

# réalités

■ Mensuel  
Avril 2017  
Cahier 1

## n° 241

### OPHTALMOLOGIQUES

# L'ANNÉE

OPHTALMOLOGIQUE

## QUOI DE NEUF EN 2016 ?



# MARQUER LE DÉPART GARDER LE CONTRÔLE

DMLA

OMD

OVR

NVCm

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



**EYLEA®**  
(aflibercept 40 mg/ml, solution injectable)

**DMLA** Indiqué en 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement chez l'adulte de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. <sup>(1,2)</sup>  
*Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

**OMD** Indiqué en 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. <sup>(1,3)</sup> *Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

**OVR** Indiqué en 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). <sup>(1,4,5)</sup> Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écarter les formes ischémiques qui ne sont pas des indications des anti-VEGF. L'évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement, il est recommandé de la surveiller. <sup>(4,5)</sup> *Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

**NVCm** Indiqué en 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique. <sup>(1,6)</sup>  
*Il n'existe pas de données chez les patients ayant une forme extrafovéolaire. Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.



Mentions légales disponibles sur la base de données des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> et sur le site de BayerHealthCare (<http://www.bayerhealthcare.fr>)

1. Résumé des caractéristiques du produit EYLEA®. 2. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 3 avril 2013. 3. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 18 mars 2015. 4. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 11 juin 2014. 5. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 6 janvier 2016. 6. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 20 juillet 2016.

23991-0616 - Visa n° 16/09/68795701/PM/002  
- L.FR.MKT.09.2016.2031 - Bayer HealthCare  
SAS - SAS au capital de 47 857 291,14 € - RCS  
Lille Métropole 706 580 149.



# 11<sup>es</sup> JOURNÉES INTERACTIVES DE FORMATION DE RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

## ■ Jeudi 25 janvier 2018

Matin

### **Controverses dans le segment antérieur**

sous la présidence du Pr Laurent LAROCHE

Après-midi

### **Controverses dans le segment postérieur**

sous la présidence du Pr Jean-François KOROBELNIK

## ■ Vendredi 26 janvier 2018

Matin

### **Actualités dans le glaucome**

sous la présidence du Pr Florent APTEL

Après-midi

### **Myopie forte**

sous la présidence du Pr David GAUCHER



**JEUDI 25 ET VENDREDI 26 JANVIER 2018**

**PALAIS DES CONGRÈS – VERSAILLES**



## Brèves

### Pronostic des occlusions de branches veineuses : les zones de non perfusions parafovéales en OCT-angio

KADOMOTO S, MURAOKA Y, OOTO S *et al.* Evaluation of macular ischemia in eyes with branch retinal vein occlusion : An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Retina*, 2017. [Epub ahead of print].

Tous les auteurs s'accordent à dire que le pronostic des occlusions veineuses a été globalement amélioré depuis l'utilisation des anti-VEGF et de la dexaméthasone en intravitréen. Pourtant, alors que ces anti-œdémateux ont principalement permis de diminuer les conséquences de l'œdème maculaire, le pronostic des occlusions veineuses comporte souvent une part d'incertitude parce que la reperfusion de la veine occluse, le développement d'un réseau de suppléance ne sont absolument pas contrôlés et surtout parce que l'importance de l'ischémie initiale (ou secondaire) reste difficile à évaluer en imagerie. Les signes d'ischémie sont d'ailleurs souvent occultés lors de l'examen initial lorsque l'œdème ou les hémorragies gênent la visualisation du lit capillaire en angiographie à la fluorescéine ou limitent la visibilité de la zone ellipsoïde en OCT-B.

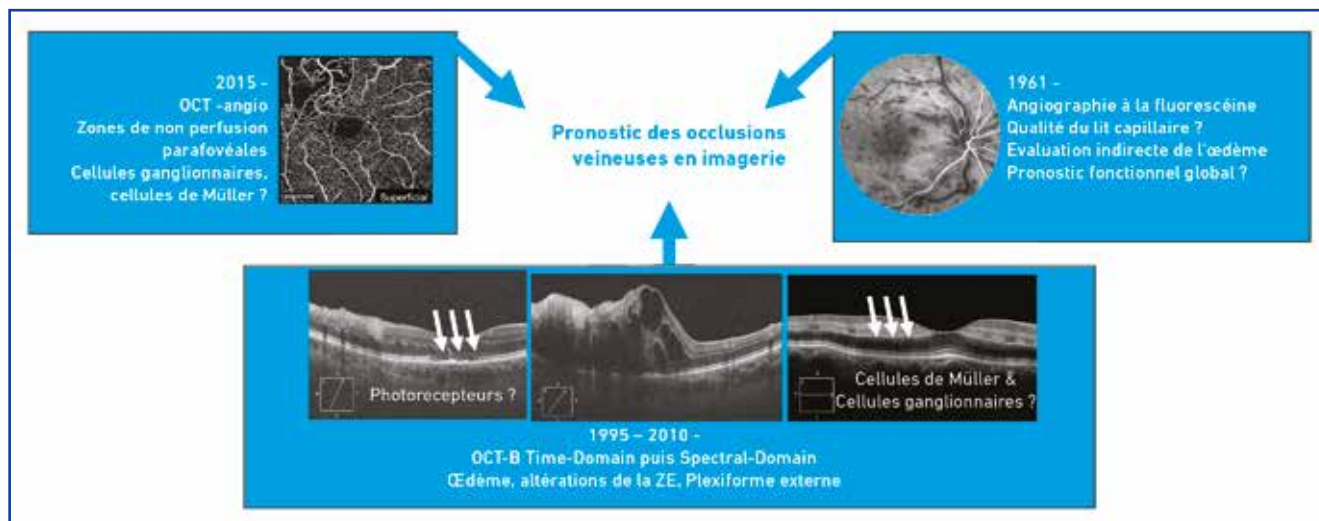
Depuis quelques années, le développement de l'OCT-angio-graphie a permis de visualiser les plexus rétinien superficiels et profonds qui apparaissent confondus sur les clichés d'angiographie à la fluorescéine. Au cours de la rétinopathie diabétique, plusieurs auteurs ont montré l'intérêt de l'évaluation des pertes vasculaires en OCT-angio pour apprécier le degré d'ischémie au pôle postérieur [1]. De la même façon, l'OCT-angio pourrait apporter des informations pronostiques sur la qualité du lit capillaire au cours des occlusions veineuses.

Le dernier numéro de *Retina* publie un article d'une équipe de Kyoto au Japon qui visait à évaluer le degré de perfusion maculaire en OCT-angio dans les occlusions de branches veineuses une fois l'œdème maculaire résolu et à corréler cet aspect aux performances visuelles.

Chez 30 patients successifs ayant été précédemment traités par anti-VEGF pour un œdème maculaire associé à une occlusion de branche veineuse, les auteurs montrent la corrélation du chiffre d'acuité visuelle avec la présence de zones de non perfusion en OCT-angio au niveau du plexus superficiel ( $P = 0,007$ ) comme au niveau du plexus profond ( $P = 0,006$ ), avec la présence de solution de continuité au niveau de la zone ellipsoïde en OCT-B plexus ( $P = 0,005$ ).

La sensibilité maculaire évaluée en micropérimétrie était corrélée à l'épaisseur parafovéale dans le territoire de l'occlusion de branche veineuse ( $P = 0,034$ ), la présence de solution de continuité au niveau de la zone ellipsoïde en OCT-B plexus ( $P = 0,048$ ), la présence de zones de non perfusion en OCT-angio au niveau du plexus superficiel ( $P = 0,008$ ) comme au niveau du plexus profond ( $P = 0,012$ ). Enfin, l'analyse multivariée montrait que la présence de zones de non perfusion en OCT-angio était l'élément corrélé de la façon la plus significative au chiffre d'acuité visuelle et à la sensibilité maculaire en micropérimétrie.

Il s'agit d'une étude rétrospective analysant un échantillon relativement faible mais la démarche des auteurs apparaît logique à côté des autres éléments à valeur pronostique apportés par l'imagerie. La **figure 1** schématise ces éléments. On notera le caractère global des informations pronostiques apportées par l'angiographie à la fluorescéine qui permet d'évaluer le lit capillaire (mais pas vraiment le retentissement sur les tissus). Avec



**Fig. 1 :** L'angiographie à la fluorescéine, le *mapping* de l'OCT puis l'OCT-B et maintenant l'OCT-angio permettent d'affiner progressivement nos informations sur le pronostic des occlusions veineuses rétinien, en particulier des occlusions de branches (ZE : Zone ellipsoïde).

le *mapping*, l'OCT avait d'abord permis de mesurer l'œdème, ce qui a permis d'objectiver la réponse au traitement puis de guider les retraitements. L'analyse des coupes d'OCT-B a été améliorée par l'avènement du *spectral domain* qui a permis d'analyser la zone ellipsoïde. Sur ces coupes en OCT-B, la présence de zones d'interruption de la zone ellipsoïde traduit une altération des photorécepteurs qui a une valeur pronostique péjorative au cours des occlusions veineuses [2]. Enfin, certains auteurs avaient décrit la présence d'une ligne hyperréfléctive à la partie interne de la plexiforme externe au cours des occlusions artérielles rétinienues [3]. Cette ligne pourrait traduire la souffrance des cellules bipolaires et aurait également un caractère pronostique. Elle peut également être observée au cours des occlusions veineuses.

Les progrès de l'imagerie permettent progressivement d'affiner les notions pronostiques concernant les occlusions veineuses et en particulier des occlusions de branches veineuses.

## BIBLIOGRAPHIE

1. TING DS, TAN GS, AGRAWAL R *et al.* Optical Coherence Tomographic Angiography in Type 2 Diabetes and Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*, 2017. [Epub ahead of print]
2. KANAKIS MG1, GIANNOULI K, ANDREANOS K *et al.* Capillary nonperfusion and photoreceptor loss in branch retinal vein occlusion: spatial correlation and morphologic characteristics. *Retina*, 2016. [Epub ahead of print]
3. CHU YK, HONG YT, BYEON SH *et al.* In vivo detection of acute ischemic damages in retinal arterial occlusion with optical coherence tomography: a "prominent middle limiting membrane sign". *Retina*, 2013;33:2110-2117.



**T. DESMETTRE**

Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE  
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

# réalités

OPHTALMOLOGIQUES

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

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

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

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

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

## Bulletin d'abonnement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Ville/Code postal : .....

E-mail : .....

