à celle du segment postérieur. Ses avantages sont :

- un enseignement facilement accessible,
- des conditions proches du réel sans mettre en danger le patient,
- une mise en situation critique, une gestion des complications sans mettre en danger le patient,
- un enseignement standardisé et comparable,
- une évaluation objective des compétences personnelles,
- un historique de l'enseignement permettant de corriger les erreurs et de mesurer les progrès.

En pratique, les sensations sont très proches du réel en ce qui concerne le capsulorhexis et la phacoémulsification. Pour le capsulorhexis, le réalisme est surprenant à tous égards. Durant la phase d'ultrason, le type de pompe peut être choisi (péristaltique ou venturi) ainsi que le type

de technique (*divide, chop*). Le maintien de la chambre antérieure est un peu plus aisé que dans le réel et les fragments un peu plus flottants. Les erreurs provoquent les mêmes complications qu'en chirurgie réelle. En phase d'aspiration bimanuelle du cortex, le réalisme est également convenable. Il est en cours d'amélioration. Les tarifs sont compris entre 100 000 et 170 000 euros en fonction des configurations. Il ne fait pas de doute que ce type de technologie représente un progrès réel pour la formation des futurs chirurgiens et contribue à améliorer la sécurité opératoire.

Conclusion

Tout en observant attentivement les progrès de la chirurgie au femtophaco,

la chirurgie phacoréfractive continue de prendre place dans notre quotidien. La micro-incision s'est imposée, la correction torique est en passe de s'imposer, la correction multifocale peine un peu et la correction multifocale torique comporte un potentiel important.

Bibliographie

1. COLIN J. La chirurgie du cristallin au laser femtoseconde : une révolution ? SAFIR, Paris, 2010.
2. COCHENER B. Symposium SAFIR-SFO, 2010.
3. GOLD R. Habitudes des ophtalmologistes français fin 2009. SAFIR, 2010.
4. BATTLE J. Prospective study of size and shape accuracy of OPTIMEDICA femtosecond laser capsulotomy vs manual capsulorhexis. ESCRS, Paris, 2010.
5. NAGY N. Comparative analysis of laser assisted and manual capsulorhexis during phacoémulsification. ESCRS, Paris, 2010.
6. STEINER R. Predictability of intra ocular lens effective lens position in eyes with femtosecond laser capsulotomy. ESCRS, Paris, 2010.
7. FISHKIND W. Alternative fragmentation Patterns in femtosecond laser cataract surgery. ESCRS, Paris, 2010.
8. LEGEAIS J. Laser femtoseconde : jusqu'où peut-on aller ? Hotel-Dieu, Paris, 2011.
9. MENDICUTE J *et al.* Toric intraocular lens versus opposite clear corneal incisions to correct astigmatism in eyes having cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2009 ; 35 : 451-458.
10. HAYASHI K *et al.* Effect of astigmatism on visual acuity in eyes with a diffractive multifocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*, 2010 ; 36 : 1323-9.
11. SARACOGU K. Simulateur chirurgical. Cours de microchirurgie du cristallin, Hotel-Dieu, Paris, 2011.

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

Comme chaque année, je souhaite remercier les professionnels qui ont partagé leurs informations et leurs analyses afin que "Quoi de neuf ?" soit plus neuf. De manière non exhaustive : D. Charbonnier, P. Charles, M. de Reydellet, A. Delbroucq, F. Hakoun, J.M. Heussner, E. Moreau, E. Parreillet, J. Pynson.

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Surface oculaire : quoi de neuf ?



→ **A. MUSELIER,
C. CREUZOT-GARCHER**
Service d'Ophtalmologie,
CHU, DIJON.

La prise en charge des pathologies de la surface oculaire est parfois complexe. De nombreux mécanismes étiologiques sont souvent intriqués (inflammation, néovascularisation, retard de cicatrisation...), rendant le diagnostic et la prise en charge thérapeutique parfois difficiles.

Les avancées technologiques et thérapeutiques considérables offrent aux praticiens de nouveaux outils diagnostiques et un vaste échantillon de molécules disponibles.

Quoi de neuf en surface oculaire ? Dans ces quelques pages, nous allons présenter ce qui, dans le vaste domaine de la surface oculaire, a marqué l'année 2010 en termes de nouveauté thérapeutique et études cliniques.

Azithromycine en collyre : quelle place pour le traitement de la blépharite ?

La blépharite est une pathologie oculaire inflammatoire très fréquente souvent associée à un syndrome sec par hyper-évaporation. Il existe très peu de données épidémiologiques sur cette pathologie, mais une étude récente aurait montré qu'une blépharite serait présente chez 37 % à 47 % des patients qui consultent un ophtalmologiste [1]. C'est en 1982 que Mac Culley *et al.* ont décrit et classifié ce désordre [2]. La blépharite correspond à une inflammation chronique du bord libre palpébral. On distingue classiquement deux sous-types : la blépharite antérieure qui atteint préférentiellement la partie cutanée et les cils du rebord palpébral, et la blépharite postérieure plutôt caractérisée par une atteinte de la partie muqueuse et plus particulièrement des glandes de Meibomius. Le plus souvent, on retrouve chez les patients une forme mixte et un dysfonctionnement meibomien est classiquement en cause.

Les principales plaintes exprimées par les patients sont un larmoiement et/ou une sensation d'œil sec, une irritation palpébrale et oculaire accompagnée de brûlures oculaires, parfois de prurit et d'une hyperhémie conjonctivale.

Ces symptômes très invalidants pour les patients sont parfois bien difficiles à traiter. Le principal traitement reconnu est l'hygiène palpébrale qui permet de désengorger les glandes de Meibomius et de réduire l'inflammation palpébrale, mais ce geste reste souvent mal réalisé par les patients et très astreignant.

L'utilisation de cyclines par voie orale, à la dose de 100 mg par jour, est indiquée pour son rôle anti-inflammatoire chez les patients présentant une rosacée oculaire [3]. Il semble également que les acides gras de type oméga 3 et 6 permettraient une amélioration des signes fonctionnels (augmentation du BUT) [4].

Depuis peu, l'efficacité de cures d'azithromycine à 1,5 % en collyre a été évoquée [5]. L'azithromycine est le premier antibiotique de la famille des macrolides en collyre et disponible en unidoses. Initialement développé dans la prise en charge du trachome, il est indiqué dans le traitement des conjonctivites bactériennes de l'enfant. Plusieurs auteurs ont montré qu'en plus de son action anti-microbienne, l'azithromycine présente des propriétés anti-inflammatoires et une excellente pénétration oculaire sans effet indésirable notoire [6]. Dans une étude récente de Foulks *et al.*, les patients ont bénéficié d'un traitement par azithromycine à 1 % en collyre (Azasite) pendant 4 semaines. Une efficacité partielle est rapportée dès 2 semaines de traitement tant au niveau de la symptomatologie que des signes cliniques [5]. Cependant, des effets indésirables à type de brûlures oculaires importantes conduisant à l'arrêt du traitement sont décrits dans la littérature [5] et rapportés par les patients.

Dans la kératoconjonctivite phlycténulaire de l'enfant ou rosacée oculaire, quelques équipes rapportent l'efficacité de cures d'azithromycine à 1,5 % en collyre 3 fois par mois le premier mois, puis à dose dégressive pendant 6 mois, permettant une disparition des phlyctènes

SURFACE OCULAIRE

et de surseoir à l'usage de collyres anti-inflammatoires.

Des études cliniques sont actuellement en cours pour définir la place de l'azithromycine en collyre et son protocole thérapeutique dans la prise en charge de la blépharite.

Blephasteam : un modèle de lunettes chauffantes à chambre humide

Les lunettes à chambre humide sont des lunettes plus ou moins couvrantes ayant pour but de limiter l'évaporation lacrymale. Plusieurs modèles sont actuellement disponibles. Depuis quelques mois est commercialisé un système de lunettes chauffantes à chambre humide développé à partir du prototype de J.R. Fuller [7] (*fig. 1*). Celles-ci sont constituées d'un système chauffant intégré qui permet une émission de vapeur à partir d'un réservoir d'eau, et donc de créer un environnement humide.

Chez des patients souffrant de syndrome sec, Spiteri *et al.* ont rapporté, après 10 minutes de port de ces lunettes, une amélioration du confort oculaire et de l'épaisseur de la couche lipidique du

film lacrymal dès 5 minutes, et se prolongeant jusqu'à 30 minutes [8].

Leur utilisation dans les dysfonctionnements meibomiens est judicieuse. En effet, le principal traitement d'une blépharite repose sur l'hygiène palpébrale après fluidification des sécrétions meibomiennes par réchauffement du rebord palpébral à l'aide d'un gant de toilette. L'augmentation de la viscosité du meibum lors d'un dysfonctionnement meibomien pourrait être en rapport avec l'augmentation de la température de fusion du meibum qui serait de 3° plus élevée que pour un meibum normal [7, 8]. Les lunettes chauffantes à chambre humide permettent ainsi d'élever la température palpébrale, entraînant une diminution de la viscosité des sécrétions meibomiennes et une "vidange" facilitée des glandes de Meibomius lors du massage.

Les lunettes chauffantes à chambre humide constituent donc un moyen mécanique simple pour les patients présentant une sécheresse oculaire avec hyperévaporation en leur procurant une aide à la réalisation des soins de paupières et un gain en confort oculaire.

Anti-VEGF : quelle place pour la surface oculaire ?

La cornée est un tissu avasculaire et donc transparent. Cependant, certaines conditions pathologiques (kératite infectieuse, kératite interstitielle, traumatisme oculaire...) peuvent conduire au développement d'une néovascularisation cornéenne superficielle puis profonde pouvant ou non être associée à des phénomènes cicatriciels, œdémateux ou exsudatifs de type kératopathie lipidique. Ces lésions peuvent entraîner une baisse d'acuité visuelle sévère [9]. La formation de ces vaisseaux anormaux repose sur un déséquilibre de la balance facteur angiogénique-facteur antiangiogénique. Parmi les facteurs angiogéniques connus, le VEGF (*Vascular Endothelial Growth*

Factor) joue un rôle majeur dans la formation de ces néovaisseaux et dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire, et serait d'autant plus "activé" qu'il est dans un environnement inflammatoire et néovascularisé, auto-entretenant donc le processus pathologique [10].

L'efficacité des anti-VEGF dans le traitement des néovascularisations choroïdiennes et dans les glaucomes néovasculaires a attiré l'attention des praticiens quant à l'efficacité d'anti-VEGF dans le traitement des néovascularisations cornéennes. Les protocoles thérapeutiques varient selon les équipes. Classiquement, au moins 2 injections sous-conjonctivales (et parfois intrastromales) de bevacizumab sont réalisées en regard des néovaisseaux cornéens à 4 semaines d'intervalle. Quelques auteurs ont rapporté une efficacité du bevacizumab en collyre, sans effet secondaire à type d'épithéliopathie qui reste la complication la plus redoutée [11].

Chu *et al.* ont montré que l'efficacité des anti-VEGF est d'autant plus importante que la néovascularisation est récente, d'une part parce que le VEGF jouerait un rôle beaucoup moins important lorsque la néovascularisation devient chronique, et d'autre part par le blocage de la pénétration du bevacizumab au contact des néovaisseaux du fait du recrutement de péricytes lors de la maturation du néovaisseau [10].

Ainsi, diverses études ont montré une diminution significative des néovaisseaux cornéens après injection de bevacizumab [12, 13]. Cependant, comme le rapportent Gueudry *et al.*, le bevacizumab reste plutôt un moyen d'arrêter la progression des néovaisseaux avant qu'ils atteignent l'axe optique ou de limiter leurs effets délétères, à type de kératopathie lipidique par exemple [12]. En effet, l'acuité visuelle des patients est généralement peu améliorée. Par ailleurs, cette thérapeutique peut s'avérer intéressante chez les patients candidats à une greffe de



FIG. 1 : Patient portant les lunettes chauffantes à chambre humide de type Blephasteam.

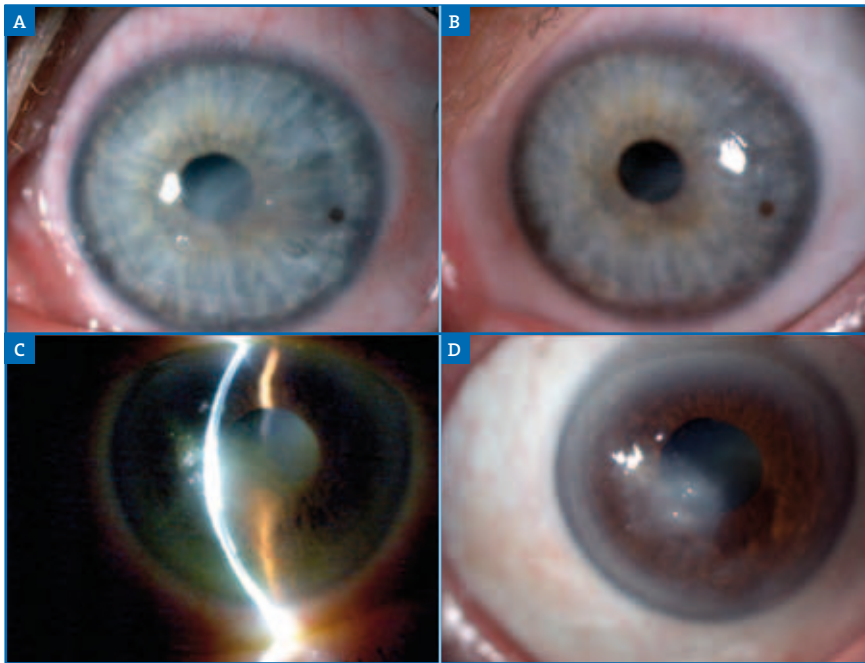


FIG. 2 : Patients présentant une néovascularisation cornéenne; avant traitement (A, C); après 2 injections sous-conjonctivales et intrastromales de bevacizumab (B, D).

cornée qui présentent une néovascularisation cornéenne, celle-ci permettant de diminuer les risques de rejet précoce [9].