### ■ Règlement

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

☐ Par carte bancaire n° 



  
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : 



 Cryptogramme :

Signature :



# Lucentis<sup>®</sup>, un traitement efficace sur tous les néovaisseaux choroïdiens quelle que soit leur étiologie

**LUCENTIS<sup>®</sup>**  
RANIBIZUMAB  
10 mg/ml solution injectable

**PUISSANT.  
PRÉCIS.  
PROUVÉ.**



## Lucentis<sup>®</sup> est indiqué chez les adultes :

**Nouvelle indication**

NVC

- Dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC)<sup>1#</sup>  
*Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date de janvier 2017 (demande d'admission à l'étude).*

Exemples d'étiologies de NVC : Stries angioïdes, choriorétinopathie séreuse centrale, choriorétinopathie idiopathique, choriorétinopathie post-inflammatoire, étiologies diverses<sup>1</sup>

Myopie forte

- En 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF)<sup>1,2</sup>

DMLA

- En 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)<sup>1,3</sup>

OMD

- En 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de la baisse visuelle inférieure ou égale à 5/10 due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), réservé aux formes diffuses et aux formes impliquant le centre de la macula après une prise en charge optimale du diabète et des facteurs de risque associés à l'OMD<sup>1,4</sup>

OVR

- En 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)<sup>1,2</sup>

**Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)**

Lucentis<sup>®</sup> est un médicament d'exception : la prescription doit être accompagnée d'une ordonnance de médicament d'exception et ne peut avoir lieu que dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

**Les mentions légales sont disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)**

# Autre que la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte et à une DMLA.

\* Photo non représentative de la taille réelle.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Lucentis<sup>®</sup>. 2. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Lucentis<sup>®</sup>. 20/05/2015. 3. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Lucentis<sup>®</sup>. 17/06/2015. 4. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Lucentis<sup>®</sup>. 02/12/2015.

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

### COMITÉ DE LECTURE

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

### COMITÉ DE RÉDACTION

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

### RÉDACTEURS EN CHEF

Dr T. Desmettre, Dr D. Gatinel

### CONSEILLER DE LA RÉDACTION

Dr T. Amzallag

### DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

### SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

J. Laurain, M. Meissel

### RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

### MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

### PUBLICITÉ

D. Chargy

### RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

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

### IMPRIMERIE

Impression: bialec  
23, allée des Grands-Pâquis  
54180 Heillecourt  
Commission paritaire: 0121 T 81115  
ISSN: 1242 - 0018  
Dépôt légal: 2<sup>e</sup> trimestre 2017



Avril 2017 **#241**  
Cahier 1

## BRÈVES

- 4** Pronostic des occlusions de branches veineuses : les zones de non perfusions parafovéales en OCT-angio  
T. Desmettre

## L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE QUOI DE NEUF EN 2016 ?

- 8** Quoi de neuf en Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA) ?  
T. Desmettre
- 19** Quoi de neuf dans le glaucome ?  
F. Aptel
- 25** Quoi de neuf en chirurgie de la cataracte ?  
S. Zaluski
- 33** Quoi de neuf dans les pathologies cornéennes ?  
P. Fournié
- 39** Quoi de neuf en rétinopathie ?  
R. Ores, M.-H. Errera, C. Pallado,  
S. Mrejen, M. Paques, J.-A. Sahel,  
S. Tick, C. Mesnard, A. El Maftouhi,  
B. Dupas, C. Del Turco,  
J.F. Girmens, E. Heron, C. Coriat
- 49** Quoi de neuf en allergie oculaire ?  
B. Fouque, B. Mortemousque
- 53** Quoi de neuf en surface oculaire ?  
A. Muselier-Mathieu
- 57** Quoi de neuf en inflammation ?  
Les cytokines seront les vedettes  
D. Osswald, A. Sauer
- 61** Quoi de neuf en contactologie ?  
L. Bloise
- 66** Quoi de neuf en chirurgie réfractive ?  
D. Gatinel

- Un encart Corona

- Un cahier 2 "Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine" numéro 19

- Un numéro spécial "Chirurgie réfractive 2017" sont routés avec ce numéro.

Le bulletin d'abonnement est en page 5.

Image de couverture : © LTD/Dean/shutterstock.com.

## L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA) ?



**T. DESMETTRE**

Centre de Rétine Médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

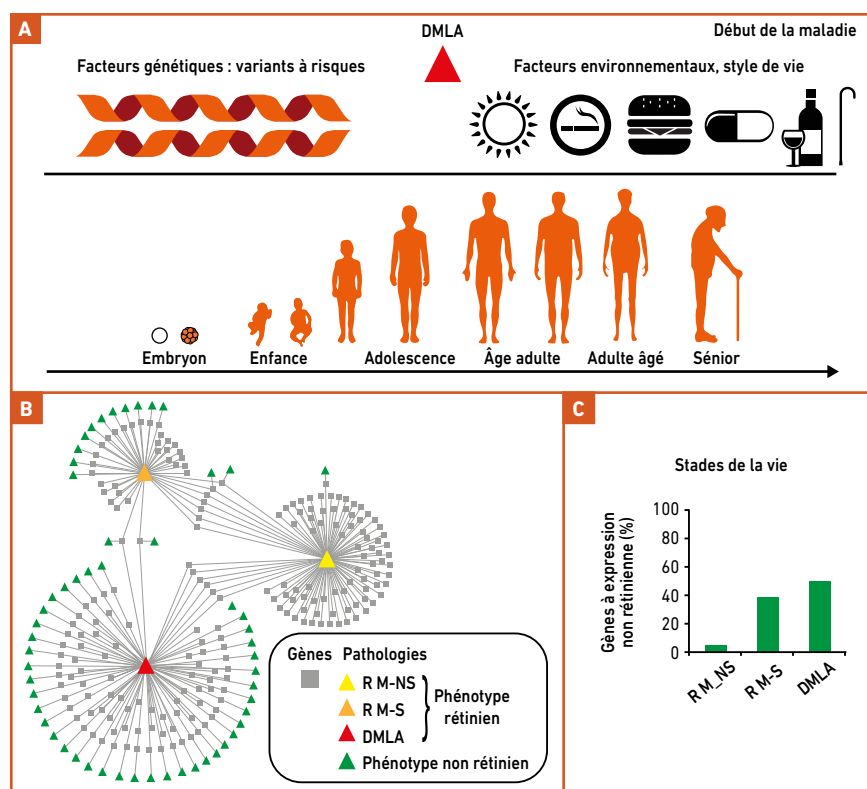
La pathogénie de la maladie, l'imagerie, les modalités de traitements et les perspectives d'avenir restent, comme souvent, les principaux domaines d'avancées en matière de DMLA. Nous reprenons ici les éléments publiés qui nous ont semblé importants concernant les aspects diagnostiques et thérapeutiques de la DMLA.

### Pathogénies de la DMLA

La place de la DMLA parmi les rétinoopathies peut être considérée en fonction des facteurs génétiques et environnementaux qui sont impliqués. On sépare habituellement les rétinoopathies monogénétiques non syndromiques associées à une mutation rare et un phénotype caractéristique qui survient tôt au cours de l'existence (amaurose congénitale de Leber, rétinites pigmentaires...). Pour ces

pathologies, l'âge du début de la symptomatologie et le rythme d'évolution sont principalement liés aux facteurs génétiques et la maladie reste limitée au globe oculaire. D'autres rétinoopathies monogénétiques entrent dans le cadre d'une expression syndromique impliquant plusieurs organes ayant par exemple en commun une lignée cellulaire et leur expression implique une surdité, une polydactylie, des anomalies rénales ou

métaboliques associées aux manifestations rétinienues (MIDD (*Maternally inherited diabetes and deafness*), syndrome d'Usher, syndromes de Bardet Biedl...). Par contraste, la DMLA constitue une rétinoopathie complexe avec un début relativement tardif au cours de la vie. Elle est associée à une combinaison de variants génétiques rares dans le contexte de facteurs environnementaux complexes (*fig. 1*).



**Fig. 1A :** Les rétinoopathies monogénétiques non-syndromiques (R M-NS) et syndromiques (R M-S) sont principalement liées à une mutation génétique rare. Les rétinoopathies complexes telles que la DMLA (et ses formes frontières) ont une expression survenant plus tardivement dans la vie. Ces pathologies sont associées à une combinaison de variants génétiques rares dans le contexte de facteurs environnementaux complexes. **B :** Un réseau de 208 gènes est associé à ces 3 types de rétinoopathies. Certains gènes interviennent de façon commune dans les rétinoopathies monogénétiques syndromiques, non syndromiques et dans la DMLA. **C :** Pourcentages de gènes à expression non rétinienne qui sont impliqués dans ces rétinoopathies (d'après Kiel C et al. *Sci Rep*, 2017;7:41835).

# NaturOphta® Macula

Complément alimentaire à visée oculaire\*\*

Du 15 avril 2017 au 31 juillet 2017

## UN MOIS GRATUIT\* POUR VOS PATIENTS



P/NIMAC214-04/17 - Visuel non contractuel.

\* Pour plus d'informations sur l'opération, vous pouvez contacter votre délégué médical ou le 04 93 19 54 05.

\*\* Les vitamines A, B2, le DHA et le zinc contribuent au maintien d'une vision normale.

148, Av. G. Guynemer - 06700 Saint-Laurent du Var  
Tél. : 04 93 19 54 03 - Fax : 04 93 19 54 09  
[www.horus-pharma.fr](http://www.horus-pharma.fr)

 **Horus**  
P H A R M A

Consultez la notice

## L'Année ophtalmologique

Depuis quelques années, les bases moléculaires des rétinopathies monogénétiques ont été largement démontrées [1]. Des approches expérimentales ont été utilisées pour identifier les composants moléculaires, leur modulation et leur agencement en cascades de signalisation et leurs interactions. La connexion de ces cascades aux fonctions physiologique et aux mécanismes pathologiques dans la rétine a été établie pour la plupart des gènes [2]. De même, pour la DMLA, des mécanismes pathogéniques ont été établis pour certains variants génétiques à risque. Ces gènes participent à des cascades qui ont un rôle déterminé au niveau de certains compartiments de la rétine (les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien, la membrane de Bruch, la matrice extracellulaire), ou au niveau de la voie du complément ou du métabolisme lipidique. Comme illustré sur la **figure 1**, les protéines associées à des pathologies peuvent avoir des voies communes à plusieurs cascades [3]. Une meilleure compréhension de la pathogénie de la maladie peut orienter vers de nouvelles cibles pour le développement de médicaments. La connaissance des mécanismes de biologie moléculaire a été à la base des pistes thérapeutiques utilisant la thérapie génique oculaire, l'utilisation d'inhibiteurs métaboliques ou d'oligonucléotides ciblant le VEGF et d'autres cytokines impliquées dans la pathogénie des néovaisseaux [4].

### Prévention, facteurs pronostiques

Une meilleure connaissance de la pathogénie de la DMLA permet de mieux envisager les facteurs pronostiques de la maladie, au stade de simple maculopathie liée à l'âge (MLA) comme au stade d'une DMLA avérée.

Au milieu des années 2000, le risque d'évolution de la MLA vers une complication néovasculaire avait bien été quantifié par Ferris avec les rapports 17 et 18 de l'étude AREDS [5]. Les pourcentages

de risque de néovascularisation à 5 ans selon la présence de drusen séreux et/ou de migration pigmentaire ont été largement repris dans la littérature ophtalmologique. On peut rappeler ici l'intérêt du modèle de Klein qui relativisait l'apport des éléments génétiques par rapport aux éléments cliniques [6,7]. Ces éléments ont cependant l'intérêt ou l'avantage d'être statistiques et de s'adresser à un groupe d'individus plus qu'à un patient donné.

Schmidt-Erfurth a récemment repris les éléments cliniques qui constituent un risque supplémentaire de complication néovasculaire chez un patient présentant une MLA (**tableau I**) [8].

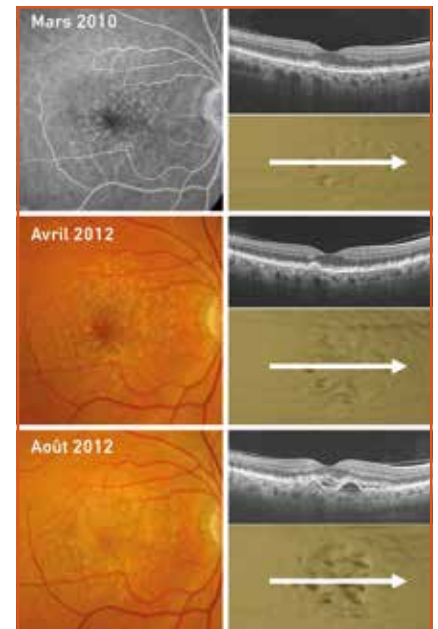
Lors de la consultation, au décours d'un OCT comparatif la présence de l'un de ces éléments motivera autosurveillance particulière ou pour un examen de contrôle rapproché (**fig. 2**).

Au stade de néovascularisation, Waldstein et Schmidt-Erfurth avaient déjà insisté en 2016 sur le risque pronostique associé à l'œdème intrarétinien, l'absence de risque particulier associé au DSR et la difficulté à associer un pronostic à la présence d'un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) [9]. L'article de la même équipe récemment publié dans *Eye* montre l'intérêt d'une automatisation de l'analyse des coupes d'OCT pour préciser le pronostic visuel des patients présentant des néovaisseaux choroïdiens [8] (**tableau II**).

Comme l'avaient aussi montré ces auteurs, une acuité visuelle initiale basse fait espérer un meilleur gain visuel mais une acuité initiale conservée, même si elle ne permet

**Majoration du volume des drusen**  
**Régression focale des drusen**  
**Altération de la membrane limitante externe et/ou de la zone ellipsoïde**  
**Présence de pseudodrusen réticulés**  
**Présence d'un DEP focal**

**Tableau I :** Éléments faisant craindre un risque imminent de néovascularisation chez un patient au stade de MLA (d'après Schmidt-Erfurth et al. *Eye*, 2017; 31:26-44).



**Fig. 2 :** Survenue de néovaisseaux au niveau du second œil d'une patiente. En haut, en mars 2010 l'aspect est celui de quelques drusen séreux et miliars. En avril 2012, on remarque une majoration minimale du volume des drusen. En bas, en août, la majoration du volume des drusen est plus importante associée à un soulèvement focal de l'épithélium pigmentaire. La présence d'un décollement séreux rétinien (DSR) et de matériel exsudatif traduit la présence de néovaisseaux choroïdiens (clichés T.D.).

|                                         |                                                                                 |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Œdème intrarétinien</b>              | Pronostic visuel péjoratif                                                      |
| <b>DSR</b>                              | Facteur neutre ou paradoxalement associé à un pronostic favorable               |
| <b>DEP</b>                              | Pas de conséquence sur le pronostic visuel, sauf si associé à un œdème rétinien |
| <b>Fibrose intra ou sous rétinienne</b> | Pronostic visuel péjoratif avec un caractère irréversible                       |

**Tableau II :** Facteurs pronostiques visuels des éléments repérés en OCT. La présence d'un DSR pourrait être associée à un effet protecteur sur l'épithélium pigmentaire (d'après Schmidt-Erfurth et al. *Eye*, 2017;31:26-44).

que de faibles gains permet d'espérer un meilleur niveau final. C'est bien sûr une notion importante à expliquer au patient lors de la consultation initiale.

Le pronostic des formes atrophiques de la DMLA reste encore particulièrement difficile à déterminer. Une revue récente de la littérature montrait de grandes disparités à propos de la simple définition de l'atrophie géographique [10]. Le terme correspond à l'identification de "plages" d'atrophie mais aucun consensus n'a jusqu'ici été établi pour la taille minimale de ces plages. Le terme ne permet pas de définir le degré d'extension des lésions de la rétine externe vers l'épithélium pigmentaire et vers la choriocapillaire, ce qui complique une éventuelle comparaison entre des patients. Enfin, certains patients ont des pertes de photorécepteurs et de cellules de l'épithélium pigmentaire à caractère diffus sans que l'on identifie de plage d'atrophie. Aucun consensus ne permet actuellement de déterminer si ces patients entrent dans le cadre d'une atrophie géographique. En 2007, sur la base de clichés en autofluorescence, Holz avait défini des aspects typiques associés à différents potentiels évolutifs [11]. Cette classification reste utilisée mais l'amélioration de la résolution de l'OCT tend à la faire remplacer par l'imagerie en OCT-B ou en OCT-en face [8]. L'OCT permet en effet d'évaluer la taille des plages d'atrophie au niveau de l'épithélium pigmentaire mais aussi d'évaluer le degré d'altération des différentes couches chorioretiniennes.

## ■ Imagerie

### 1. OCT-angio

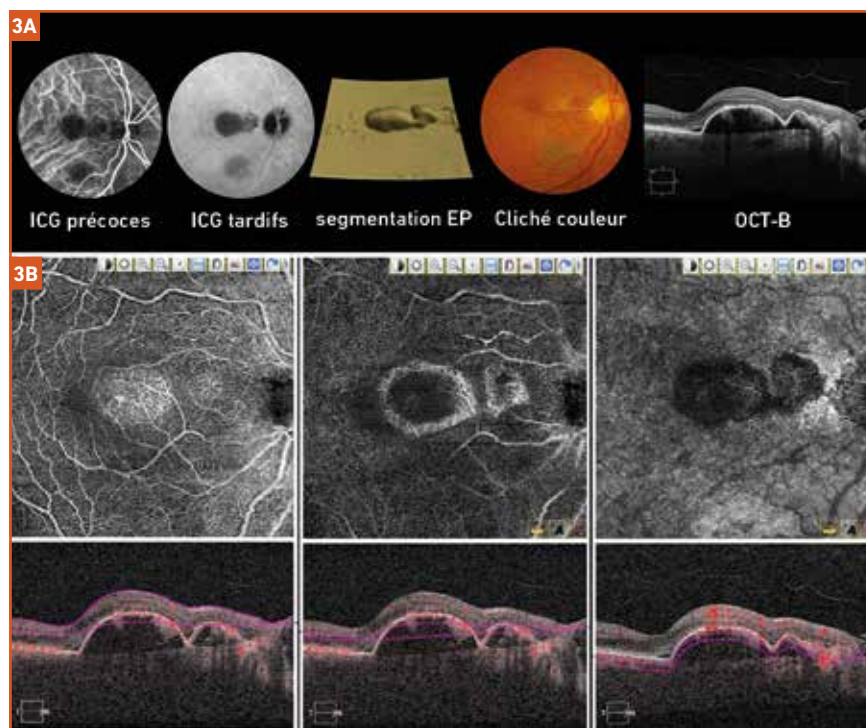
L'OCT-angio peut être considérée comme une technique d'imagerie non invasive qui permet de visualiser le flux des néovaisseaux choroïdiens de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA). Il est rapidement apparu que l'OCT-angio n'est pas une "angiographie sans injection" comme voudraient la vendre les commerciaux de certains fabricants de matériel. De la même manière, l'OCT-angio ne remplace pas l'angiographie à la fluorescéine parce que les images de flux qui sont observées

apportent des informations relativement différentes de celles de l'angiographie à la fluorescéine [12]. Par ailleurs, même si la technique d'examen est en plein essor, l'interprétation des images reste difficile en raison de son caractère novateur et en raison de la persistance d'artefacts encore nombreux [13].

Si l'on réalise actuellement moins d'angiographies à la fluorescéine c'est surtout depuis l'amélioration de la résolution de l'OCT-B avec le passage au *spectral-domain* au début des années 2010 et aussi parce que depuis la disponibilité des anti-VEGF, les informations apportées en OCT-B (sur les conséquences des néovaisseaux choroïdiens par exemple), sont devenues plus pertinentes pour les décisions thérapeutiques que la visualisation du lacis néovasculaire avec diffu-

sion qui est apportée par l'angiographie à la fluorescéine.

Une autre problématique concerne les néovaisseaux non actifs mis en évidence en OCT-angio alors qu'ils ne sont pas repérés sur les autres examens [14]. Il ne s'agit pas réellement de faux négatifs mais ces cas posent un problème thérapeutique et de rythme de surveillance. Les artefacts de projection sont probablement le principal élément qui gêne l'interprétation des images d'angio-OCT. On observe régulièrement une projection des vaisseaux rétinien sur les couches externes de la rétine. Les soulèvements de l'épithélium pigmentaires sont aussi régulièrement associés à ce type d'artefact, qu'il s'agisse de simples drusen, d'un soulèvement drusenoïde ou d'un DEP vascularisé (fig. 3).



**Fig. 3 : A :** DEP non vascularisé inter-papillo maculaire. L'acuité visuelle est conservée à 9/10° de loin Parisnaud 2 de près. L'absence de zone d'hyper fluorescence focale en ICG est cohérente avec les bords réguliers du soulèvement de l'EP sur la segmentation ce qui confirme l'absence de néovascularisation. Le cliché couleur montre en outre un nævus en regard de l'arcade vasculaire inférieure. L'OCT-B montre des zones hétérogènes au sein du soulèvement (clichés TD). **B :** Artefact de projection sur le Cirrus 5000 (Zeiss). À gauche, on repère la zone de projection du plexus superficiel sur le sommet du soulèvement de l'EP. Au centre, les projections apparaissent sous la forme d'un pseudo anneau vascularisé autour du soulèvement. À droite, l'aspect est plus trompeur : les projections pourraient évoquer à tort une néovascularisation au sein du soulèvement (clichés TD).