Ainsi, le bevacizumab est une arme thérapeutique précieuse dans la prise en charge des pathologies de la surface oculaire en association à d'autres molécules (**fig. 2**). Aucune étude clinique n'est actuellement référencée, mais de nombreux centres ont constitué des cohortes de patients afin de partager leur expérience et de guider nos prises en charge.

L'œil sec

La définition actuelle de l'œil sec depuis le dernier consensus international sur la sécheresse oculaire de 2007 est la suivante: "L'œil sec est une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire, entraînant des symptômes d'inconfort, une gêne visuelle et une instabilité du film lacrymal, avec risque d'atteinte de la surface oculaire. Il s'accompagne d'une augmentation de

l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de l'unité fonctionnelle que constitue la surface oculaire" [14].

La classification étiologique du syndrome sec repose sur celle établie par Lemp [15]. Elle distingue classiquement les syndromes secs quantitatifs, causés par une réduction de la sécrétion lacrymale, et les syndromes secs qualitatifs par instabilité des larmes, entraînant une hyperévaporation des larmes. L'étiologie principale d'hyposécrétion lacrymale est représentée par le syndrome de Goujerot-Sjögren. Concernant l'instabilité lacrymale, les dysfonctionnements meibomiens représentent une des causes principales.

Le traitement de la sécheresse oculaire repose souvent en premier lieu sur les substituts lacrymaux seuls ou en association selon le stade de sévérité de l'atteinte oculaire. Ceux-ci représentent un traitement logique et validé en permettant une compensation mécanique du manque de larmes. De plus, ils jouent un rôle de dilution des facteurs inflam-

matoires présents au niveau de la surface oculaire et de normalisation de l'osmolarité des larmes, éléments reconnus comme auto-entretenant l'œil sec.

Lorsque l'atteinte est sévère, l'utilisation de corticoïdes locaux ou de ciclosporine en collyre est alors recommandée. Depuis plusieurs années et encore aujourd'hui, diverses études rappellent l'efficacité de la ciclosporine en collyre dans le traitement des syndromes secs sévères. Avni *et al.* ont récemment montré, lors d'une étude clinique de phase 2, l'efficacité du CF101 (agoniste du récepteur A3 Adénosine) par voie orale chez des patients présentant un syndrome sec modéré à sévère [16]. Une amélioration significative de l'imprégnation fluorescéinique et du *break-up-time* a été démontrée chez les patients ayant bénéficié d'un traitement par CF101 pendant 12 semaines par rapport au groupe placebo sans effet indésirable. Des études complémentaires sont nécessaires pour affirmer l'efficacité réelle de cette nouvelle voie thérapeutique qui paraît prometteuse.

Osmolarité des larmes : le TearLab

La mesure de l'osmolarité lacrymale était antérieurement effectuée essentiellement en recherche clinique car sa réalisation était chronophage et complexe. Mais depuis quelques mois, un nouvel osmomètre est commercialisé, le *TearLab Osmolarity System* (**fig. 3**). A l'aide d'un stylet équipé d'une micropuce à usage unique, 50 nanolitres de larmes sont prélevés au niveau du canthus externe, l'appa-



FIG. 3 : TearLab.

SURFACE OCULAIRE

reil fait ensuite en quelques secondes une analyse directe et convertit le signal électrique crée par la micropuce en une valeur d'osmolarité. Cette mesure peut être réalisée directement au cabinet du praticien. L'évaluation de l'osmolarité aurait pour but de différencier de façon objective les sujets présentant une sécheresse oculaire des autres. Il est vrai qu'il n'existe parfois aucune concordance entre la plainte exprimée par les patients et les signes cliniques objectivés par le praticien.

Des études ont été réalisées afin de valider cette méthode. Sullivan *et al.* ont ainsi montré que la mesure d'osmolarité des larmes à l'aide du TearLab était un bon marqueur pour évaluer la sévérité d'un syndrome sec [17]. D'autres auteurs ont rapporté l'efficacité de la mesure de l'osmolarité pour différencier les sujets sains des sujets présentant un œil sec, ou pour évaluer l'efficacité de différents traitements de l'œil sec [18, 19]. En revanche, Messmer *et al.* n'ont pas retrouvé de différence statistiquement significative d'osmolarité lacrymale entre des sujets sains et des sujets présentant un syndrome sec [20]. Enfin, il a été montré dans quelques études préliminaires une grande variabilité des résultats à quelques minutes d'intervalle chez un même patient.

Un des inconvénients de ce nouvel osmomètre reste le coût de la micropuce qui est assez élevé. Actuellement, ce nouvel osmomètre est encore en évaluation et il est difficile d'affirmer ou d'infirmer la pertinence de son utilité dans l'évaluation de la surface oculaire.

Cross linking, quel avenir ?

C'est en 2003, que Wollensak *et al.* ont décrit la technique du *cross linking* pour la prise en charge du kératocône [21]. Elle repose sur l'utilisation d'une radiation ultraviolette de 370 nm qui active la riboflavine. Cette activation génère la production de radicaux libres qui induisent la formation de liaisons covalentes entre les fibrilles

de collagène cornéen et ralentissent ainsi l'évolution du kératocône.

En 2010, plusieurs articles ont mentionné l'intérêt du *cross linking* dans le traitement de diverses pathologies [21-23]. Makdoui *et al.* ont décrit 7 cas de patients présentant une kératite infectieuse ayant bénéficié d'un traitement par *cross linking* après des prélèvements bactériologiques classiques. Seul 1 patient a reçu un traitement complémentaire par antibiothérapie locale. Une amélioration des symptômes et une réépithélialisation étaient constatées quelques jours après la procédure. L'évolution a été satisfaisante à moyen terme chez tous les patients [23]. D'autres équipes ont démontré l'intérêt du *cross linking* dans la prise en charge de la kératopathie bulleuse [21, 22, 24].

Il semble que ces données soient encore au stade expérimental, mais il est probable que dans les années à venir, la place du *cross linking* soit redéfinie.

Bibliographie

1. LEMP MA *et al.* Blepharitis in the United States 2009: a survey-based perspective on prevalence and treatment. *Ocul Surf*, 2009; 7: S1-S14.
2. McCULLY JP *et al.* Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology*, 1982; 89: 1173-1180.
3. DE PAIVA CS *et al.* Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res*, 2006; 83: 526-535.
4. ARAGONA P *et al.* Systemic omega-6 essential fatty acid treatment and pge1 tear content in Sjögren's syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005; 46: 4474-4479.
5. FOULKS GN *et al.* Topical azithromycin therapy for meibomian gland dysfunction: clinical response and lipid alterations. *Cornea*, 2010; 29: 781-788.
6. LUCHS J. Azithromycin in DuraSite for the treatment of blepharitis. *Clin Ophthalmol*, 2010; 4: 681-688.
7. MITRA M *et al.* Tear film lipid layer thickness and ocular comfort after meibomian therapy via latent heat with a novel device in normal subjects. *Eye (Lond)*, 2005; 19: 657-660.
8. SPITERI A *et al.* Tear lipid layer thickness and ocular comfort with a novel device

- in dry eye patients with and without Sjögren's syndrome. *J Fr Ophthalmol*, 2007; 30: 357-364.
9. SYMES RJ *et al.* Corneal graft surgery combined with subconjunctival bevacizumab (avastin). *Cornea*, 2010; 29: 691-693.
10. CHU HS *et al.* Subconjunctival injection of bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization associated with lipid deposition. *Cornea*, 2010; 30: 60-66.
11. HABOT-WILNER Z *et al.* The inhibitory effect of different concentrations of topical bevacizumab on corneal neovascularization. *Acta Ophthalmol*, 2009; 88: 862-867.
12. GUEUDRY J *et al.* Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *J Fr Ophthalmol*, 2010; 33: 630-636.
13. ZAKI AA *et al.* Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Acta Ophthalmol*, 2010; 88: 868-871.
14. DRY EYE WORKSHOP. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf*, 2007; 5: 75-92.
15. LEMP MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J*, 1995; 21: 221-232.
16. AVNI I *et al.* Treatment of dry eye syndrome with orally administered CF101: data from a phase 2 clinical trial. *Ophthalmology*, 2010; 117: 1287-1293.
17. SULLIVAN BD *et al.* An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010; 51: 6125-6130.
18. VERSURA P *et al.* Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res*, 2010; 35: 553-564.
19. BENELLI U *et al.* Tear osmolarity measurement using the TearLab Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness. *Cont Lens Anterior Eye*, 2010; 33: 61-67.
20. MESSMER EM *et al.* Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. *Dev Ophthalmol*, 2010; 45: 129-138.
21. BOTTOS KM *et al.* Effect of collagen cross-linking in stromal fibril organization in edematous human corneas. *Cornea*, 2010; 29: 789-793.
22. KOZOBOLIS V *et al.* UV-A Collagen cross-linking treatment of bullous keratopathy combined with corneal ulcer. *Cornea*, 2010; 29: 235-238.
23. MAKDOUMI K *et al.* Infectious keratitis treated with corneal crosslinking. *Cornea*, 2010; 29: 1353-1358.
24. CORDEIRO BARBOSA MM *et al.* Effect of cross-linking on corneal thickness in patients with corneal edema. *Cornea*, 2010; 29: 613-617.

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

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Contactologie : quoi de neuf ?

Les ophtalmologistes contactologues préservent la surface oculaire



→ M.N. GEORGE

Centre Hospitalier Universitaire
Hôtel-Dieu,
NANTES.

L'analyse des pratiques contactologiques propres à chaque pays permet de dresser un tableau assez représentatif des habitudes et des exigences cliniques des adaptateurs de lentilles. Les données intéressant les prescriptions des lentilles dans 26 pays sont recueillies chaque année depuis 10 ans par Philipp Morgan *et al.* et leurs résultats sont analysés de façon comparative (*International Contact Lens Prescribing*).

Or, jusqu'en 2009, la France n'avait pas participé à cette étude. Pour la première fois en 2010, les prescriptions françaises ont été recueillies et intégrées dans l'analyse comparative des prescriptions. Ces résultats, fort intéressants, méritent d'être diffusés.

[Matériel et méthode

Une fiche de recueil de données est remise à chaque prescripteur qui doit y noter les caractéristiques de 10 prescriptions de lentilles successives qu'il délivre. Y sont également notés l'âge et le sexe du patient, l'indication de l'adaptation, son caractère de première adaptation ou de renouvellement de lentilles, le type de lentille, le matériau, les modalités de renouvellement et de port, l'entretien adjoint aux lentilles.

[Résultats en France

Cette fiche été adressée aux ophtalmologistes membres de la Société française des ophtalmologistes adaptateurs de lentilles de contact, et 217 d'entre eux ont retourné le questionnaire, permettant ainsi d'analyser 2 176 prescriptions. L'âge moyen des patients ayant bénéficié de ces prescriptions est de 33,1 ans (± 15 ans), avec une majorité de femmes (67 %, identique à la moyenne des 27 pays concernés). Les nouvelles adaptations concernent 40 % des prescriptions, pour 60 % de renouvellements de lentilles ou rééquipements (respectivement 35 % et 75 % au plan international)

Concernant le type de lentilles, les lentilles rigides représentent 16 % des lentilles prescrites en France (88 % sont à très haute perméabilité à l'oxygène, avec un Dk supérieur à 90), en comparaison avec une moyenne internationale de 9 %. Les lentilles en silicone hydrogel (SiHy) représentent 86 % des lentilles

souples prescrites en France (58 % de la totalité des lentilles prescrites), toutes modalités de renouvellement confondues. Le port permanent ou continu n'est que peu pratiqué en France (2 % comparé à 16 % dans les autres pays), et l'on note que les lentilles jetables journalières (15 %) ne rencontrent pas le succès qu'elles ont dans d'autres pays (29 % en moyenne) (*fig. 1*).

Enfin, la France est le premier pays prescripteur d'équipements pour la presbytie (27 %), dont plus de 80 % sont réalisés avec des lentilles multifocales, contre 3 % de monovision, le reste des équipements faisant probablement appel à un panachage monofocal/multifocal.

[Discussion

Les auteurs de cette étude soulignent qu'à l'occasion de cette première participation de la France, ils ont relevé certaines particularités qui ont retenu leur attention puisqu'ils ont jugé utile d'y consacrer un paragraphe spécial dans les conclusions de leur publication [1]:

>>> La France est l'un des rares pays dans lesquels l'adaptation de lentilles est réalisée par les ophtalmologistes.

>>> La prescription de lentilles rigides y est largement supérieure à la moyenne internationale (16 % contre 9 %).

>>> Les lentilles souples en silicone hydrogel ont une place prépondérante dans la prescription des lentilles souples (86 %).

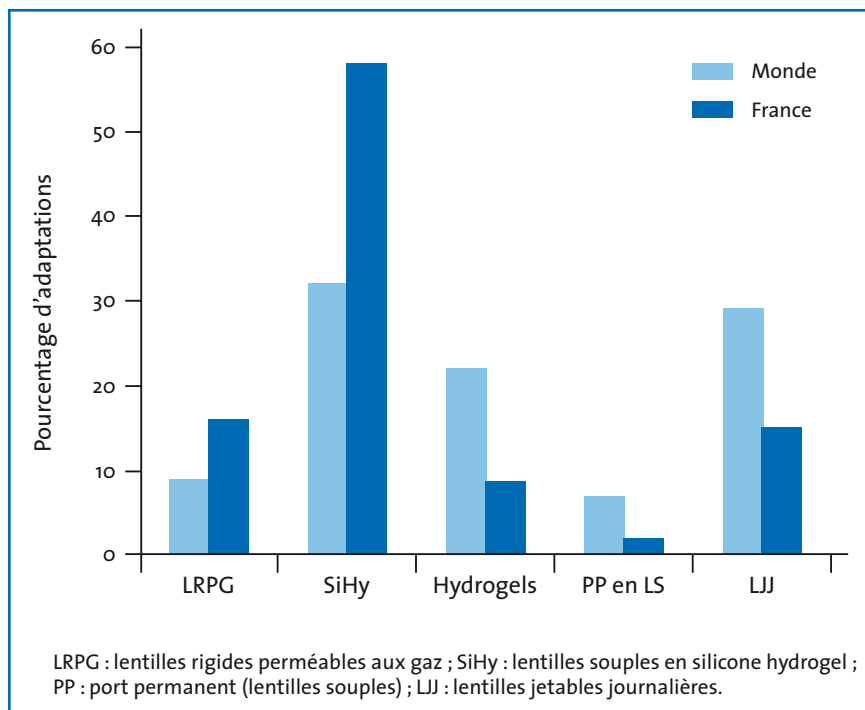
CONTACTOLOGIE

>>> La prescription d'équipements pour la presbytie est considérablement plus élevée que dans les autres pays, particulièrement en ce qui concerne les lentilles multifocales (*versus* monovision) et les auteurs de l'étude soulignent que les ophtalmologistes français sont fréquemment sollicités pour étudier la mise sur le marché de ces lentilles.