## L'Année ophtalmologique

Ces artefacts sont traités de manière différente par les logiciels des différents constructeurs (*fig. 4*).

### 2. OCT swept source

Les OCT *swept source* utilisent un rayonnement positionné un peu plus loin dans l'infrarouge (1050nm) qui permet de mieux explorer les structures rétro-épithéliales qu'avec les OCT *spectral domain* habituels à 840 nm. Cette technique, couplée à l'OCT-angio et l'OCT-en face permet logiquement d'analyser la choriocapillaire.

Une équipe de Hong Kong a récemment montré la possibilité d'une classification des néovaisseaux de la DMLA basée sur la morphologie de la vascularisation choroïdienne [15]. Les différences hémodynamiques de la choroïde et de la choriocapillaire pourraient apporter des informations sur la variabilité de l'évolution des néovaisseaux choroïdiens sous traitement. Ce type d'imagerie faciliterait aussi le diagnostic des formes frontières telles que la vasculopathie polypoïdale choroïdienne.

Dans l'atrophie géographique, une équipe du *Massachusetts Institute of Technology* a montré la présence d'altérations focales de la choriocapillaire en OCT *swept source*. Ces altérations repérées en OCT-B et en OCT-en face sont mieux identifiées en OCT-angio. Les auteurs montrent des altérations du flux dans la choriocapillaire, à la fois diffuses dans l'aire maculaire et focalisées en regard des zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire [16].

### Perspectives

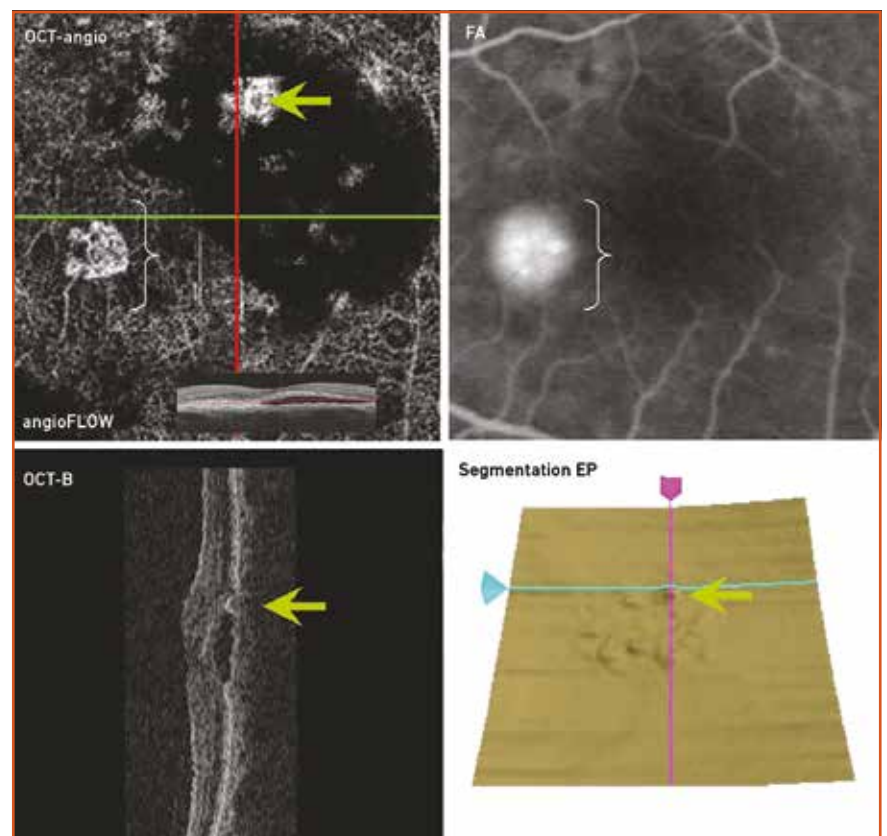
#### >>> Traitement des néovaisseaux : l'endothélium des néovaisseaux et les péricytes

Le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA repose essentielle-

ment sur les anti-VEGF. L'endothélium néovasculaire est la cible unique de ces molécules. À ce niveau les pistes des traitements à venir sont multiples. Elles concernent le VEGF extracellulaire (VEGF-A, VEGF-B, PlGF, VEGF-C et VEGF-D) ou la cascade d'activation de la tyrosine kinase (voie des intégrines). La voie de l'angiopoïétine est aussi une piste qui peut être située à ce niveau. Une voie adjuvante concerne l'utilisation d'oligonucléotides qui ciblent le VEGF ou d'autres cytokines impliquées dans la pathogénie des néovaisseaux [17]. Enfin, une autre cible concerne les péricytes des cellules endothéliales. Bien que les résultats annoncés pour le Fovista aient été globalement négatifs, cette cible garde une logique pathogénique (*fig. 5*).

#### >>> Traitements de l'atrophie géographique : faut-il prescrire des compléments en micronutrition ?

L'effet antioxydant des compléments alimentaires est l'une des pistes de traitement de la DMLA atrophique. En 2001, le rapport 8 de l'étude AREDS avait montré une diminution globale de la progression de la DMLA de 25 % (passant de 28 % à 20 %) sur une période de 5 ans associé à la formulation comportant des antioxydants et du Zinc. L'effet protecteur démontré concerne le risque de complication néovasculaire et l'on considère habituellement que l'étude AREDS n'a pas démontré d'effet protecteur de la formulation pour ralentir la progression de l'atrophie géographique.



**Fig. 4 :** Artefact de projection observé sur l'Avanti (Optovue). En haut, l'accolade montre la cohérence entre l'image d'OCT-angio et l'angiographie à la fluoresceïne pour le repérage du lacis néovasculaire. Par contre sur l'image d'OCT-angio, la flèche verte pointe vers une zone d'hypersignal qui pourrait orienter vers un second contingent néovasculaire. En bas, la segmentation et la coupe verticale d'OCT montre que cette zone d'hypersignal correspond à la projection des vaisseaux rétinien sur le sommet de drusen confluents (clichés TD).

# COMMENT JE VOIS MON AVENIR ? BIEN GUIDÉE, MERCI.

Pour accompagner et orienter les personnes malvoyantes dans un parcours de santé complet, la Fondation du Groupe Optic 2000 a créé des centres uniques en France et entièrement gratuits :  
**les CECOM.**

CECOM Paris

**01 53 46 26 90**

CECOM Lille

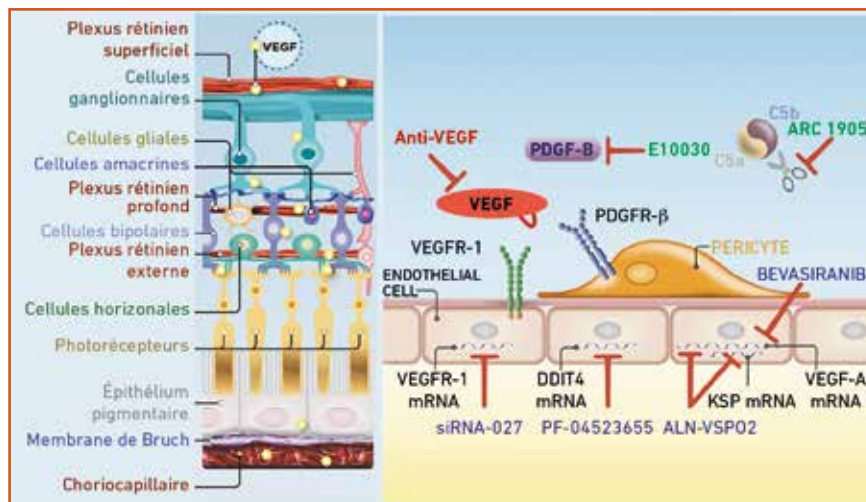
**03 20 15 75 32**

CECOM Besançon

**03 81 65 86 84**

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

## L'Année ophtalmologique



**Fig. 5 :** Pistes thérapeutiques basées sur des oligonucléotides ciblant le VEGF et d'autres cytokines impliquées dans la pathogénie des néovaisseaux. À gauche, le schéma reprend les principaux éléments de la neurorétine et les cellules exprimants du VEGF (cellules de l'EP, cellules gliales, cellules endothéliales). Les points jaunes représentent les sites où le VEGF est présent. À droite, le schéma figure les cellules endothéliales et les péricytes. Les aptamères sont représentés en verts, les siRNAs sont représentés en bleu en regard de leurs cibles. On envisage l'utilisation de ces molécules en monothérapies ou en combinaison avec les anti-VEGF actuellement validés (d'après Amadio *et al. Pharmacol Res*, 2016;103:253-269).

Le rapport 8 de l'étude AREDS concernait 3 640 patients suivis pendant 5 ans. Parmi les participants des catégories 3 et 4, les auteurs ont repérés 257 participants qui ont développé sur un œil une atrophie géographique étendue à la zone centrale au cours du suivi. Les chiffres d'odds ratio sont de 0,80 (IC 99 % : 0,48-1,32) pour les antioxydants ; 0,76 (IC 99 % : 0,46-1,27) pour le zinc ; et 0,75 (IC 99 % : 0,45-1,24) pour les antioxydants associés au zinc. Aucun de ces odds ratio n'est significatif même s'ils sont en faveur d'un bénéfice associé à la formulation AREDS [18].

Par ailleurs, 407 participants sans atrophie géographique initiale ont développé des plages d'atrophie d'au moins 360 µm à distance de la zone centrale. Pour ces patients, les chiffres d'odds ratio sont de 0,86 (IC 99 % : 0,55-1,34) pour les antioxydants ; 1,13 (IC 99 % : 0,74-1,74) pour le zinc ; et 1,08 (IC 99 % : 0,70-1,65) pour le groupe antioxydants associés au zinc. De même que pour les atrophies étendues à la zone centrale, ces chiffres ne démontrent pas de différence significative par rapport au groupe placebo [18].

On peut relativiser ces chiffres. L'étude AREDS réalisée à la fin des années 1990 avait surtout été conçue pour démontrer un effet protecteur sur le risque de complication néovasculaire. Les plages d'atrophie étaient mesurées sur des rétinographies couleur et non en autofluorescence ni en OCT encore peu développé à l'époque. Le nombre des patients avec atrophie géographique était faible par rapport au nombre de patients avec néovaisseaux ce qui impliquait une puissance statistique relativement faible. On peut bien sûr considérer que l'absence de démonstration d'un effet protecteur de la formulation AREDS sur l'atrophie géographique n'est pas non plus la preuve de l'absence d'effet. De nombreuses publications ont cependant repris le résultat du rapport 8 de l'AREDS de façon globale sans relativiser l'absence de preuve concernant les formes atrophiques.

Par ailleurs, dans le rapport 23 de l'AREDS qui avait uniquement un caractère observationnel, les auteurs ont observé un moindre risque de progression des drusen vers une atrophie géographique chez les patients rapportant des apports élevés en EPA et en EPA + DHA [19].

Par contre, le rapport 30 a un intérêt particulier en raison de son caractère prospectif : 1 837 participants inclus dans l'étude AREDS avec un risque modéré à élevé de DMLA ont été suivis pendant 12 ans. Les participants ayant les apports en oméga-3 les plus élevés (en moyenne 0,11 % des apports énergétiques) avaient une réduction de 30 % du risque de développer une atrophie géographique et des néovaisseaux choroïdiens [20]. Les résultats reposent sur des questionnaires alimentaires et des rétinographies du fond d'œil en mode stéréoscopiques analysées dans un centre de lecture.

Il reste actuellement difficile d'argumenter une prescription de compléments en micronutrition chez les patients ayant une atrophie géographique pour diminuer la progression de l'atrophie. Par contre le risque de complication néovasculaire chez ces patients peut constituer une indication. On peut rappeler que presque 50 % des néovaisseaux de la DMLA surviennent chez des patients ayant des plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire [21].

### Voies thérapeutiques en cours d'évaluation (tableau III)

Bien que les mécanismes pathogéniques de l'atrophie géographique ne soient pas complètement compris, différents traitements basés sur des éléments pathogéniques plausibles ont été testés. Actuellement le lampalizumab, un anti-facteur D du complément en cours de phase III semble être l'élément le plus prometteur. De nombreuses molécules sont testées avec souvent un effet d'annonce lors de résultats précliniques favorables. Ces publications sont régulièrement suivies d'annonces moins favorables puis de l'abandon de la voie de recherche.

Les variants des gènes associés au complément (CFH) associés à la DMLA expliquent l'emballement des réactions inflammatoires impliqué dans la mala-

| Nom          | Type de molécule                          | Cible biologique                     | Stade de développement | Fabriquant / développeur                                          |
|--------------|-------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| RANIBIZUMAB  | Fragment d'anticorps monoclonal humanisé  | VEGF-A                               | Utilisation clinique   | Norvatis                                                          |
| BEVACIZUMAB  | Anticorps monoclonal humanisé recombinant | VEGF-A                               | Utilisation clinique   | Roche                                                             |
| AFLIBERCEPT  | Protéine de fusion                        | VEGF-A et B et PLGF                  | Utilisation clinique   | Bayer / Regeneron                                                 |
| REGN2173-3   | Aflibercept + inhibiteur du PDGF          | VEGF-A et B, PLGF et PDGF            | Phase II               |                                                                   |
| REGN910-3    | Aflibercept + nesvazumab                  | VEGF-A et B, PLGF et angiopoïétine 2 | Phase II               |                                                                   |
| PEGAPTANIB   | Aptamère de RNA                           | VEGF-A <sub>165</sub> uniquement     |                        | Bausch + Lomb                                                     |
| BROLUCIZUMAB | Anticorps monoclonal humanisé             | VEGF-A                               | Phase II               | Alcon                                                             |
| ABICIPAR     | Darpin                                    | VEGF-A                               | Phase II               | Allergan et Molecular Partners                                    |
| RG7716       | Anticorps monoclonal                      | VEGF-A et Angiopoïétine 2            | Phase II               | Roche / Genentech                                                 |
| BEVASIRANIB  | siRNA                                     | VEGF-A mRNA                          | Phase III              | OPKO Ophthalmologics                                              |
| SIRNA-027    | siRNA                                     | VEGFR-1 mRNA                         | Phase I                | Allergan                                                          |
| PF-04523655  | siRNA                                     | DDIT4mRNA                            | Phase II               | Développé par Quark Pharmaceuticals, maintenant repris par Pfizer |
| ALN-VSP02    | Dual-siRNA                                | VEGF-A et KSP mRNAs                  | Phase I                | Alnylam Pharmaceuticals                                           |
| E10030       | Aptamère de DNA                           | PDGF-BB                              | Phase III              | Ophthotech                                                        |
| ARC1905      | Aptamère de RNA                           | C5 complément                        | Phase I                | Ophthotech                                                        |

**Tableau III :** Pistes thérapeutiques en fonction du stade de développement actuel.

die. Le lampalizumab est actuellement la seule molécule ayant validé le stade des essais de phase II (étude MAHALO). Il s'agit d'un anticorps humanisé anti facteur D du complément qui agit sur la voie alterne du complément. Le lampalizumab est administré par voie intravitréenne. Des auteurs ont montré la possibilité de diminuer de 20 % l'évolution de la surface d'atrophie en comparaison des patients non traités. La présence du facteur I du complément ou la présence de patterns typiques en autofluorescence seraient associés à une majoration de l'effet du lampalizumab avec une diminution de la progression des plages d'atrophie de 40 %. Un essai de phase III est actuellement en cours. Ces deux éléments ont été inclus dans les critères d'inclusion.

Les autres voies de recherche visent à apporter un effet neuroprotecteur : inhiber le cycle visuel pour diminuer la production de lipofuscine, restaurer les flux

choriocapillaire et choroïdiens, restaurer les cellules de l'épithélium pigmentaire par l'apport de cellules souches. Il est encore trop tôt pour déterminer la validité de ces voies de recherches.

### Vers une uberisation de la rétine médicale ?

La robotisation de l'analyse des images et le caractère assez systématique des traitements s'opposent à l'habitude française d'un traitement adapté à chaque patient. Au milieu des années 2000, Oubraham et Cohen avaient montré la difficulté à appliquer un schéma de retraitement p.r.n. "light" et les résultats visuels un peu limités associés à ce type de traitement pourtant issu d'une habitude de personnalisation de la prise en charge [22]. À la même époque, l'étude AURA avait aussi illustré des disparités en Europe suivant les habitudes plus ou moins rigoureuses de retraitement des patients.

Depuis lors, nos habitudes de retraitement ont évolué et nos schémas de retraitement permettent maintenant d'améliorer l'acuité initiale des patients puis d'assurer la meilleure conservation possible du gain visuel en fonction de la survenue ou la majoration éventuelle de phénomènes d'atrophie et/ou de fibrose sous rétinienne.

Pour mémoire, les schémas les plus fréquents sont le schéma mensuel correspondant aux études princeps ayant montré l'efficacité du ranibizumab, le schéma p.r.n. issu de l'étude PRONTO, le schéma *Inject & Extend* initialement décrit par Rick Spaide et l'*Observe & Plan* décrit par Irmella Mantel. Hormis le traitement mensuel, tous ces traitements sont basés sur l'analyse de l'OCT et en particulier sur la détection de fluides sous rétiens.

Comme l'a observé récemment Schmidt-Erfurth l'interprétation de l'OCT peut

## I L'Année ophtalmologique

être assistée par ordinateur. L'intégration des données par des logiciels élaborés semble permettre une prise en charge optimisée [8]. Les données traitées par un logiciel peuvent être plus nombreuses que celles traitées par un humain. Les paramètres sont aussi utilisés de façon plus rigoureuse. D'autres auteurs ont montré la possibilité d'automatiser l'interprétation de l'OCT [23, 24] et même montré la possibilité d'automatiser l'interprétation de l'angiographie à la fluorescéine [25].

Une fois le schéma de traitement défini, on conçoit la facilité à mettre en place un système comportant essentiellement un examen OCT réalisé par un technicien. L'analyse informatisée des images permet de poser l'indication de traitement et de déterminer, en fonction du protocole de retraitement, la date du prochain contrôle. Enfin, depuis plusieurs années, des publications ont démontré l'intérêt de réaliser les injections intravitréennes par des infirmières [26-28].

On imagine l'argumentaire économique d'une prise en charge qui viendrait bien en complément d'une démographie médicale en diminution et d'une majoration du nombre de patients. Dans cette perspective on concevait, pour encore quelques années peut-être, que l'ophtalmologiste soit sollicité pour établir le diagnostic initial.

Cette perspective imaginaire incite au moins à écouter avec une certaine attention les appels à la prudence de Bill Gates sur les dangers du développement de l'intelligence artificielle vis-à-vis des destructions d'emplois [29].

### ■ Conclusion

Sur le plan thérapeutique, l'année a finalement surtout été marquée par l'arrêt des études sur le Fovista qui avait alimenté de nombreux espoirs. Peut-être des résultats plus nuancés seront-ils annoncés prochainement. Néanmoins,

il persiste de nombreuses perspectives de recherche, en particulier concernant les oligonucléotides qui ciblent le VEGF et les autres cytokines impliquées dans la pathogénie des néovaisseaux. Le temps fera le tri nécessaire parmi toutes ces données nouvelles pour garder les éléments les plus utiles.

Les progrès en imagerie concernent toujours l'OCT et tout particulièrement l'OCT-angio qui prend peu à peu sa place parmi nos outils diagnostiques.

### BIBLIOGRAPHIE

1. FRITSCH LG *et al.* Age-related macular degeneration, genetics and biology coming together. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2014;15,151-171.
2. AMBATI J & FOWLER BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron*, 2012;75,26-39.
3. KIEL C, LASTRUCCI C, LUTHERT PJ *et al.* Simple and complex retinal dystrophies are associated with profoundly different disease networks. *Sci Rep*, 2017;7:418-435.
4. BARABASI A L, GULBAHCE N & LOSCALZO J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet*, 2011;12:56-68.
5. FERRIS FL *et al.* A simplified severity scale for AMD: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*, 2005;123:1570-1574.
6. KLEIN R, KLEIN BE, MYERS CE. Risk assessment models for late age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2011;129:1605-1606.
7. Modélisation du risque de survenue d'une DMLA : <http://caseyamdc.ohsu.edu/>.
8. SCHMIDT-ERFURTH U, KLIMSCHA S, WALDSTEIN SM *et al.* A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age-related macular degeneration. *Eye*, 2017;31:26-44.
9. WALDSTEIN SM, WRIGHT J, WARBURTON J *et al.* Predictive Value of Retinal Morphology for Visual Acuity Outcomes of Different Ranibizumab Treatment Regimens for Neovascular AMD. *Ophthalmology*, 2016;123:60-69.
10. SCHMITZ-VALCKENBERG S, SADDI S, STAURENGHI G *et al.* CAM (Classification of Atrophy Meeting)-Group. Geographic Atrophy: semantic considerations and literature review. *Retina*, 2016;36:2250-2264.
11. HOLZ FG1, BINDEWALD-WITTICH A, FLECKENSTEIN M *et al.* FAM-Study Group Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:463-472.
12. SPAIDE RF, KLANCNIK JM JR, COONEY MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:45-50.
13. ZHENG F, ROISMAN L, SCHAAL KB *et al.* Artfactual Flow Signals Within Drusen Detected by OCT Angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2016;47:517-522.
14. NEHEMY MB, BROCCHI DN, VELOSO CE. Optical Coherence Tomography Angiography Imaging of Quiescent Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2015;46:1056-1057.
15. NG DS, BAKTHAVATSALAM M, LAI FH *et al.* Classification of Exudative Age-Related Macular Degeneration With Pachyvessels on En Face Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:1054-1062.
16. MOULT EM, WAHEED NK, NOVAIS EA *et al.* Swept-source optical coherence tomography angiography reveals choriocapillaris alterations in eyes with nascent geographic atrophy and drusen-associated geographic atrophy. *Retina*, 2016;36:S2-S11.
17. AMADIO M, GOVONI S, PASCALE A. Targeting VEGF in eye neovascularization: What's new?: A comprehensive review on current therapies and oligonucleotide-based interventions under development. *Pharmacol Res*, 2016;103:253-269.
18. 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.
19. SANGIOVANNI JP, CHEW EY, AGRON E *et al.* The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol*, 2008;126:1274-1279.