Quelle analyse en faire pour la contactologie française ?

Les adaptations médicales telles qu'elles sont réalisées en France montrent la réelle préoccupation des adaptateurs pour préserver l'innocuité de leurs prescriptions. Les lentilles rigides, contrairement à certains pays d'où elles sont absentes ou inexistantes (comme en Chine), tiennent ici une place importante. Cela est probablement lié au fait que toutes les études publiées sur les complications sévères observées lors d'un port de lentilles (connues des ophtalmologistes adaptateurs en France) sont, selon les publications, 5 à 20 fois moins importantes sous lentilles rigides que sous lentilles souples. Les ophtalmologistes français ont bien compris les enjeux en termes de Santé publique, et les adaptations réalisées, en particulier chez les enfants, ou dans les fortes amétropies, sont orientées de façon à minimiser tout risque infectieux [2].

En ce qui concerne les adaptations de lentilles souples, le silicone hydrogel est devenu le matériau de choix en raison de son respect de l'oxygénation cornéenne, et les gammes de lentilles aujourd'hui disponibles dans des matériaux suffisamment perméables à l'oxygène pour un port diurne sans hypoxie cornéenne permettent d'équiper toutes les amétropies. Cependant, le port continu, dont on sait qu'il augmente fortement le risque de complications sévères, même avec les matériaux souples les plus performants, n'est que peu prescrit (2 %).



Quant aux lentilles jetables journalières, on peut préjuger que l'arrivée récente sur le marché de lentilles en SiHy ne peut que favoriser cette modalité de renouvellement.

Enfin, les adaptations pour la presbytie tiennent largement compte du respect de la vision binoculaire et du confort du patient [3], à l'inverse de nombre de pays dans lesquels la monovision reste la référence en matière d'équipement du presbyte.

Conclusion

Les résultats de cette étude, qui pour la première fois inclut les prescriptions françaises, mettent en avant de façon évidente les exigences des médecins adaptateurs français pour le respect des fonctions physiologiques et visuelles des patients.

Ces résultats revêtent une importance majeure à l'heure où pourrait se discuter le transfert de certaines compétences

vers des professions paramédicales. Il est certain que la dissociation de la vente et de la prescription de lentilles ajoutée à une sensibilisation médicale aux facteurs de risque de complications ont un impact sur les prescriptions de lentilles. Les ophtalmologistes français peuvent, au regard de ces résultats, maintenir avec force leurs prérogatives de médecins et de tous les bénéfices qui en découlent pour les patients lors de l'adaptation médicale des lentilles de contact.

Bibliographie

1. MORGAN PB *et al.* International Contact Lens Prescribing. *Contact Lens Spectrum*, 2011.
2. DART JK, RADFORD CF, MINASSIAN D *et al.* Risk factors for microbial keratitis with contemporary contact lenses: a case-control study. *Ophthalmology*, 2008 ; 115 : 1647-1654.
3. BENNETT ES. Contact lens correction of presbyopia. *Clin Exp Optom*, 2008 ; 91 : 265-278.

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

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Chirurgie réfractive : quoi de neuf ?



→ **D. GATINEL**

Fondation A. de Rothschild,
CEROC,
PARIS.

L'intérêt suscité par la correction chirurgicale de la presbytie ne s'est pas démenti au cours de ces derniers mois, et domine la scène en chirurgie réfractive.

De nouvelles approches sont régulièrement proposées pour permettre aux presbytes de retrouver ou accroître leur indépendance aux lunettes : le marché de la presbytie est en pleine croissance (plus de 20 millions de Français sont déjà concernés par ce déficit de pouvoir accommodatif), et ce chiffre va croissant en raison du vieillissement démographique dans le monde occidental.

De fait, du point de vue des fabricants et promoteurs de techniques innovantes, l'obtention d'une part même limitée de

ce marché (niche commerciale) représente un nombre absolu de procédures significatif.

En 2010, les avancées principales en chirurgie de la presbytie ont principalement porté sur les techniques de chirurgie cornéenne (laser et inlay), et les implants pseudophaques multifocaux. En voici un résumé.

Chirurgie cornéenne de la presbytie

En dehors de l'inlay Acufocus et des artifices marketing destinés à singulariser chacune de ces approches, une tendance commune émerge des techniques de chirurgie cornéenne pour la presbytie : l'induction d'une zone d'addition focale restreinte à un petit diamètre cornéen central (ex. : 2 mm).

Les implants intra-stromaux connaissent actuellement un regain d'intérêt : si ce concept s'est révélé décevant dans le passé, les inlays de nouvelles générations ne ressemblent pas à leurs aînés et semblent en mesure de se faire une place dans l'arsenal des techniques de correction chirurgicale de la presbytie.

1. Technique Intracor

Cette technique, exclusivement implémentée sur le laser femtoseconde, est distribuée par la société Technolas Perfect Vision. Elle repose sur la réalisation d'incisions cornéennes intrastromales concentriques pour l'induction d'une zone d'addition dioptrique centrale sur l'œil dominé [1].

L'extension spatialement limitée de celle-ci (environ 2 mm centraux) est conçue pour permettre une multifocalité efficace, et bien tolérée (réduction modérée de la qualité de la vision de loin du côté opéré). L'attrait de cette technique est lié à son caractère relativement peu invasif, mais elle est pour l'instant limitée aux emmétropes et faibles hypermétropes, en l'absence de profils de découpe intra-stromale adaptés à la gestion d'une amétropie concomitante.

2. Technique Supracor

La technique Supracor est une variante récente de presbyLASIK dont l'algorithme a été développé par la société Technolas Perfect Vision (laser Excimer Technolas 217 P). Elle peut s'appliquer aux hypermétropes, aux emmétropes et aux myopes. Le profil d'ablation du laser Excimer en Supracor vise à induire un profil similaire à celui obtenu après Intracor, mais par un mécanisme plus classique de sculpture intrastromale au laser Excimer (photoablation sous un capot de Lasik).

Le Supracor permet d'obtenir une addition de près, sans que les effets de l'addition centrale entraînent une déformation du front d'onde aisément mesurable avec les techniques aberrométriques classiques. Malgré l'imprécision de certains outils diagnostiques et le flou conceptuel relatif aux techniques de presbyLasik, cette technique fait partie des approches de correction multifocale (comme tous les profils utilisés dans le presbyLasik). Ses premiers résultats cliniques devraient être présentés prochainement.

CHIRURGIE RÉFRACTIVE

3. L'implant KAMRA (Acufocus)

Cet implant représente une approche innovante qui utilise un mécanisme optique bien connu et parfaitement reproductible pour accroître la profondeur de champ : la réduction du diamètre de la pupille d'entrée. Les espoirs suscités par cette approche sont liés aux caractéristiques particulières de l'inlay : finesse (5 microns), porosité et ouverture centrale de 1,6 mm (favorisant l'intégration de l'inlay en concourant au respect du métabolisme cornéen par une moindre perturbation du transfert des nutriments vers la surface stromale) (*fig. 1*). Il est possible de réaliser l'insertion de cet implant au cours d'une procédure de Lasik.

Dans ce cas, l'épaisseur du capot doit être de 200 microns, et l'implant est positionné après la photoablation d'une amétropie éventuelle. Les études cliniques initiales révèlent l'obtention de résultats cliniques très encourageants (1 mois après la chirurgie, 97 % des yeux implantés avaient une acuité

visuelle non corrigée de Jaeger 3, alors que l'acuité visuelle moyenne non corrigée de loin était de 10/10) [2].

La réversibilité et la possibilité de parfaire le centrage de l'inlay ajoutent une dimension sécuritaire appréciable pour cette technique. Notre expérience initiale avec cette technique s'est avérée conforme à ces résultats. L'effet indésirable le plus fréquent était une sensation de sécheresse oculaire, conduisant à la prescription d'un traitement local par larmes artificielles et gels lacrymaux.

L'implant PresbyLens (Revision Optics) représente également un espoir de correction stromale et ajustable pour la presbytie ; cet implant en hydrogel (épaisseur 30 microns, diamètre 2 mm) est destiné à être implanté dans le stroma cornéen, au travers d'un tunnel limbique prédécoupé grâce au laser femtoseconde.

L'introduction de ce "volume transparent" induit une modification géométrique superficielle de la cornée, responsable d'une augmentation de sa

puissance centrale, sur un petit diamètre central circonscrit. Plusieurs études cliniques sont en cours, et comme pour tous les inlays, la tolérance à long terme de ces implants conditionnera leur succès et pérenniserait l'indication.

Chirurgie du cristallin et nouveaux implants pseudophaqes multifocaux

La dimension réfractive de la chirurgie de la cataracte s'incarne tout particulièrement dans la mise à disposition d'une gamme élargie d'implants dont la vocation est de réduire la dépendance à la correction lunettes chez le patient opéré. L'arrivée prochaine du laser femtoseconde en chirurgie du cristallin devrait favoriser l'essor des implants "premiums", grâce au gain de sécurité et de précision que laisse augurer cette technologie.

La présence d'un astigmatisme cornéen prononcé (supérieur à 0.75 D) réduit fortement la probabilité d'être indépendant à la correction optique chez les patients pseudophaqes. Malgré un calcul biométrique précis, l'astigmatisme cornéen peut réduire l'acuité visuelle de loin non corrigée et induire une déception réfractive chez l'opéré désireux de s'affranchir d'une correction lunettes.

L'essor des implants toriques pour la correction de l'astigmatisme cornéen va de concert avec la généralisation de technologies responsables d'une précision diagnostique et chirurgicale accrue. Ces techniques permettent un repérage précis de l'axe du cylindre cornéen (topographie cornéenne), un contrôle peropératoire dynamique de l'alignement de l'implant torique sur cet axe (ex. : assistance Z align, système Callisto, Zeiss), et l'amélioration de la précision des formules de calcul biométrique pour les globes atypiques (formules de Haigis, Holladay 2, Camellin Calossi, etc.).

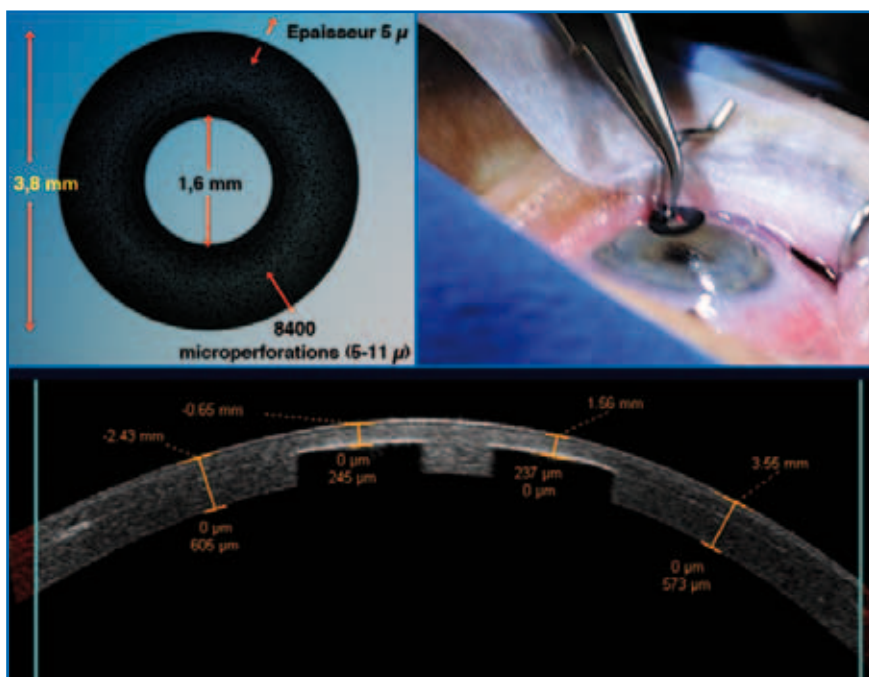


FIG. 1.

La stabilité (absence de rotation) post-opératoire de ces implants est une condition de leur efficacité dans le temps. Celle-ci a été vérifiée pour certains types d'implants toriques (AcrySof SN60TT, Alcon), par la réalisation de photographies en rétro-illumination [3]. Il était donc logique que la correction de l'astigmatisme cornéen soit intégrée aux implants multifocaux pour les patients astigmates et désireux de maximiser leur indépendance à la correction optique en vision de loin et de près après la chirurgie.

L'insertion d'un implant diffractif multifocal et torique permet de corriger l'astigmatisme en vision de loin et de près, tout en procurant l'addition pour la vision de près. Simplement, l'optique de ces implants est constituée d'une optique torique sur laquelle est implémenté un réseau diffractif. Leur sélection impose les précautions cumulées des implants toriques (astigmatisme cornéen régulier) et diffractifs (motivation du patient, absence de pathologie oculaire associée).