20. SANGIOVANNI JP, AGRON E, MELETH AD *et al.* {omega}-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr*, 2009;90:1601-1607.
21. QUERQUES G, AVELLIS FO, QUERQUES L *et al.* Age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*, 2011;5:593-601.
22. 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.
23. HIDALGO-AGUIRRE M, GITELMAN J, LESK MR *et al.* Automatic segmentation of the optic nerve head for deformation measurements in video rate optical coherence tomography. *J Biomed Opt*, 2015;20:116008.
24. HO J, ADHI M, BAUMAL C *et al.* Agreement and reproducibility of retinal pigment epithelial detachment volumetric measurements through optical coherence tomography. *Retina*, 2015;35:467-472.
25. RABBANI H, ALLINGHAM MJ, METTU PS *et al.* Fully automatic segmentation of fluorescein leakage in subjects with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:1482-1492.
26. BOTHA VE, AH-CHAN JJ, RAMACHANDRAN N. Improving accessibility to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for ophthalmic patients in a peripheral centre. *N Z Med J*, 2016;129:56-66.
27. AUSTENG D, MORKEN TS, BOLME S *et al.* Nurse-administered intravitreal injections of anti-VEGF: study protocol for noninferiority randomized controlled trial of safety, cost and patient satisfaction. *BMC Ophthalmol*, 2016;16:169.
28. RASUL A, SUBHI Y, SØRENSEN TL *et al.* Non-physician delivered intravitreal injection service is feasible and safe - a systematic review. *Dan Med J*, 2016;63.
29. Destructures d'emplois et développement de l'intelligence artificielle <http://www.telegraph.co.uk/technology/2017/02/20/robots-take-peoples-jobs-should-pay-taxes-says-bill-gates/>

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

## Synthesis de Cutting Edge

Cutting Edge, société française de chirurgie ophtalmologique spécialisée dans la recherche et le développement, la fabrication et la distribution d'implants intraoculaires vient d'obtenir son marquage CE et va mettre à disposition des chirurgiens son implant monofocal hydrophile : Synthesis.

Synthesis offre aux chirurgiens l'association d'un système d'injection préchargé Mics complet à 1,8 mm (quelle que soit la technique d'injection). Conçu dans un matériau jaune ou clair, aux bords carrés sur 360°, sans aberration, il offre une sécurité, une reproductibilité et une qualité optique qui permettent de répondre aux attentes des chirurgiens.

J.N.

D'après un communiqué de presse de la société Cutting Edge

Traitement de la pression intra-oculaire élevée (PIO) chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêta-bloquant administrée par voie oculaire est insuffisante. Etant sans conservateur l'utilisation de DUALKOPT® est à privilégier par rapport au même médicament avec conservateur, plus particulièrement pour les patients ayant une sécheresse oculaire ou une autre pathologie de la surface oculaire.

# Dualkopt®

20 MG/ML DORZOLAMIDE + 5 MG/ML TIMOLOL

**Seule Association Fixe  
Sans Conservateur  
en Flacon<sup>(1)</sup>**



DLK AP 0117 - Réf. : 16/10/63598408/PM/007

LABORATOIRES  
**Théa**  
Moteur d'innovation

(1) Répertoire des spécialités pharmaceutiques sur le site de l'ANSM à la date du 22/09/2016 : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

LES MENTIONS LÉGALES SONT DISPONIBLES SUR LA BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS  
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

## L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf dans le glaucome ?



**F. APTEL**

Clinique Ophtalmologique Universitaire,  
GRENOBLE,  
Université, Grenoble-Alpes.

Les publications et présentations données lors des grands congrès de l'année passée laissent augurer de grands bouleversements dans le domaine du glaucome. La prise en charge des patients glaucomateux devrait être, dans les années à venir, organisée différemment de ce qu'elle est actuellement. Une partie des actes et peut-être même des consultations cliniques pourraient être déléguées à des auxiliaires médicaux (orthoptistes, etc.). De même, il est possible qu'une partie du diagnostic et du suivi des patients soit réalisée par télémedecine, à l'aide des moyens de communication qui permettent maintenant d'échanger et de stocker de façon sécurisée une grande quantité de données.

Dans le domaine du diagnostic et du suivi également, les derniers développements de l'optique et de l'informatique

permettent de proposer de nouvelles modalités d'OCT qui étendent le champ d'application de cette technologie : étude de la vascularisation de la tête du nerf optique et de la couche des fibres optiques grâce à l'angio-OCT, étude de la progression des glaucomes à un stade avancé grâce aux reconstructions tridimensionnelles de la portion antérieure du nerf optique, etc. Dans le domaine du traitement enfin, les résultats en termes d'efficacité et de tolérance des plusieurs micro-drains récemment développés sont très prometteurs, et il est possible que certains de ces drains remplacent en partie les chirurgies filtrantes conventionnelles trabéculotomie et sclérectomie.

### De nouveaux modes d'organisation ?

#### 1. Délégations de tâches

Dans les pays développés et notamment en France, l'allongement de la durée des études médicales et donc du coût de la formation des médecins, et également la pénurie actuelle en médecins, poussent vers la délégation de certains actes et de certaines tâches simples à des auxiliaires, tels que des orthoptistes pour les ophtalmologistes. Dans le domaine du glaucome, le récent décret définissant le champ de compétence des orthoptistes favorisera probablement la délégation de plusieurs examens complémentaires tels que la mesure de l'épaisseur cornéenne, la réalisation d'examens OCT ou de photographies de la tête du nerf optique. Au-delà de cette simple délégation d'examens complémentaires, plusieurs études en cours ont même pour but d'évaluer si

une partie des consultations de suivi d'un glaucome pourrait être réalisée par une orthoptiste, sous supervision d'un médecin référent mais sans que le patient ne voit à chaque fois le médecin. L'examen biomicroscopique direct de l'œil n'est bien sûr pas possible, mais la mesure de la PIO, l'examen du champ visuel et éventuellement l'examen par OCT permettent d'apporter des renseignements quant à l'efficacité du traitement et à la stabilité de la neuropathie glaucomateuse. Des algorithmes sont proposés pour aider l'orthoptiste qui examine le patient à décider si la progression du glaucome est suffisamment bien contrôlée et si le traitement peut être renouvelé, ou si l'avis de l'ophtalmologiste doit être sollicité plus rapidement. Ces procédures de délégation du suivi aboutiraient donc à partager les visites de suivi du patient lorsque la maladie est bien contrôlée.

#### 2. Télémedecine

Le développement de la télémedecine est favorisé par les nouvelles techniques d'imagerie, les techniques de *monitoring* et de mesure en continu qui fournissent des données facilement exportables, les méthodes de communication modernes (réseau web mondial) et les méthodes de stockage permettant la conservation sécurisée et à distance de données volumineuses (serveurs, cloud, etc.). Les besoins d'utilisation de la télémedecine sont larges. Dans les pays en voie de développement, les compétences médicales sont souvent concentrées dans quelques grands centres urbains, et la majorité de la population n'a pas d'accès direct à des professionnels de santé. Le coût de la formation d'un

## L'Année ophtalmologique

médecin et le coût du matériel médical rendent souvent une diffusion large et rapide de la médecine de haut niveau inenvisageable. Dans les pays développés, les zones rurales sont de moins en moins pourvues en médecins et autres professionnels de santé, alors qu'elles sont souvent habitées par des populations relativement âgées. Par ailleurs, les difficultés financières des systèmes de santé poussent les autorités à rationaliser les parcours de soins, et notamment à déléguer certains actes à des non-médecins, de façon à concentrer l'intervention des médecins sur les actes et décisions les plus complexes. Le glaucome constitue un bon domaine d'application de la télémedecine. Le glaucome est une pathologie fréquente, et dont la prévalence est appelée à augmenter fortement dans les prochaines décennies. C'est une pathologie qui atteint préférentiellement les pays en voie de développement (Afrique, Caraïbes, Amérique du Sud, Asie du Sud-Est). Enfin, les critères diagnostics et les algorithmes de prise en charge sont bien codifiés, et la plupart des données de l'examen d'un patient glaucomateux peuvent être exportées (mesure de la PIO, photos du segment antérieur et du fond d'œil, OCT, données du champ visuel).

Une méta-analyse récente a agrégé les résultats de 45 études sur l'application de la télémedecine au domaine du glaucome [1]. La télémedecine semble être une méthode relativement sensible et spécifique pour le dépistage du glaucome (83 % et 79 %, respectivement). Du fait des coûts moins élevés du dépistage par télémedecine comparé à l'examen direct des patients, le téléglaucome permet à ressources égales de dépister un plus grand nombre de cas de glaucomes que l'examen traditionnels des patients. Les auteurs concluent donc que le téléglaucome est intéressant, à la fois pour les patients (réduction des délais d'attente et des distances pour voir un spécialiste), pour les médecins (tri des patients permettant de concentrer son temps sur les cas les plus complexes), et pour les sys-

tèmes de santé (plus grand nombre de glaucomes dépistés à coût constant pour le système de soins) (*fig. 1*).

De nombreuses interrogations relatives à l'application de la télémedecine au domaine du glaucome ou même de l'ophtalmologie en France peuvent être posées. Les professions pouvant réaliser ces actes de télémedecine doivent être définies (ophtalmologiste, médecin généraliste, infirmière, orthoptiste/optométriste, secrétaire, etc.), ainsi que le lieu de réalisation (hôpitaux, centres mutualistes, maison de santé, mairie ou préfecture, etc.). Une tarification adaptée et séparant l'acte technique de l'acte intellectuel (interprétation) doit être élaborée. Seules quelques expériences très ponctuelles ont été réalisées, et les autorités n'ont pas encore défini de tarifs adéquats qui permettraient de généraliser la télémedecine.