Les plaintes concernant la vision intermédiaire sont fréquentes après chirurgie de la cataracte et insertion d'un implant multifocal diffractif. Les implants diffractifs bifocaux présentent par nature un "trou" entre le foyer de loin et le foyer de près. Pour pallier ce manque, un implant diffractif trifocal a été introduit sur le marché en 2010 (FineVision, Physiol); il comporte un réseau diffractif original permettant de répartir la lumière incidente entre 3 foyers (loin, intermédiaire, près) (*fig. 2*).

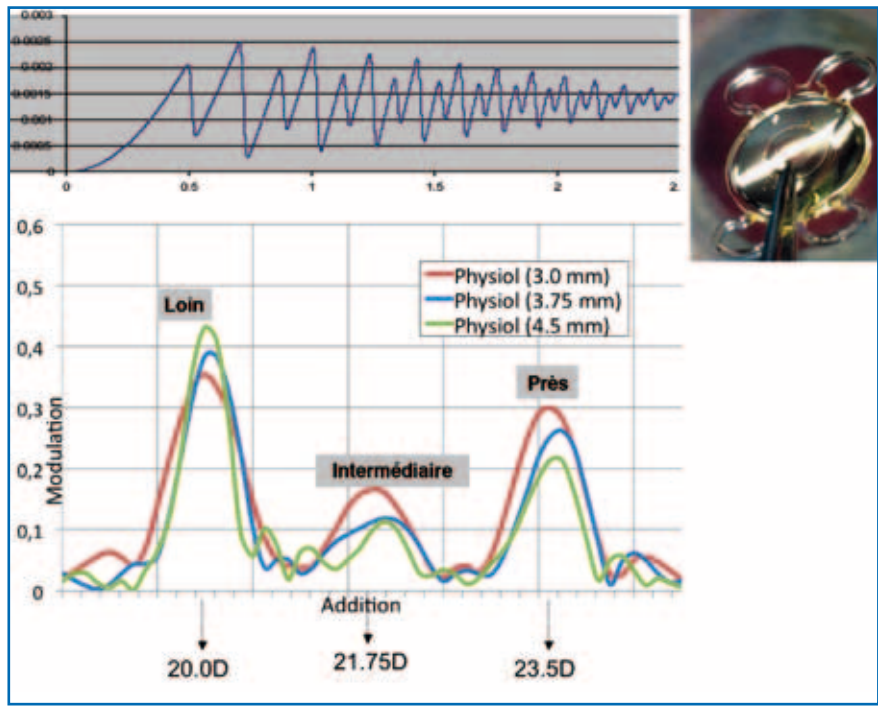


Fig. 2.

Ce réseau est apodisé afin de favoriser la vision de loin en conditions méso-piques : l'obtention d'un foyer de vision intermédiaire a été objectivé par des études sur banc optiques. Des études cliniques sont actuellement en cours pour vérifier les performances et la tolérance de cet implant trifocal.

Bibliographie

1. HOLZER MP, MANNSFELD A, EHMER A *et al.* Early outcomes of INTRACOR femtosecond laser treatment for presbyopia. *J Refract Surg*, 2009 ; 25 : 855-61.

2. SEYEDDAIN O, RIHA W, HOHENSINN M *et al.* Refractive surgical correction of presbyopia with the AcuFocus small aperture corneal inlay: two-year follow-up. *J Refract Surg*, 2010 ; 26 : 707-715.
3. KOSHY JJ, NISHI Y, HIRNSCHALL N *et al.* Rotational stability of a single-piece toric acrylic intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*, 2010 ; 36 : 1665-1670.

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

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Allergie oculaire : quoi de neuf ?



→ B. MORTEMOUSQUE

Service d'Ophtalmologie,
CHU,
BORDEAUX.

Comme tous les ans, de nombreuses publications sur le thème de l'allergie oculaire sont parues en 2010. Cependant, pour une fois, la grande majorité d'entre elles portait sur la physiopathologie des mécanismes de ces réactions allergiques. Les deux autres thèmes principalement abordés ont été les données de qualité de vie et le traitement.

Quoi de neuf en physiopathologie de l'allergie ?

Cette première partie est cette année la plus riche, avec de nombreuses publications. Une nouvelle méthode de dosage des IgE lacrymales par immunochromatographie (Allerwatch) semble

tout à fait prometteuse en démontrant une bonne corrélation avec les dosages sériques [1, 2]. Même constatation pour une méthode similaire, mais plus rapide (Immfast check J1) [3].

1. Les acteurs de la réponse allergique

De nombreux acteurs cellulaires et des médiateurs sont encore une fois impliqués dans la réponse allergique immédiate. Les mastocytes et les éosinophiles ont un rôle clé dans ce type réponse [4]. De même, les *toll-like receptors* de la conjonctive se voient propulsés en avant de la scène et font même l'objet d'une réflexion quant à leur possibilité de cible thérapeutique [5, 6]. Les neuropeptides (VIP, NPY, CGRP, et SP) seraient modulateurs de la réponse allergique conjonctivale [7]; en effet, leur niveau augmente chez l'allergique après test de provocation conjonctival.

Toujours dans les nouveaux acteurs de l'allergie, il nous faut compter avec les lymphocytes gamma delta T qui contribuent à la réponse allergique rapide et retardée au niveau des conjonctives [8]. Mais même les bactéries s'en mêlent ! Ainsi, l'endotoxine B staphylococcique provoquerait une augmentation de production d'IgE capable d'aggraver les manifestations allergiques [9].

2. Composition des larmes

Les larmes apparaissent de plus en plus comme un moyen simple et accessible d'évaluer l'état de la conjonctive. La concentration de la totalité des protéines et de certains des composants protéiques majeurs lacrymaux a été augmentée dans les larmes des patients présentant une

conjonctivite allergique saisonnière et perannuelle. En outre, la teneur en phospholipase A2 dans les larmes de ces patients est élevée. Ces changements des protéines lacrymales peuvent contribuer à l'instabilité du film lacrymal constaté chez l'allergique [10].

Toujours en ce qui concerne les médiateurs, le TGF β -1 jouerait un rôle important dans l'implication des éosinophiles des patients souffrant de kératoconjonctivite vernale [11]. Les larmes sont un mélange complexe de lipides, d'eau, de protéines, d'enzymes et d'autres éléments biochimiques et cellulaires. Par étude protéomique, J.C. Pong *et al.* [12] ont comparé les profils protéiques des sujets témoins normaux avec ceux des patients souffrant de kératoconjonctivite vernale (VKC). 6 protéines ont été dosées : l'interleukine 4, la phospholipase A2, l'albumine, la lactoferrine, l'hémopexine et la lipocaline. L'hémopexine n'a pas été jusqu'ici signalée dans le film lacrymal. Les concentrations d'hémopexine sont significativement plus élevées dans les échantillons des VKC, elles augmentent avec les stades de la maladie.

3. Rôle d'une supplémentation alimentaire

Une supplémentation alimentaire précoce pourrait diminuer l'apparition et le développement des allergies, selon E.E. Birch *et al.* [13]. Ils ont étudié l'incidence des maladies allergiques et respiratoires chez des enfants de 3 ans supplémentés d'un point de vue alimentaire en acide docosahexaénoïque (DHA) et en acide arachidonique (ARA) pendant la petite enfance. Ils en concluent que la supplémentation en DHA/ARA a été associée à une appari-

ALLERGIE OCULAIRE

tion retardée et réduite des maladies allergiques communes (jusqu'à 3 ans).

4. Altérations palpébrales

Les conjonctivites allergiques n'altèrent pas que la surface oculaire, les paupières aussi souffrent. R. Arita *et al.* [14] le démontrent sur une étude ayant porté sur 55 patients souffrant de conjonctivite allergique perannuelle *versus* 47 volontaires sains. Ils concluent à une altération marquée des méats des glandes de Meibomius ainsi que de leur fonctionnement chez les sujets allergiques. Tout cela n'améliore pas la surface oculaire de ces patients.

Quoi de neuf au quotidien pour les patients atteints de conjonctivites allergiques ?

>>> Méfiez-vous des faux amis ! M. Baeck *et al.* [15] le rappelle en présentant un article sur les allergies de contact aux corticoïdes chez des patients souffrant de conjonctivite allergique. La vie n'est pas juste ; si vous en doutiez, ce sera fini après avoir lu l'étude de Y.T. Chang *et al.* [16] qui montre une corrélation entre syndrome de Tourette et conjonctivites allergiques ! En revanche, on peut être rassuré, il n'y aucune différence entre atopique et non atopique pour ce qui est du quotient intellectuel [17].

>>> K. Siggh *et al.* rapportent, dans une population de 20 000 patients, que près de 40 % ont présenté au moins un épisode oculaire allergique [18]

>>> M. Chelminska *et al.* confirment l'utilisation des tests de provocation conjonctivale comme outil diagnostique des conjonctivites allergiques au latex [19].

>>> Longtemps controversée, l'utilisation d'une immunothérapie spécifique (injectable) apparaît comme utile pour la prise en charge des kératoconjunctivites vernoales compliquées d'allergie [20].

>>> Quelle peut être la place des compresses fraîches en application sur les yeux dans la prise en charge du prurit oculaire allergique ? Eh bien, leur rôle est la potentialisation de l'effet anti-prurigineux des collyres anti-H1. Cependant, le niveau d'histamine libérée n'en sera pas diminué, dommage [21] !

>>> Si les conjonctivites allergiques sont, dans la majorité des cas, considérées comme de la bobologie, leur répercussion en termes de ressenti par le patient est toute autre. Ainsi, les performances et l'état de santé général du patient sont ressentis comme effondrés lors des épisodes de poussées [22].

>>> Même les personnes âgées peuvent devenir allergiques, telle est la conclusion de l'article de M.T. Ventura *et al.* [23] qui rapportent que 15 % d'une population âgée présentait une sensibilisation et des manifestations allergiques.

Quoi de neuf en thérapeutique ?

1. Les corticoïdes nasaux

Le nez et les yeux sont tous deux tapissés de muqueuses réagissant aux allergènes environnants. Il en est de même pour les traitements ; ainsi, J. Hong *et al.* [24] ont réalisé une méta-analyse portant sur 32 essais évaluant l'efficacité des corticoïdes nasaux (INCS) sur la diminution des scores oculaires (OS) d'allergie. A ce jour, les études cliniques menées ont montré, sur le plan statistique, l'efficacité des INCS sur l'OS. Si les corticoïdes nasaux peuvent nous aider à traiter les signes et symptômes d'allergie, leur indication en tant que traitement préventif est de loin la meilleure approche.

2. Les collyres anti-H1

M. Shimura *et al.* [25] ont démontré l'intérêt d'un traitement présaisonnier par un collyre anti-H1 (olopatadine) pour supprimer les symptômes cliniques

chez les patients souffrant de conjonctivites saisonnières allergiques. Cette efficacité serait liée, entre autres, à la diminution induite de la substance P. L'industrie pharmaceutique propose de nouvelles molécules, comme un collyre à base d'alcaftadine 0,25 %, dont l'étude de G. Torkildsen *et al.* [26] montre l'efficacité par rapport au placebo dans le traitement des signes et symptômes des conjonctivites allergiques.

3. Immunothérapie sublinguale

Toujours dans la prévention, l'immunothérapie sublinguale pour *Alternaria alternata* apparaît comme efficace [27], tout comme celle pour le pollen d'ambroisie [28].

4. Les immunosuppresseurs

Souvent utilisée en cas de cortico-dépendance dans des kératoconjunctivites, la ciclosporine en collyre ou par voie générale effraie encore beaucoup d'entre nous. N. Pucci *et al.* [29] nous proposent une étude d'efficacité et de sûreté sur un suivi à long terme (7 ans) chez 156 enfants traités par ciclosporine collyre (1 et 2 %) pour kératoconjunctivite vernoale. Leurs résultats démontrent l'efficacité et la sûreté du traitement, même long, dans cette indication. R. Tesse *et al.* [30] arrivent aux mêmes conclusions sur une série de 197 enfants traités par ciclosporine collyre 1 % mais utilisée de façon courte (4 mois). K.C. Cornish *et al.* [31] surenchérisent en publiant leur série de patients souffrant de kératoconjunctivite atopique, résistants aux traitements locaux, et pour lesquels la ciclosporine a été utilisée par voie générale. Là aussi, le traitement est présenté comme efficace et sans problèmes généraux induits.

Toujours dans les immunosuppresseurs, Y. Ohashi *et al.* [32] publient leur série sur l'efficacité d'un collyre au tacrolimus 0,1 % *versus* placebo dans le traitement des conjonctivites allergiques sévères.

L'étude a porté sur 56 patients souffrant de conjonctivites résistantes aux traitements locaux, y compris les corticoïdes. Le collyre au tacrolimus apparaît comme efficace.

Et voilà, ainsi se termine le tour d'horizon 2010 sur les publications traitant d'allergie conjonctivale. La suite l'an prochain !

Bibliographie

- MIMURA T, USUI T, MORI M *et al.* Relation Between Total Tear IgE and Specific Serum IgE in Seasonal Allergic Conjunctivitis. *Cornea*, Post author corrections, 2011.
- MIMURA T, USUI T, MORI M *et al.* Relationship between total tear and serum IgE in allergic conjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol*, 2010; 154: 349-352.
- MIMURA T, USUI T, MORI M *et al.* Rapid Immunochromatographic measurement of specific tear immunoglobulin E in moderate to severe cases of allergic conjunctivitis with immfast check J1 in the spring. *Cornea*, Post author corrections, 2010.
- JEDRZEJCZAK-CZECHOWICZ M, LEWANDOWSKA-POLAK A, JARZEBSKA M *et al.* Mast cell and eosinophil activation during early phase of grass pollen-induced ocular allergic reaction. *Allergy Asthma Proc*, 2011; 32: 43-48.
- LAMBIASE A, MICERA A, SACCHETTI M *et al.* Toll-like receptors in ocular surface diseases: overview and new findings. *Clin Sci (Lond)*, 2011; 120: 441-450.
- REDFERN RL, McDERMOTT AM *et al.* Toll-like receptors in ocular surface disease. *Exp Eye Res*, 2010; 90: 679-687.
- SACCHETTI M, MICERA A, LAMBIASE A *et al.* Tear levels of neuropeptides increase after specific allergen challenge in allergic conjunctivitis. *Mol Vis*, 2011; 17: 47-52.
- REYES NJ, MAYHEW E, CHEN PW *et al.* gdT Cells are Required for Maximal Expression of Allergic Conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011.
- MIYAZAKI D, ISHIDA W, TOMINAGA T *et al.* Aggravation of conjunctival early-phase reaction by Staphylococcus enterotoxin B via augmentation of IgE production. *Jpn J Ophthalmol*, 2010; 54: 476-480.
- LI K, LIU X, CHEN Z *et al.* Quantification of tear proteins and sPLA2-IIa alteration in patients with allergic conjunctivitis. *Mol Vis*, 2010; 16: 2 084-2 091.
- OHTOMO K, EBIHARA N, MATSUDA A *et al.* Role of TGF- β in tissue eosinophilia associated with vernal keratoconjunctivitis. *Exp Eye Res*, 2010; 91: 748-754.
- PONG JC, CHU CY, CHU KO *et al.* Identification of hemopexin in tear film. *Anal Biochem*, 2010; 404: 82-85.
- BIRCH EE, KHOURY JC, BERTH CL *et al.* The impact of early nutrition on incidence of allergic manifestations and common respiratory illnesses in children. *J Pediatr*, 2010; 156: 902-906.
- ARITA R, ITOH K, MAEDA S *et al.* Meibomian gland duct distortion in patients with perennial allergic conjunctivitis. *Cornea*, 2010; 29: 858-860.
- BAECK M, DE POTTER P, GOOSSENS A *et al.* Allergic Contact Dermatitis Following Ocular Use of Corticosteroids. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2011.
- CHANG YT, LI YF, MUO CH *et al.* Correlation of Tourette Syndrome and Allergic Disease: Nationwide Population-Based Case-Control Study. *J Dev Behav Pediatr*, 2011.
- DARAMOLA OO, AYOOLA OO, OGUNBIYI AO *et al.* The comparison of intelligence quotients of atopic and nonatopic children in ibadan, Nigeria. *Indian J Dermatol*, 2010; 55: 221-224.
- SINGH K, AXELROD S, BIELORY L *et al.* The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 126: 778-783.
- CHELMINSKA M, NIEDOSZYTKO M, JASSE E *et al.* Clinical value of conjunctival allergen challenge in diagnosing allergic conjunctivitis related to latex. *Int Arch Allergy Immunol*, 2011; 154: 149-154.
- MAHDY RA, NADA WM, SHAHIEN EA *et al.* Hyposensitization in the treatment of resistant cases of vernal keratoconjunctivitis. *Cutan Ocul Toxicol*, 2010; 29: 198-202.
- HIRAKAWA N, YANOSHITA R, YOSHII M *et al.* Relation between cooling sheet effect and tear histamine concentration in allergic conjunctivitis. *Yakugaku Zasshi*, 2010; 130: 971-975.
- PALMARES J, DELGADO L, CIDADE M *et al.* Allergic conjunctivitis: a national cross-sectional study of clinical characteristics and quality of life. *Eur J Ophthalmol*, 2010; 20: 257-264.
- VENTURA MT, D'AMATO A, GIANNINI M *et al.* Incidence of allergic diseases in an elderly population. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2010; 32: 165-170.
- HONG J, BIELORY B, ROSENBERG JL *et al.* Efficacy of intranasal corticosteroids for the ocular symptoms of allergic rhinitis: A systematic review. *Allergy Asthma Proc*, 2011; 32: 22-35.
- SHIMURA M, YASUDA K, MIYAZAWA A *et al.* Pre-seasonal Treatment With Topical Olopatadine Suppresses the Clinical Symptoms of Seasonal Allergic Conjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 2011.
- TORKILDSEN G, SHEDDEN A *et al.* The safety and efficacy of alcaftadine 0.25 % ophthalmic solution for the prevention of itching associated with allergic conjunctivitis. *Curr Med Res Opin*, 2011.
- CORTELLINI G, SPADOLINI I, PATELLA V *et al.* Sublingual immunotherapy for Alternaria-induced allergic rhinitis: a randomized placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010; 105: 382-386.
- SKONER D, GENTILE D, BUSH R *et al.* Sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis caused by ragweed pollen. *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 125: 660-666.
- PUCCI N, CAPUTO R, MORI F *et al.* Long-term safety and efficacy of topical cyclosporine in 156 children with vernal keratoconjunctivitis. *Jpn J Ophthalmol*, 2010; 54: 476-480.
- TESSE R, SPADAVECCHIA L, FANELLI P *et al.* Treatment of severe vernal keratoconjunctivitis with 1 % topical cyclosporine in an Italian cohort of 197 children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010; 21: 330-335.
- CORNISH KS, GREGORY ME, RAMAESH K *et al.* Systemic cyclosporin A in severe atopic keratoconjunctivitis. *Eur J Ophthalmol*, 2010; 20: 844-851.
- OHASHI Y, EBIHARA N, FUJISHIMA H *et al.* A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1 % in severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2010; 26: 165-174.

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

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Pathologies cornéennes : quoi de neuf ?



→ P. FOURNIE

Centre de référence national du
kératocône, CHU Purpan, TOULOUSE.

Deux avancées chirurgicales cornéennes qui ont marqué la dernière décennie méritent une attention particulière en raison de leur actualité récente. Les greffes de cornée endothéliales d'abord, par rapport à la multiplication des abréviations des noms des techniques qui rend difficile sa visibilité pour le profane ; et le *crosslinking* du collagène cornéen dans le kératocône ensuite, qui cherche à se démarquer de son protocole de référence.

La greffe de cornée endothéliale

La greffe de cornée endothéliale est devenue, sur la dernière décennie, le traitement de référence des décompensations endothélio-descémétiques.

Aucune technique ne s'est en revanche démarquée. Bien que la procédure ait fait la preuve de son efficacité en termes de résultats visuels, elle évolue dans le but de faciliter la chirurgie et d'améliorer son efficacité et sa sécurité.

Par rapport à la greffe transfixiante, la greffe endothéliale permet une récupération visuelle plus rapide, avec un astigmatisme chirurgicalement induit minime et le maintien d'une meilleure intégrité du globe. Les doutes initiaux sur la perte cellulaire endothéliale, et donc sur la survie du greffon à long terme, ont été partiellement levés.

Price *et al.* [1] ont comparé le taux de survie à 5 ans de 136 yeux opérés de DSAEK (*Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty*) entre 2003 et 2005 à près de 4 000 yeux opérés de greffe transfixiante entre 1982 et 1996 dans le même centre. Les indications dans le groupe DSAEK étaient dans 89 % des cas une dystrophie de Fuchs et, dans 11 % des cas, une décompensation endothéliale de l'aphaque ou du pseudophaque. Le taux de survie était de

96 % dans le groupe DSAEK contre 95 % dans le groupe greffe transfixiante dans la dystrophie de Fuchs. Ce taux était de 72 % dans le groupe DSAEK contre 90 % après décompensation endothéliale de l'aphaque ou du pseudophaque.

La différence peut s'expliquer par le nombre de patients ayant bénéficié d'une chirurgie de glaucome (trabéculéctomie ou valve) : 33 % dans le groupe DSAEK contre 3 % seulement dans le groupe greffe transfixiante. Le taux de survie à 5 ans était ainsi de 95 % dans le groupe DSAEK après exclusion des patients opérés de glaucome. Dans ce sous-groupe, le taux de survie à 5 ans n'était plus que de 36 %. Cette observation souligne l'importance de ne pas "banaliser" la greffe endothéliale malgré des suites opératoires considérablement allégées.

Les causes classiques d'échec de greffe persistent après greffe endothéliale, incluant le glaucome et la chirurgie filtrante. Certaines complications possiblement sous-estimées, comme le rejet de greffe, sont également observées et incitent à ne pas raccourcir la durée de

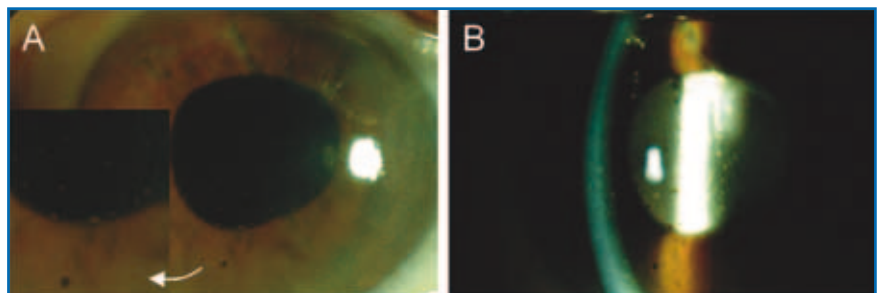


FIG. 1 : Dans cet exemple de rejet après DSAEK, les précipités rétrocornéens apparaissent pigmentés et diffus à l'ensemble du greffon en illumination diffuse (A) et en fente (B). La cornée apparaît peu œdémateuse, sans ligne de rejet (B). La symptomatologie et la présentation du rejet après DSAEK peuvent considérablement différer du tableau classique observé après greffe transfixiante.

PATHOLOGIES CORNÉENNES

la corticothérapie postopératoire. Jordan *et al.* [2] rapportent ainsi un taux de 9 % de rejet sur une série de 598 DSAEK. 35 % des rejets étaient asymptomatiques, de découverte fortuite. Le principal signe d'examen était la présence de précipités rétro-cornéens (69 % des cas) suivi d'un œdème cornéen dans 11 % des cas. Aucun des 54 cas de rejet ne présentait de ligne endothéliale de Khodadoust (*fig. 1*).

1. Minimiser le traumatisme endothélial du donneur

Tout traumatisme endothélial pouvant diminuer la durée de vie du greffon, de nombreuses stratégies "d'épargne endothéliale" ont été et sont encore explorées.

La compression du greffon dans une incision de petite taille semble être un facteur admis de perte cellulaire. Ainsi, l'insertion d'un greffon cornéen par pliage à l'aide d'une pince à travers une incision de 3,2 mm entraîne une perte cellulaire de l'ordre de 40 % contre 27 % après insertion par la même technique à travers une incision de 5 mm [3]. A l'inverse de la chirurgie de la cataracte, l'évolution immédiate de la taille de l'incision de la DSAEK n'est peut-être pas encore à la miniaturisation.

Différentes stratégies d'insertion du greffon en chambre antérieure peuvent faciliter la technique, mais nécessitent un suivi plus long pour déterminer leur rôle exact sur la perte cellulaire endothéliale. La diminution de la perte endothéliale par l'absence de compression dans l'incision peut en effet dans certaines techniques être contrebalancée par la manipulation du greffon ou par son passage dans un tube ou tunnel selon le dispositif ou l'injecteur utilisé.

2. DMEK (Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty)

Malgré les avantages de la DSAEK par rapport à la greffe transfixiante, le

nombre de patients atteignant, après DSAEK, une acuité visuelle de 8/10° ou plus reste limité. La DMEK, introduite par Gerrit Melles en 2006, permet de ne greffer que la membrane de Descemet et l'endothélium du donneur. L'absence de transplantation stromale permettrait une meilleure acuité visuelle.

Melles a rapporté lors du XXVIII congrès de l'ESCRS ses résultats sur une série de 158 yeux avec un suivi allant jusqu'à 3 ans. Si la densité cellulaire endothéliale était identique à celle rapportée après DSAEK, la récupération visuelle était plus rapide et la réhabilitation visuelle plus complète. L'acuité visuelle était supérieure à 5/10° dans 82 % des cas à 1 mois et supérieure à 8/10° dans 76 % des cas à 6 mois avec 15 % des patients atteignant 12/10°.

La courbe d'apprentissage est par contre plus longue avec une perte d'environ 5 % des greffons lors de la préparation du tissu endothélio-descémétique à greffer. Le taux de décollement complet postopératoire précoce du greffon était également plus élevé (17,8 %) pendant la phase d'apprentissage, puis était inférieur à 5 % après les 35 premiers cas. Même en l'absence de décollement complet du greffon, le taux de décollements partiels du greffon nécessitant une réinjection d'air le lendemain de l'intervention est important. L'échec primaire de greffe était également de 6,7 % au début, puis nul après la phase d'apprentissage. La difficulté de la technique vient de la manipulation du greffon qui s'enroule sur lui-même, endothélium vers l'extérieur.

3. Ultrathin DSAEK

Pour pallier les inconvénients de la DMEK tout en conservant la facilité technique de la DSAEK, une stratégie de découpes automatisées multiples du greffon est en cours d'évaluation. Après une première découpe à 300 ou 350 microns d'épaisseur, une deuxième découpe est ensuite réalisée à 50, 90, ou

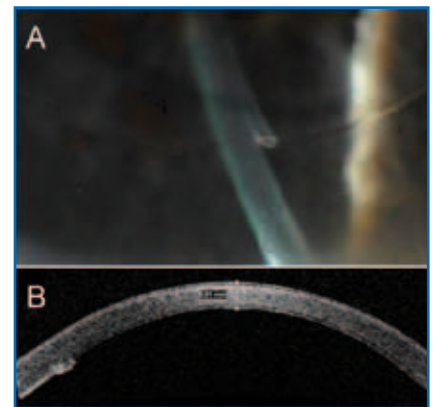


FIG. 2 : L'ultrathin DSAEK permet de diminuer l'épaisseur du greffon dont on voit ici la périphérie accolée à la face postérieure de la cornée du receveur (A) avec une épaisseur centrale fine objectivée sur l'OCT (B).

130 microns selon l'épaisseur cornéenne résiduelle.

Le but est d'obtenir un greffon "ultrafin" (*fig. 2*) plus facile à manipuler qu'un greffon de DMEK, en espérant se rapprocher des résultats optiques de la DMEK. La présence inévitable d'une lamelle stromale sur le greffon, même "ultrafine", soulève la question de l'interface donneur-receveur qui se rapproche davantage de celle d'une DSAEK que de celle d'une DMEK où le stroma est absent sur le greffon. Les bénéfices optiques de la découpe fine restent à confirmer.