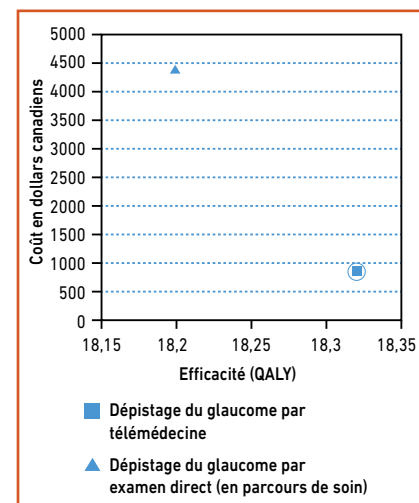
### De nouvelles technologies pour le diagnostic ?

Des travaux de différentes équipes de recherche sur l'anatomie du nerf optique ainsi que l'augmentation des capacités de traitement des images des dernières générations d'OCT ont permis le développement de nouveaux paramètres d'analyse améliorant l'intérêt clinique de ces méthodes d'imagerie [2-5].

#### 1. Mesure de l'aire minimale de l'anneau neurorétinien

L'épaisseur de l'anneau neuro-rétinien peut-être mesurée en OCT. Les premiers algorithmes développés pour cela réalisaient généralement une mesure horizontale entre l'ouverture de la membrane de Bruch et la membrane limitante interne (paramètre appelé BMO-HRW *Bruch Membrane Opening Horizontal Rim Width*). Cette mesure réalisée selon un axe horizontal avait l'inconvénient de ne pas prendre en compte l'orientation variable des fibres optiques constituant l'anneau neu-

ro-rétinien. Une orientation très horizontale de celles-ci pouvait aboutir à une épaisseur mesurée anormalement importante même lorsque le nombre de fibres optiques résiduelles était faible, et vice-versa en cas d'orientation très verticale. Pour pallier ce possible biais de mesure, l'équipe de Bal Chauhan a développé une mesure de l'épaisseur minimale de l'épaisseur des fibres optiques au niveau de l'anneau neurorétinien (c'est-à-dire une mesure réalisée selon un axe perpendiculaire à l'orientation des fibres optiques). Cette mesure est appelée BMO-MRW (*Bruch Membrane Opening Minimal Rim Width*), et a l'avantage de permettre une mesure indépendante de l'orientation des fibres optiques. Différents travaux ont montré que ce paramètre avait une meilleure aptitude à différencier des sujets glaucomateux de sujets sains, et également une meilleure corrélation topographique aux atteintes du champ visuel, que la mesure horizontale de l'épaisseur de l'anneau. Ce paramètre restait par contre dépendant de la taille de la papille. Les grandes papilles ont physiologiquement des anneaux plus fins (car les fibres optiques sont réparties sur une circonférence plus grande), et vice-versa. Un nouveau paramètre consistant en la



**Fig. 1 :** Rapport coût/efficacité pour le dépistage d'un sujet atteint de glaucome (d'après Thomas SM et al.) [1]. Noter le rapport de 1 à 4 pour le coût d'un cas dépisté.

# SIMBRINZA®

(brinzolamide 10 mg/ml + tartrate de brimonidine 2 mg/ml)  
collyre en suspension



**Il est unique\*\*, c'est écrit**



**1<sup>re</sup> et seule association fixe sans bêtabloquant ni prostaglandine\*\***



**Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire, pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante\*. Médicament de seconde intention en cas de réduction insuffisante de la PIO par brinzolamide ou par brimonidine en monothérapie ou en substitution de l'administration conjointe de brinzolamide et de brimonidine\*\*.**

\* Résumé des Caractéristiques du Produit SIMBRINZA®.

\*\* Avis de la Commission de la Transparence du 3 décembre 2014. SIMBRINZA® contient du brinzolamide et de la brimonidine.

Les mentions obligatoires sont accessibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

## L'Année ophtalmologique

mesure de l'aire complète d'une section de l'anneau neurorétinien réalisée selon un plan perpendiculaire à l'orientation des fibres optiques a récemment été développée et intégrée à des OCT utilisables en pratique clinique pour corriger cela. Ce paramètre est appelé BMO-MRA (*Bruch Membrane Opening Minimal Rim Area*). Des travaux récents ont montré que ce paramètre ne variait pas significativement en cas de papilles de grandes tailles ou de petites tailles ( $1,22 \pm 0,25 \text{ mm}^2$  pour des micro-papilles *versus*  $1,26 \pm 0,27 \text{ mm}^2$  pour des papilles de grandes tailles), alors que les paramètres plus anciens comme par exemple l'épaisseur varient significativement (BMO-MRW :  $243,14 \pm 43,12 \text{ }\mu\text{m}$  *versus*  $338,97 \pm 69,39 \text{ }\mu\text{m}$ ) [3]. L'aptitude diagnostique de ce nouveau paramètre BMO-MRA était meilleure que celle de la mesure classique de l'épaisseur de la couche des fibres optiques péri-papillaires RNFL (aire sous la courbe ROC de 0,98 *versus* 0,84), avec une différence encore plus importante en cas de micro- ou macro-papille (fig. 2).

### 2. OCT angiographie

L'angiographie OCT permet à partir de coupes répétées d'une même structure (B-scans) de mettre en évidence les mouvements d'objets diffusant la lumière et ainsi de construire une représentation tridimensionnelle de la vascularisation et micro-vascularisation rétinienne, choroïdienne, et des différents réseaux vasculaires de la tête du nerf optique [2]. Des travaux récents ont montré que les patients glaucomateux présentaient souvent une raréfaction du réseau vasculaire présent au niveau du tissu composant l'anneau neurorétinien [2,6]. Cette raréfaction du réseau vasculaire semble être proportionnelle à la sévérité du glaucome. D'autres travaux publiés récemment ont également montré que les patients glaucomateux présentent comparativement à des sujets sains de même âge une diminution de la densité vasculaire des couches les plus internes de la rétine péri-papillaire et du pôle

postérieur, notamment de la densité des vaisseaux situés dans la couche des fibres nerveuses rétiniennes et donc impliquée dans la vascularisation des cellules ganglionnaires rétiniennes. Des paramètres quantitatifs issus de ces travaux permettent de distinguer des sujets glaucomateux de sujets sains avec une sensibilité et une spécificité élevée [6]. Des données présentées cette année montrent néanmoins certaines limites actuelles de l'utilisation de l'angio-OCT dans le domaine du glaucome [7-9] (fig. 3). D'une part la plupart des appareils commercialisés ne fournissent actuellement que des cartes de la vascularisation papillaire et péri-papillaire,

mais sans paramètres quantitatifs reproductibles qui permettraient de distinguer des sujets glaucomateux de sujets sains, ou de rechercher et quantifier une évolution d'un glaucome. L'analyse des données apportées est donc uniquement subjective. Enfin, quelques travaux réalisés avec des appareils permettant une analyse quantitative montrent une aptitude diagnostique pas meilleure que celle de l'analyse de l'épaisseur de la couche des fibres optiques (RNFL). L'angio-OCT apporterait donc une analyse supplémentaire mais pas réellement plus performante de celle de la couche des fibres optiques ou de la papille, dont la place reste à être précisée.

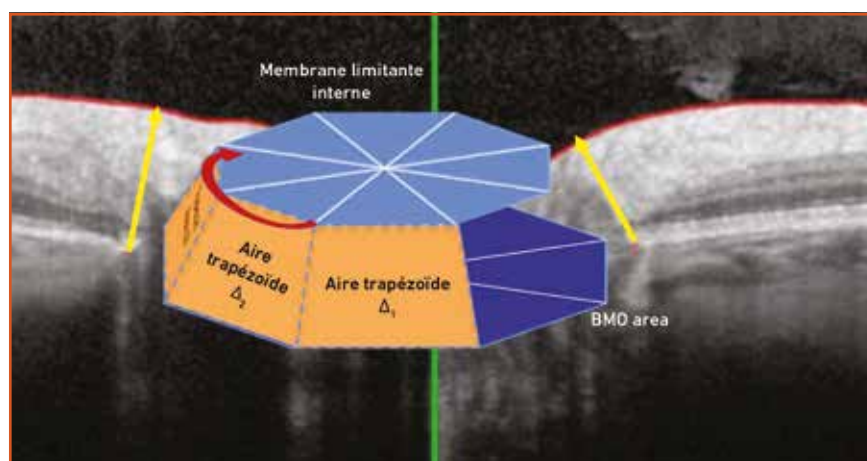


Fig. 2 : Calcul de l'aire minimale d'une coupe transversale de l'anneau neurorétinien, paramètre indépendant de la taille de la papille. D'après Enders *et al.* [3].

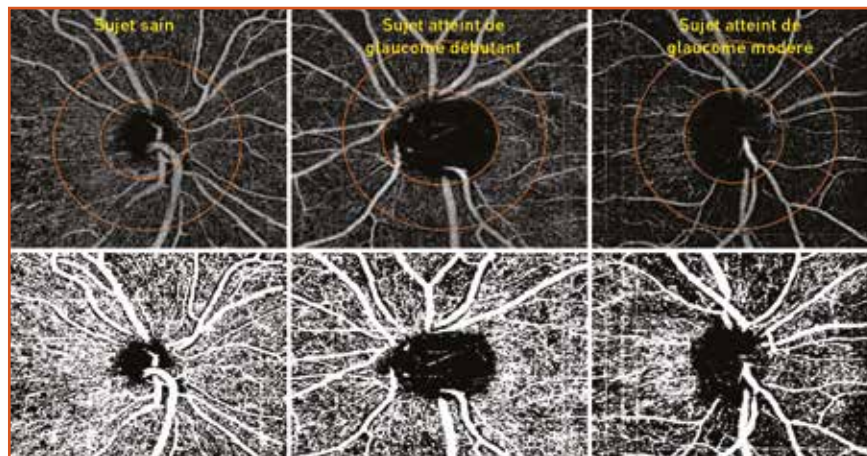


Fig. 3 : Comparaison de la densité du réseau vasculaire de l'anneau neurorétinien et des couches internes de la rétine chez un sujet sain, un sujet atteint de glaucome débutant pré-périmétrique et un sujet atteint de glaucome modéré. D'après Yarmohammadi *et al.* [9].