4. Le futur de la greffe endothéliale

Les résultats comparatifs entre les différentes techniques sont attendus. Le remodelage cicatriciel progressif de l'interface stromale dans la DSAEK entraîne également une amélioration progressive de l'acuité visuelle plusieurs mois, voire années, après la greffe, comme on peut l'observer après une greffe lamellaire antérieure. La comparaison entre ces différentes techniques, DSAEK, DMEK, ultrathin DSAEK, nécessite de prendre en compte la technique chirurgicale, la sécurité endothéliale et les résultats fonctionnels à court, moyen, mais aussi long terme.

Le laser femtoseconde donne pour l'instant des résultats inférieurs à ceux des autres techniques malgré le report de résultats prometteurs notamment par des découpes par voie endothéliale, rapportées par Georges Baïkoff. En effet, la découpe laser du stroma postérieur par voie épithéliale donne une surface plus irrégulière qu'après découpe mécanique au microkératome. Les avancées technologiques dans ce domaine pourraient prochainement élargir leur utilisation dans cette indication.

Crosslinking du collagène cornéen dans le kératocône

Le *crosslinking* du collagène cornéen photo-induit rigidifie la cornée par la formation de liaisons covalentes entre les molécules de collagène par l'interaction de riboflavine et d'UVA. Son efficacité pour stabiliser le kératocône semble confirmée par les études randomisées avec un groupe contrôle. Si la technique de référence nécessite une désépithélialisation cornéenne pour permettre la diffusion de la riboflavine dans le stroma cornéen, des alternatives qui conserveraient l'épithélium sont en cours d'évaluation [4]. Les bénéfices seraient d'éviter l'inconfort ou la douleur postopératoire, d'éviter ou de limiter le "voile cicatriciel" postopératoire ainsi que les risques infectieux ou d'infiltrats stromaux aseptiques qui ont été rapportés.

La riboflavine étant une macromolécule, l'efficacité de l'adjonction à son excipient d'agents facilitant le franchissement de la barrière épithéliale "en relâchant" les jonctions intercellulaires épithéliales reste à démontrer (fig. 3).

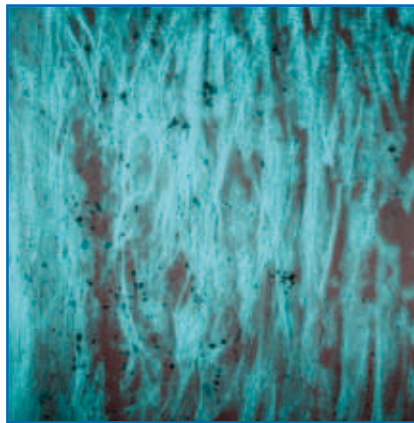


FIG. 3 : Fluorescence cornéenne de la riboflavine (microscopie biphotonique) après instillation. La diffusion de la riboflavine dans le stroma cornéen est capitale pour l'efficacité de la procédure puisque l'interaction riboflavine-UVA est à l'origine de la libération de radicaux libres oxygénés qui génèrent le *crosslinking*. Elle est également capitale pour la sécurité de la procédure puisque la riboflavine joue un rôle de barrière pour les UVA et donc de protection des tissus intra-oculaires. La pénétration des formes transépithéliales de riboflavine nécessite donc d'être étudiée et comparée à la pénétration de la riboflavine après désépithélialisation.

Des études expérimentales de diffusion de cette riboflavine transépithéliale sont en cours.

Le *crosslinking* s'associe de plus en plus à d'autres procédures qui visent non pas à stabiliser la maladie mais à améliorer l'acuité visuelle. En cas d'échec ou d'intolérance aux lentilles de contact, le *crosslinking* peut s'associer dans le même temps opératoire ou de manière séquentielle à l'implantation d'anneaux intra-cornéens ou, dans certaines indications, à une implantation phaque, à une photoablation Excimer personnalisée, ou récemment à une technique de contraction du collagène, le keraflex. Cette technique associe une contraction

du collagène cornéen au *crosslinking* dont le but est de stabiliser la déformation cornéenne ainsi obtenue, dans l'espoir de maintenir l'effet et de limiter la réversibilité jusqu'à présent observée avec ces techniques. L'efficacité de ces procédures dans le kératocône nécessite davantage d'investigations.

Conclusion

Greffes de cornée endothéliales et *crosslinking* du collagène cornéen sont deux avancées majeures dans la prise en charge respectivement des décompensations endothéliales cornéennes et du kératocône. Les deux procédures, même si elles font déjà partie intégrante de la stratégie thérapeutique de ces pathologies, voient leur technique chirurgicale évoluer pour améliorer leur efficacité et leur sécurité.

Bibliographie

1. PRICE MO, FAIRCHILD KM, PRICE DA *et al.* Descemet's stripping endothelial keratoplasty five-year graft survival and endothelial cell loss. *Ophthalmology*, 2010. [Epub ahead of print]
2. JORDAN CS, PRICE MO, TRESPALACIOS R *et al.* Graft rejection episodes after Descemet stripping with endothelial keratoplasty: part one: clinical signs and symptoms. *Br J Ophthalmol*, 2009; 93: 387-390.
3. PRICE MO, BIDROS M, GOROVYOV M *et al.* Effect of incision width on graft survival and endothelial cell loss after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea*, 2010; 29: 523-527.
4. LECCISOTTI A, ISLAM T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg*, 2010; 26: 942-948.

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

INTERVIEW

Cataracte

Coordination : T. Amzallag

Incidence de l'opacification capsulaire postérieure selon l'implant



→ **C. BOUREAU**
Cabinet d'Ophtalmologie,
PARIS.

Réalités Ophtalmologiques : Les LIO sont-elles pour vous équivalentes pour la limitation de l'OCP ?

C. BOUREAU : L'OCP reste la complication la plus fréquente dans la chirurgie de la cataracte. L'implant intraoculaire, par l'amélioration de son dessin et la qualité de son matériau, a permis de retarder l'apparition de la cataracte secondaire [1]. Mais nous savons tous que les implants proposés sur le marché ne sont pas équivalents quant à la prévention de l'OCP [2]. Malgré tous les efforts fournis par les laboratoires, ce problème reste encore une des préoccupations majeures sur le plan économique, compte tenu du nombre toujours croissant de cataractes opérées.

Réalités Ophtalmologiques : Quelle est votre expérience personnelle concernant LIO et OCP au cours des 20 dernières années ?

C. BOUREAU : Il y a 20 ans, l'opacification capsulaire n'était pas notre préoccupation. Il nous fallait un implant bien toléré que l'on pouvait insérer en chambre postérieure. Nous avions à notre disposition des implants durs en PMMA qui nécessitaient une grande incision avec son cortège de risques, d'inflammation postopératoire et de retard à la cicatrisation. Mais nous avions déjà la notion que l'implant, de par sa présence, retardait l'opacification capsulaire. Par exemple, nous savions que d'implanter un implant, même de puissance neutre, sans intérêt réfractif, au cours de l'extraction d'un cristallin chez un myope fort, était indispensable si on voulait éviter une cataracte secondaire très précoce. Les implants mis à notre disposition étaient des implants 3 pièces qui pouvaient être placés indifféremment dans le sac ou le sulcus.

L'apparition de l'implant souple nous a appris l'importance du site d'implantation. Une implantation intrasaculaire était hautement recommandée par rapport à une implantation dans le sulcus. Enfin, nous avons pris conscience de l'importance des bords carrés au niveau de l'optique grâce aux implants hydrophobes du laboratoire Alcon. C'est la théorie du sandwich de Linolla qui permet d'expliquer le retard à l'OCP grâce aux bords carrés et à l'implantation dans le sac capsulaire [3].

Réalités Ophtalmologiques : Quelles sont les méthodes les plus fiables pour l'évaluation de l'OCP ?

C. BOUREAU : Il existe de nombreuses méthodes pour évaluer l'OCP. Mais, en

pratique, c'est encore les études rétrospectives comparatives sur le taux de laser Nd:YAG qui reste la méthode la plus simple et la plus proche des réalités cliniques. Cette méthode n'est pas dénuée de critique. Ce sont le plus souvent des études rétrospectives qui doivent être conduites sur plusieurs années avec de nombreuses variables, telles que l'appréciation du moment du laser suivant les intervenants, les critères retenus pour décider de tel laser...

Réalités Ophtalmologiques : Pour vous, le matériau est-il plus important que le dessin pour prévenir l'OCP ?

C. BOUREAU : Le dessin est indissociable du matériau. La présence de bords carrés est indispensable sur la face postérieure de l'implant, y compris au niveau des haptiques et de la jonction optique-haptique. C'est probablement l'élément incontournable pour éviter une cataracte secondaire précoce. Actuellement, les laboratoires proposent des implants à bords carrés, mais ils sont loin d'être équivalents.

Mais bien d'autres facteurs rentrent en jeu. Au niveau du dessin, d'autres éléments moins essentiels interviennent : le mode d'insertion des haptiques et la jonction optique-haptique, l'angulation des haptiques pour un meilleur appui de l'optique sur la capsule postérieure, la forme et la rigidité de ces haptiques qui ne doivent pas engendrer de plis capsulaires qui font le lit de la prolifération cellulaire.

D'autres éléments liés à la technique chirurgicale doivent être signalés tels

INTERVIEW Cataracte

que l'implantation dans le sac cristallinien avec un capsulorhexis recouvrant le bord de l'optique sur 360° et l'absence de polissage de la capsule antérieure. Il faut donc des implants adaptés au sac cristallinien sans plis capsulaires.

Le matériau joue aussi un rôle prépondérant. Par exemple, les acryliques hydrophiles ont des bords carrés moins accentués que les acryliques hydrophobes. Quant aux acryliques hydrophobes, ils ne sont pas tous équivalents pour retarder l'OCP. Les implants en silicone ont aussi un grand pouvoir à retarder l'OCP. La formation de collagène permet de créer une forte adhérence entre les deux capsules et dépend du matériau de l'im-

plant (4), la fusion de ces deux capsules peut prendre différentes formes avec plus ou moins d'efficacité contre l'OCP.

En conclusion, la rapidité de fusion des capsules antérieure et postérieure en postopératoire est un point majeur dans le retard de la cataracte secondaire. Cette rapidité dépend des bords carrés (c'est le dessin) et de l'adhérence implant-capsule (c'est le matériau).

Bibliographie

1. AWASTHI N, GUO S, WAGNER BJ. Posterior capsular opacification: a problem reduced but not yet eradicated. *Arch Ophthalmol*, 2009; 127 : 555-562.
2. BOUREAU C, LAFUMA A, JEANBAT V. Incidence of Nd:YAG laser capsulotomies after cata-

ract surgery: comparison of 3 square-edged lenses of different composition. *Can J Ophthalmol*, 2009; 44 : 165-170.

3. LINNOLA RJ. Sandwich theory: bioactivity-based explanation for posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg*, 1997; 23 : 1539-1542.
4. LINNOLA RJ, WERNER L, PANDEY SK *et al*. Adhesion of fibronectin, vitronectin, laminin and collagen type IV to intraocular lens materials in pseudophakic human autopsy eyes; Part 1: Histological sections. *J Cataract Refract Surg*, 2000 ; 26 : 1792-1806.

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

REVUES GÉNÉRALES

Glaucome

Glaucomes : quels champs visuels ?

RÉSUMÉ : Le test de seuil 24.2 en périmétrie automatisée standard (PAS) est l'examen le plus largement utilisé pour estimer le retentissement périmétrique de la neuropathie optique glaucomateuse. Or il existe d'autres techniques d'analyse du champ visuel, différentes par leur stimulus ("bleu-jaune", Matrix, Flicker) ou leur stratégies (dépistage, seuil), et plus adaptées dans certaines situations cliniques. Les appareils Humphrey et Octopus sont les plus répandus, et proposent une gamme complète de tests.

L'examen périmétrique a pour objectifs d'identifier le déficit, d'évaluer le degré de gravité et de suivre l'évolution. Le choix dépendra de plusieurs paramètres : glaucome déjà suivi ou non, stade évolutif, facteurs liés au patient comme l'âge ou les pathologies associées.



→ F. MAY, J.M. GIRAUD,
J.R. FENOLLAND,
D. SENDON, A. ROVINGA
ABAYI, J.P. RENARD
Hôpital du Val-de-Grâce,
PARIS.

Le test de seuil 24.2 est l'examen de périmétrie le plus largement utilisé pour estimer le retentissement fonctionnel de la neuropathie optique glaucomateuse. Or il existe d'autres techniques d'analyse du champ visuel, différentes par leur stimulus ou leur stratégies, et plus adaptées dans certaines situations cliniques, la périmétrie bleu-jaune, par exemple, pour les déficits précoces, ou encore le test 10.2 pour étudier un déficit menaçant le point de fixation. Le choix dépendra de plusieurs paramètres : glaucome déjà suivi ou non, stade évolutif, facteurs liés au patient comme l'âge ou les pathologies associées.

Un large choix de tests périmétriques

Parmi les appareils proposés dans le commerce, le Humphrey Field Analyzer et l'Octopus sont les plus diffusés en Europe et les plus utilisés dans le glaucome.

1. La périmétrie statique automatisée blanc-blanc

La périmétrie statique automatisée utilise un stimulus blanc sur fond blanc,

et reste la technique de base pour le diagnostic et le suivi du glaucome [1].

• Les tests de dépistage

Humphrey : Armaly central, Champ complet, Armaly, Central 76 points
Octopus : Programme 07, Programme Short Test.

Les tests de dépistage sont plus rapides, 5 à 7 min, mais peu précis. En effet, ils détectent les déficits de plus de 6 dB. Ils utilisent des stratégies supra-limaires "2 zones" (vu/non vu) ou "3 zones" (normal/scotome relatif/scotome absolu). Ils ne sont donc pas adaptés pour la détection des déficits précoces. Ce sont des tests à réserver aux patients peu coopérants ou rapidement fatigables.

Intermédiaires avec les tests de seuil, certains tests de dépistage mesurent le seuil de sensibilité des points "malvus" : stratégie "quantification des déficits" pour Humphrey et "stratégie rapide de seuil" pour le programme ST d'Octopus.

Dépourvus d'indices globaux, ces tests ne permettent ni la quantification des déficits, ni l'analyse statistique, et ils sont inadaptés à l'analyse du suivi.

REVUES GÉNÉRALES

Glaucome

● La périmétrie automatisée standard (PAS)

Le terme de PAS s'applique à toute périmétrie statique automatisée mesurant les seuils de sensibilité lumineuse différentielle du champ visuel central avec un stimulus de taille III (0,43°) blanc sur fond blanc.

Humphrey: 24-2 (54 points)
et 30-2 (76 points)

Octopus: G1X (59 points)
et G2 (73 points)

Ces tests de seuil demeurent les examens de référence pour la détection et le suivi des déficits glaucomateux: scotomes para-centraux, ressaut nasal,

scotomes arciformes dans l'aire de Bjerrum.

L'automatisation réduit la subjectivité de l'examen et offre la possibilité de mesurer les seuils point par point, de quantifier les déficits, de comparer les résultats par rapport à une population normale du même âge et d'établir des cartes de probabilité.

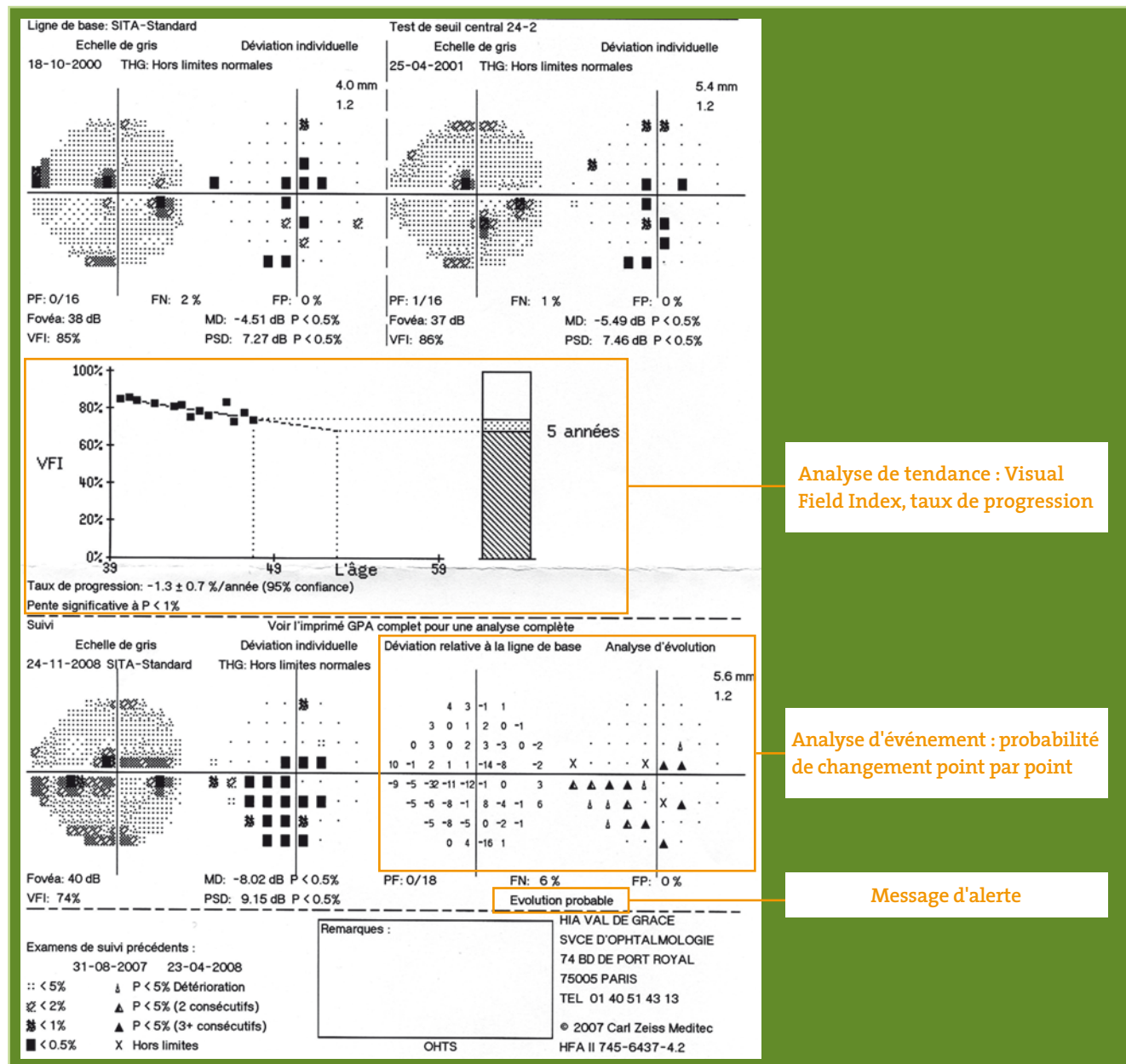


FIG. 1: Glaucoma progression analysis GPA, Humphrey Zeiss.

Les algorithmes SITA standard (Humphrey) et Stratégie Dynamique (Octopus) offrent le meilleur compromis entre précision et durée d'examen. Les stratégies SITA *fast* et TOP (*tendency-oriented perimetry*) sont trop rapides et moins fiables.

Les indices globaux donnent un aperçu de la sensibilité moyenne (MD *mean deviation*)

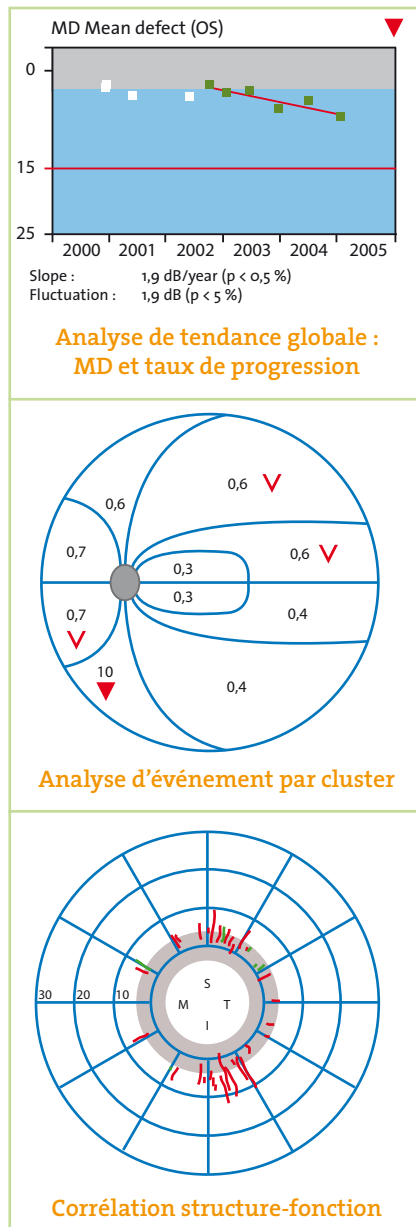


FIG. 2 : Eyesuite Octopus, Haag-Streit.

et une estimation de la profondeur des scotomes (CPSD *corrected pattern standard deviation* et CLV *corrected loss variance*). L'interprétation est facilitée par les cartes de déviation totale et individuelle, départageant les déficits diffus et les déficits localisés. La courbe de Bebié (Octopus) relie la valeur des seuils mesurés, allant du point le plus performant au moins sensible; elle met en évidence l'existence de déficits diffus ou localisés.

Les appareils Humphrey proposent le test GHT, *Glaucoma Hemifield Test*, aide statistique utile pour le diagnostic des déficits isolés débutants. Depuis peu, ils calculent un index de champ visuel, le VFI, prenant en compte la sensibilité de l'ensemble des points tout en étant pondéré par la densité des cellules ganglionnaires, plus élevée près de la fovéa. Il refléterait la capacité globale résiduelle de la sensibilité, exprimée en pourcentage par rapport à un champ visuel normal dans la même tranche d'âge [2].

L'intérêt de la PAS réside dans le suivi de l'évolution du glaucome en proposant des analyses de tendance et d'événement.

Les appareils Humphrey proposent une analyse de tendance, en réalisant le suivi dans le temps des indices MD, PSD et CPSD des examens successifs, et en calculant leurs taux de progression.

Le programme *Guided Progression Analysis* (GPA) disponible sur les appareils Humphrey réalise une analyse de tendance basée sur l'évolution de l'index VFI d'examens successifs (au moins 6, sur au moins 2 ans), calculant un taux de progression annuel par régression linéaire, et établissant une courbe de progression du VFI (fig. 1). Le GPA fournit également une analyse d'événement estimant la significativité des changements entre tests successifs (<http://www.meditec.zeiss.com/>).

Le logiciel EyeSuite équipant les appareils Octopus propose également une

analyse de tendance par le calcul du taux de progression du MD, du CLV, du DD *Diffuse Defect* et du ARA *Abnormal Response Area*. Très élaboré, il fournit également une analyse par clusters ou par secteurs du champ visuel calculant des taux de progression et des probabilités de changement (fig. 2) (<http://www.haag-streit.com/>).

2. Périmétries statiques automatisées utilisant d'autres types de stimulus

● La périmétrie bleu-jaune (PBJ)

Périmétrie statique automatisée mesurant les seuils de sensibilité dans le champ visuel central en utilisant un stimulus de taille V (1,7°), bleu sur fond jaune, stimulant les cônes S uniquement. Elle teste préférentiellement la voie fonctionnelle konio-cellulaire, précocement atteinte dans le glaucome. Les stratégies sont semblables à celles de la PAS : SITA standard, stratégie dynamique. La PBJ est plus longue que la PAS, plus difficile et nécessite une courbe d'apprentissage. Sensible à la transparence des milieux, elle est mise en défaut en cas de cataracte. Son avantage principal serait de détecter des déficits précoces 5 ans avant la PAS.

● La périmétrie par doublage de fréquence (FDT)

Il s'agit également d'une périmétrie statique automatisée, mais utilisant un double stimulus à contraste spatial et temporel, testant la sous-population My des cellules ganglionnaires qui interviennent dans la voie fonctionnelle magno-cellulaire, également précocement atteinte dans la neuropathie optique glaucomateuse. La première génération de FDT (*Frequency Doubling Technology*) était assez sensible et spécifique, mais peu précise sur la topographie des déficits.

La 2^e génération, représentée par le **Matrix**, présente des fonctionnalités semblables à celles de la PAS : stratégie ZEST comparable à la stratégie

REVUES GÉNÉRALES

Glaucome

SITA, indices globaux, cartes de déviation totale et individuelle (**fig. 3**). Les stimulus sont des plages carrées de 5° de côté, contiguës, couvrant le champ visuel central. Les tests de dépistage sont brefs, 1 min. Les tests de seuils 24-2 et 30-2 sont également rapides, 5 min, et ressentis comme plus ludiques et moins pénibles que ceux de la PAS.

Le Matrix ne présente pas les inconvénients relatifs à l'apprentissage et aux troubles des milieux. Suffisamment sensible pour la détection des déficits précoces, il se révèle utile dans les hypertonies et les glaucomes débutants [3, 4]. En revanche, il est moins employé dans les glaucomes avancés, et les appareils actuels ne sont pas équipés de logiciel d'analyse de l'évolution.

● La périmétrie Flicker

Périmétrie statique automatisée testant la sensibilité au clignotement. La fréquence du clignotement est augmentée progressivement jusqu'à ce que le stimulus soit perçu continu, c'est la fréquence critique de fusion (CFF). Equipant les appareils Octopus, la périmétrie Flicker serait très peu influencée par les troubles des milieux et se montrerait plus sensible que la PAS pour la détection des déficits précoces.

3. La périmétrie cinétique à 2 variables de Goldmann

La périmétrie de Goldmann demeure indispensable pour éliminer une atteinte neurologique des voies optiques.

Chez des patients répondant mal, avec de nombreux faux-positifs ou faux-négatifs, ou présentant des difficultés au maintien de la fixation, ou en cas de glaucome très avancé agonique, elle reste un recours très utile.

La périmétrie cinétique de Goldmann reste plus précise que les tests de périmétrie statique "Champ complet" Humphrey ou "Programme 07" Octopus.

■ Pour quels glaucomes ?

Le choix dépend des circonstances de la prescription du test et du stade de gravité du glaucome ; il devra également s'adapter aux cas particuliers liés

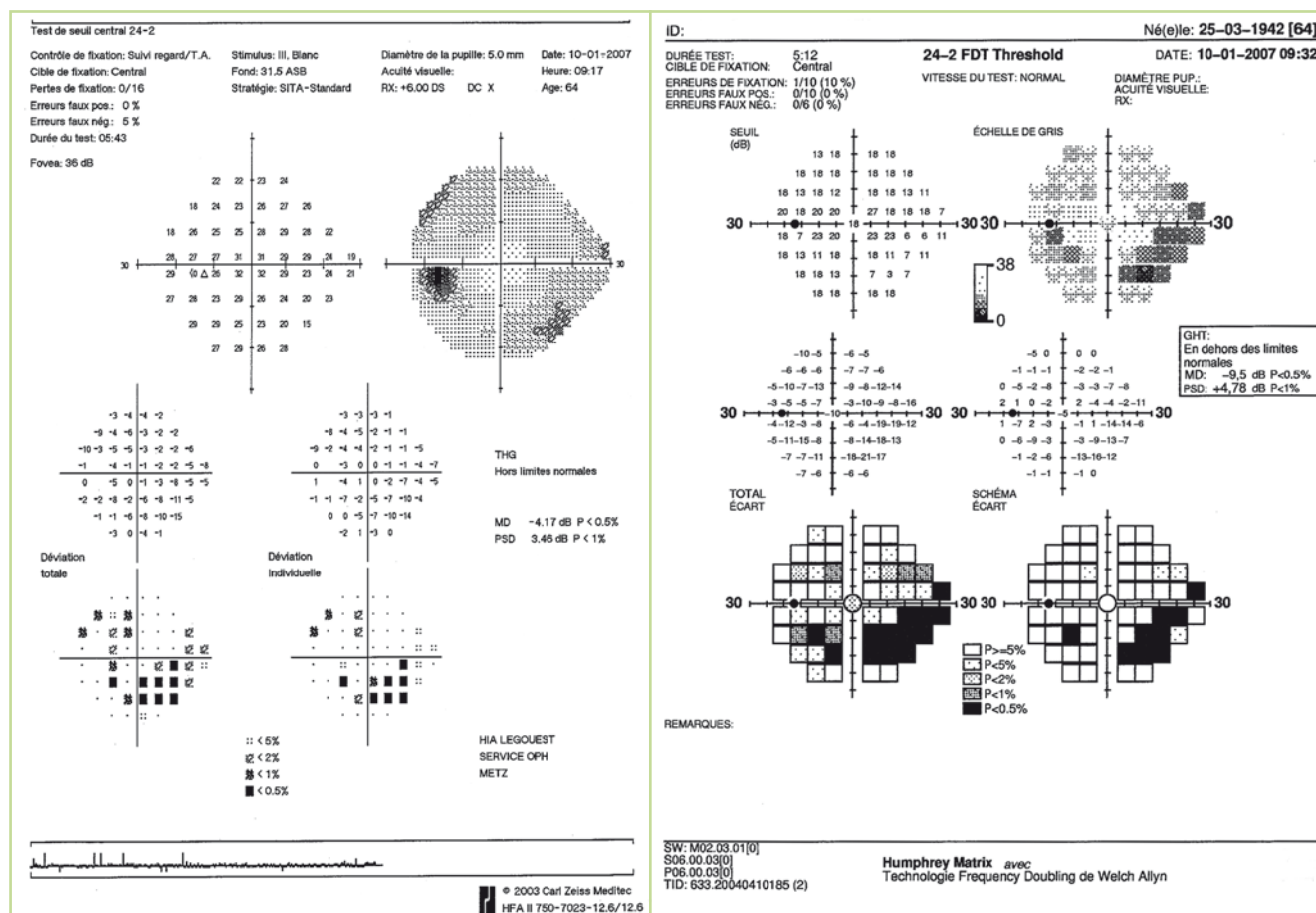


FIG. 3 : Bonne correspondance entre SITA standard et Matrix.

au degré de coopération du patient ou aux affections associées.

La périmétrie répond à un triple objectif :

- identifier les déficits glaucomateux,
- évaluer le degré de gravité,
- analyser l'évolution du glaucome.

1. Identifier les déficits

Dans le cadre d'un dépistage du tout-venant, la technologie en doublage de fréquence convient tout à fait : le test de dépistage Matrix est rapide (1 min) et suffisamment sensible pour détecter les déficits précoces. De plus, sa réalisation est simple et ne nécessite pas d'opérateur expérimenté. La présence de déficit conduira à la réalisation d'un test de seuil.

Chez un patient sans anomalie clinique oculaire apparente, mais présentant des facteurs de risques isolés tels que l'âge, la mélanodermie, la myopie, un antécédent familial, un mauvais terrain cardiovasculaire ou des antécédents migraineux, il semble au premier abord suffisant de faire un test de dépistage rapide. En fait, même pour ces patients avec facteurs de risques isolés, il est préférable d'effectuer un test de seuil. En effet, celui-ci aurait l'avantage d'être plus fiable et de constituer un examen de référence. Dans ces cas-là, un test de seuil Matrix convient parfaitement, car plus rapide et plus apte à détecter des déficits précoces.

En revanche, un patient présentant d'emblée des facteurs de risques oculaires tels qu'une hypertension, une cornée fine ou une modification papillaire, nécessite d'emblée un test de seuil 24.2 ou 30.2 en périmétrie standard blanc-blanc.

Si l'est normal, des tests plus sensibles permettront de détecter des déficits précoces éventuels : PBJ chez le sujet jeune et Matrix chez le sujet plus âgé.

Si le test blanc-blanc présente des altérations, il est plus prudent, avant de

conclure, de refaire l'examen une fois, voire deux fois et de ne tenir compte que du 3^e examen, afin de réduire l'effet d'apprentissage et d'obtenir un relevé plus fiable.

Les critères minimaux d'anormalité ont été définis par Caprioli [5] pour la PAS blanc-blanc : au moins 3 points contigus de $p < 5\%$ et/ou 2 points contigus de $p < 1\%$. En ce qui concerne la PBJ, les critères minimaux proposés par Polo [6] sont : au moins 4 points contigus de $p < 5\%$ et/ou 3 points de $p < 1\%$. Le diagnostic doit aussi tenir compte des résultats du test GHT, et ne sera validé que si les déficits se confirment sur un deuxième examen.

Les résultats périmétriques seront confrontés avec les données cliniques ainsi qu'avec l'aspect de la papille et du fond d'œil. L'aspect binasal des déficits avec respect du méridien vertical conduira à la recherche d'une atteinte neurologique.

2. Evaluer le degré de gravité

L'évaluation de la gravité est d'abord **qualitative**, se basant d'une part sur l'étendue et la profondeur des déficits, et d'autre part sur la localisation et sa proximité par rapport au point de fixation. Une menace du point de fixation nécessite systématiquement le recours au test 10-2 ou au C-08, voire au test maculaire, afin de préciser le degré d'altération des points jouxtant le point de fixation. La valeur du seuil fovéal à cet égard est primordiale.

L'automatisation apporte à la périmétrie une analyse **quantitative** à la fois par la détermination des indices globaux, le MD en particulier, et par le calcul de probabilités d'anormalité par rapport à une base normative, permettant de catégoriser les déficits. La classification de Hodapp-Parish-Andersson [7] prend en compte des critères qualitatifs et quantitatifs, c'est la plus utilisée dans la littérature. Le récent index VFI, exprimé

en pourcentage, est présenté comme un indice "résumé".

3. Analyser l'évolution

Un patient présentant une hypertension oculaire et/ou des modifications de la papille et/ou d'autres facteurs de risques, sans déficit périmétrique au test blanc-blanc, est considéré comme patient suspect ou comme un glaucome pré-périmétrique. Ce type de patient nécessite une surveillance par des tests suffisamment sensibles pour détecter des déficits précoces, tels que la PBJ ou le Matrix [3, 4]. L'association de ces deux tests est intéressante quand elle est possible, car elle permet de "recruter" plus de patients à risque qui nécessiteront un suivi. La périodicité des examens, de 6 mois au début, peut être allongée à 12, voire à 18 mois en l'absence d'évolution.

Les déficits débutants discrets détectés par la PAS, tels que la marche nasale, les scotomes isolés ou les ébauches de déficits arciformes, sont généralement plus aisément individualisables en PBJ et plus étendus sur les relevés du Matrix [8, 9]. La PBJ présente en outre, à ce stade, l'avantage de mettre plus facilement en évidence les aggravations. L'association d'un Matrix ou d'une PBJ à la périmétrie blanc-blanc améliore la précision du suivi des glaucomes débutants discrets. La périodicité est de 1 à 2 tests par an.

A partir du stade de GAO périmétrique, la périmétrie blanc-blanc doit être privilégiée pour le suivi. L'argument essentiel réside dans l'existence d'outils statistiques d'analyse de la progression du déficit : les logiciels GPA (*Guided Progression Analysis*) pour les appareils Humphrey (**fig. 1**) et Eye Suite pour Octopus (**fig. 2**). Le terme anglais "progression" signifie en fait "aggravation" significative.

L'objectif est double : détecter une aggravation le plus tôt possible et en calculer la vitesse de progression. La validité de

REVUES GÉNÉRALES

Glaucome

POINTS FORTS

- ➞ Tenir compte du phénomène d'apprentissage : ne considérer que le 2^e, voire le 3^e examen.
- ➞ La périmétrie bleu-jaune et le FDT Matrix sont adaptés à la détection des déficits précoces.
- ➞ La périmétrie automatisée standard (PAS) est indispensable pour le suivi, car elle offre des outils statistiques d'analyse de la progression du glaucome.
- ➞ La fiabilité du test est incontournable et nécessaire, que ce soit en dépistage ou en suivi. Il faut savoir refaire le test.

l'analyse dépend intimement de la fiabilité des tests successifs : il est nécessaire d'utiliser le même test et d'écarter au moindre doute les examens peu fiables.

L'analyse d'événement du GPA compare 3 tests successifs par rapport à 1 test initial de référence et calcule en chaque point du champ visuel la probabilité qu'une différence de valeur entre tests dépasse une simple variabilité inter-test et soit une aggravation significative. Cette approche est adaptée au suivi point par point de l'aggravation dans les glaucomes avancés et, en particulier, pour le suivi précis d'un scotome proche du point de fixation. Ce type d'analyse est également fourni par les logiciels Peritrend et Eyesuite d'Octopus.

L'analyse de tendance suit l'évolution dans le temps des indices globaux : MD, CPSD, CLV... par rapport à un champ visuel de référence. La progression des déficits suit un mode linéaire dans près de 75 % des cas [10]. Les logiciels, en suivant une régression linéaire, calculent un taux de progression assorti d'une probabilité de significativité. La dernière version du GPA fournit les valeurs du VFI dans le temps, en calcule le taux de progression et laisse deviner l'évolution ultérieure du VFI, par extrapolation [2]. L'intérêt de l'analyse de tendance est d'une part de départager les évolutions lentes des progressions rapides, notam-

ment du sujet jeune, requérant un renforcement du traitement, et d'autre part de détecter des inflexions de la courbe devant conduire à une adaptation thérapeutique, l'objectif étant de traiter "au plus près".

La précision et la force statistique de cette analyse augmentent avec le nombre de tests. En moyenne 6 tests sont nécessaires pour un suivi de 2 ans. La fréquence des tests sera logiquement augmentée en période d'aggravation rapide, et raisonnablement diminuée en phase de stabilisation.

4. Cas particuliers

● *Glaucomes mal-voyants*

Le test 24-2 utilisant un stimulus de taille V peut se révéler utile en cas d'acuité visuelle basse par trouble des milieux ou début d'atteinte du point de fixation. Dans les glaucomes très avancés et agoniques, la périmétrie de Goldmann reste le dernier recours.

● *Chez l'enfant et l'adolescent*

Les appareils actuels de périmétrie ne disposent pas de base normative de sujet normaux de moins de 20 ans. L'analyse statistique sera mise en défaut et ne devra pas être prise en compte. L'interprétation s'appuiera donc sur les indices de fiabilité,

sur la représentation en décibel et sur les indices globaux.

La périmétrie peut être réalisée dès que la coopération le permet, en privilégiant les tests rapides : 24-2 SITA *fast*, TOP et Matrix, et en les répétant pour éviter le phénomène d'apprentissage et contourner la variabilité inter-test fréquente chez l'enfant.

● *Affections associées*

Le glaucome peut s'associer à une anomalie papillaire, une pathologie rétinienne, une atteinte des voies optiques ou une amblyopie. Un examen de référence est toujours utile, associant un test du champ central et un test champ complet. L'interprétation devra nécessairement tenir compte des données cliniques et des explorations morphologiques.

● *Difficulté de coopération*

Si, malgré les instructions et les recommandations de l'orthoptiste pendant l'examen, la coopération se révèle difficile par fatigabilité, mauvaise fixation ou difficulté cognitive, il est nécessaire d'avoir recours à des tests plus rapides Matrix, SITA *fast*, TOP. Il n'est pas rare de voir des patients "répondant" mieux et plus fidèlement au Matrix. La périmétrie Goldmann représente un dernier recours.

● *Évaluation de la capacité visuelle*

Le test binoculaire d'Esternan est indiqué pour évaluer la capacité visuelle ou le handicap visuel des patients présentant des déficits bilatéraux avancés. Il est requis pour apprécier l'aptitude à la conduite automobile.

[Conclusion

Le choix d'un test périmétrique adapté renforce la fiabilité et la pertinence des résultats, conditions indispens-

ables pour un diagnostic précis et pour l'identification des signes de gravité ou d'évolutivité, de manière à tendre vers une prise en charge thérapeutique la plus affinée et la plus efficace possible.

Bibliographie

1. European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes. 3^e édition. Dogma Editions, 2008.
2. BENGTSSON B, HEIJL A. A Visual Field Index for calculation of glaucoma rate progression. *Am J Ophthalmol*, 2008; 145 : 343-353.
3. BRUSINI P, SALVETAT ML, ZEPPIERI M, PARISI L. Frequency doubling technology perimetry with the Humphrey Matrix 30-2 test. *J Glaucoma*, 2006; 15 : 77-83.
4. CHOI JA, LEE NY, PARK CK. Interpretation of the Humphrey Matrix 24-2 test in the diagnosis of preperimetric glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*, 2009; 53 : 24-30.
5. CAPRIOLI J. Automated perimetry in glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 1991; 111 : 235-239.
6. POLO V, LARROSA JM, PINILLA I *et al*. Optimum criteria for short-wavelength automated perimetry. *Ophthalmology*, 2001; 108 : 285-289.
7. HODAPP E, PARISH RK, ANDERSSON DR. Clinical decisions in glaucoma. St Louis. CV Mosby Company, 1993.
8. SPRY PG, HUSSIN HM, SPARROW JM. Clinical evaluation of frequency doubling technology perimetry using the Humphrey Matrix 24-2 threshold strategy. *Br J Ophthalmol*, 2005; 89 : 1031-1035.
9. NAM YP, PARK SB, KANG SY *et al*. Glaucoma diagnostic performance of Humphrey matrix and standard automated perimetry. *Jpn J Ophthalmol*, 2009; 53 : 482-485.
10. KWON YH, KIM CS, ZIMMERMAN MB *et al*. Rate of visual field loss and long-term visual outcome in primary open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 2001; 132 : 47-56.

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