## De nouvelles procédures chirurgicales ?

Ces 10 dernières années ont été développés de nombreux micro-drains destinés à réduire la PIO, mais d'une façon peu invasive et devant de ce fait permettre d'avoir moins de complications que les chirurgies filtrantes conventionnelles trabéculotomie et sclérectomie. Ces techniques sont nommées chirurgies micro-invasives du glaucome (*Minimally Invasive Glaucoma Surgery MIGS*) ou chirurgies indépendantes de la conjonctive (*Conjunctival Independent Glaucoma Surgery*), et peuvent être classées en procédures réalisées *ab externo* (sans ouverture de la paroi de l'œil), telles que la pose du drain Express, du drain InnFocus MicroShunt ou la procédure de canaloplastie, ou réalisées *ab interno* (nécessitant une ouverture de la paroi de l'œil), telles que le drain iStent, le drain intracanaliculaire Hydrus, la trabéculotomie par le dispositif Trabectome, les drains suprachoroïdiens Cy Pass, Goldshunt ou Starflo [11].

L'utilisation de ces micro-drains a probablement été limitée par des études montrant pour les générations les plus anciennes de ces dispositifs des résultats mitigés, avec notamment pour les procédures réalisées *ab interno* une aptitude à réduire la PIO modeste et inférieure à celle des chirurgies filtrantes.

En 2016 ont été présentés les premiers résultats de deux nouveaux micro-drains, qui semblent très prometteurs, et laissent augurer une possible utilisation de ceux-ci en remplacement des chirurgies filtrantes :

– le drain Midi-Arrow (InnFocus MicroShunt, Santen), composé d'un petit tube souple en matériaux biocompatibles inséré dans une petite pochette sclérale par voie externe de façon à mettre en communication la chambre antérieure et les espaces sous-conjonctivaux, semble permettre une baisse pressionnelle importante et comparable à celle permise par les chirurgies filtrantes convention-



**Fig. 4 :** Drain Xen inséré par voie interne et permettant le drainage de l'humeur aqueuse vers les espaces sous-conjonctivaux, avec visibilité de la bulle de filtration et des espaces liquidiens sous-conjonctivaux (aquesys.com/xen).

nelles. Ainsi, une publication a rapporté les résultats à 3 ans de ce micro-drain chez 14 patients opérés de pose du drain seule et 9 opérés avec une chirurgie de la cataracte associée. Le taux de succès (PIO  $\leq 14$  mm Hg et réduction de la PIO  $\geq 20$  %) était de 100 %, 91 %, et 95 % à 1 an, 2 ans et 3 ans. La PIO était réduite de  $23,8 \pm 5,3$  à  $10,7 \pm 2,8$ ,  $11,9 \pm 3,7$ , et  $10,7 \pm 3,5$  mm Hg à 1 an, 2 ans et 3 ans. Les cas d'hypotonies étaient peu fréquents et transitoires (13 %). Aucun cas de fuite d'humeur aqueuse, érosion, migration du tube ou infection n'était rapporté ; – le drain Xen (Aquesys, Allergan) (**fig. 4**) composé lui aussi d'un petit tube en gel souple, mais inséré par voie interne après ouverture de la chambre antérieure dans l'angle jusqu'au niveau des espaces sous-conjonctivaux. De façon similaire, des résultats très prometteurs ont été présentés lors du congrès de l'*European Glaucoma Society* en juin 2016. Une cohorte importante de 111 yeux a bénéficié de la pose du drain. La PIO était réduite de 21,6 mm Hg à 14,3 mm Hg à 6 mois (réduction de 31,7 %) et 13,6 mm Hg à 12 mois (réduction de 35,8 %). Une réduction pressionnelle d'au moins 20 % était atteinte pour

86,4 % des yeux opérés. Les complications étaient peu nombreuses, avec notamment aucun cas d'endophtalmie ou de fuite d'humeur aqueuse.

## BIBLIOGRAPHIE

1. THOMAS SM, JEYARAMAN MM, HODGE WG *et al.* The effectiveness of teleglaucoma versus in patient examination for glaucoma screening: asystematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014;9:e113779.
2. DONG ZM, WOLLSTEIN G, SCHUMAN JS. Clinical Utility of Optical Coherence Tomography in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:556-567.
3. ENDERS P, ADLER W, SCHAUB F *et al.* Novel Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Area Equalizes Disc Size Dependency and Offers High Diagnostic Power for Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57: 6596-6603.
4. GMEINER JM, SCHREMS WA, MARDIN CY *et al.* Comparison of Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Width and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Early Glaucoma Assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:575-584.
5. LEE EJ, LEE KM, KIM H *et al.* Glaucoma Diagnostic Ability of the New Circumpapillary Retinal

**Première Mondiale**  
en Photocoagulation :  
**Cavité Laser à Fibre 577nm**








**NOUVEAU**

- LONGUEUR D'ONDE PURE JAUNE
- RÉPARTITION HOMOGÈNE DE L'IMPACT LASER
- DURÉE DE VIE PROLONGÉE

**5**  
ANS  
GARANTIE  
SANS LASER

**Symposium SFO**  
**Glaucome : du Diagnostic à la Thérapeutique**  
Samedi 6 mai 2017 - de 12h30 à 13h30 - Salle 241, Niveau 2  
**SFO, stand F13**

Siège social : Tél : +33 (0)4 73 745 745  
info@quantel-medical.fr  
www.quantel-medical.fr



Le laser EASYRET est un laser pour applications ophtalmologiques et est un dispositif médical de classe IIb fabriqué par QUANTEL MEDICAL et dont l'évaluation de conformité a été réalisée par l'organisme UNIC-MED « CE 0459 ». Il est destiné aux professionnels de santé dans le cadre du traitement de certaines affections oculaires. Lire attentivement la notice d'utilisation. Pour le bon usage de ce produit, il est recommandé de suivre les indications et contre-indications détaillées dans la notice d'utilisation du produit.  
Document publicitaire à destination des professionnels de santé.  
10/07/QUANTEMED/PM/003 Date de réalisation : JUILLET 2016

- Nerve Fiber Layer Thickness Analysis Based on Bruch's Membrane Opening. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57: 4194-4204.
6. GAO SS, JIA Y, ZHANG M *et al*. Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:27-36.
  7. LIU L, JIA Y, TAKUSAGAWA HL *et al*. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:1045-1052.
  8. SCRIPSEMA NK, GARCIA PM, BAVIER RD *et al*. Optical Coherence Tomography Angiography Analysis of Perfused Peripapillary Capillaries in Primary Open-Angle Glaucoma and Normal-Tension Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:611-620.
  9. YARMOHAMMADI A, ZANGWILL LM, DINIZ-FILHO A *et al*. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Healthy, Glaucoma Suspect, and Glaucoma Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:451-459.
  10. JIA Y, WEI E, WANG X *et al*. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*, 2014;121:1322-1332.
  11. RICHTER GM, COLEMAN AL. Minimally invasive glaucoma surgery: current status and future prospects. *Clin Ophthalmol*, 2016;10:189-206.
  12. BATLLE JF, FANTES F, RISS I *et al*. Three-Year Follow-up of a Novel Aqueous Humor MicroShunt. *J Glaucoma*, 2016;25:e58-65.
  13. SHEYBANI A, LENZHOFFER M, HOHENSINN M *et al*. Phacoemulsification combined with a new ab interno gel stent to treat open-angle glaucoma: Pilot study. *J Cataract Refract Surg*, 2015;41:1905-1909.
  14. STALMANS I, VERA V. Evaluation of the XEN implant in patients with moderate primary open-angle glaucoma: 1-year results. Presented at EGS 2016.

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

## L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en chirurgie de la cataracte ?



**S. ZALUSKI**  
VISIS, PERPIGNAN.

### Un millions de cataractes à opérer d'ici la fin de la décennie : un véritable défi pour notre profession

L'année 2016 aura vu le nombre de cataractes opérées en France atteindre les 830 000 interventions. La croissance de 4,40 % sur une année devrait nous amener au million de chirurgies à l'aube de la prochaine décennie. L'optimisation de la prise en charge de nos patients et l'importance de la qualité des systèmes organisationnels seront certainement au cœur du défi représenté pour une profession, par ailleurs en grand danger de réduction des ses effectifs. La réunion de la SAFIR 2016 a permis de considérer cet aspect en montrant la diversité des pratiques organisationnelles dans un même groupe d'établissements privés (communication personnelle). La tendance est à l'augmentation des volumes d'activité par chirurgien avec une nette réduction des

opérateurs affichant moins de 300 interventions/an et un nombre croissant d'opérateurs approchant ou dépassant les 1 000 interventions/an (étude sur les habitudes des ophtalmologistes français par Richard Gold). De nombreux efforts restent à faire dans l'organisation de nos outils et le symposium *Pratiques organisationnelles en chirurgie de la cataracte*, dans le cadre de la réunion de la SAFIR des 6 et 7 mai prochains ([www.safir.org](http://www.safir.org)), s'efforcera de poser les problèmes et d'évoquer des solutions pratiques.

### Les évidences sont parfois bonnes à dire et à redire : l'intervention de la cataracte améliore les performances visuelles à court et long terme.

Elle se traduit également par un indice de satisfaction élevé et durable et par une amélioration de la condition socio-émotionnelle des opérés dont l'origine est peu claire, probablement multiple, et qui vient s'ajouter à la stricte performance visuelle.

À Londres [1], plusieurs questionnaires d'évaluation du résultat postopératoire ont été soumis aux patients opérés 3 semaines puis 3 mois après la chirurgie. Ces évaluations confirment, s'il en est besoin, l'avantage fonctionnel de la chirurgie. Un point important est la mise en évidence à 3 mois d'une amélioration de la condition socio-émotionnelle du patient suggérant l'implication de modifications postopératoires retardées au niveau d'aires cérébrales contrôlant les interactions sociales et le statut émotionnel. Tous les questionnaires montraient une faible corrélation avec l'acuité visuelle qui n'apparaît pas comme un

élément déterminant du score de satisfaction. Eva Mönestam [2] a évalué, en Suède, le devenir de patients opérés 15 ans plus tôt (année 1997-1998). Le questionnaire VF-14 leur a été soumis en préopératoire, puis 4 mois, 5, 10 et 15 ans après la chirurgie. L'étude a inclus 190 patients (83 % de survivants). Quinze ans après la chirurgie, l'acuité est passée de 20/20 à 20/25 sur l'œil opéré. 60 % des patients ont une dégradation de leur acuité de loin. 54 % ne notent aucune détérioration sur le questionnaire VF-14 et 79 % constatent une perte de 10 points ou moins. Une capsulotomie a été effectuée pour 49 % des yeux opérés avant 65 ans et 29 % au-delà. La cause la plus fréquente de détérioration visuelle est la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

### Les comorbidités sont un facteur de moins bon pronostic fonctionnel et général

Abhishek Payal [3] a étudié aux USA les résultats de la chirurgie de la cataracte en fonction du stade ASA des patients opérés sur une série de près de 5 000 yeux de près de 4 000 patients. Sur tous les items du questionnaire de qualité de vie liée à la vision, les scores s'améliorent après chirurgie dans tous les groupes. L'incidence du syndrome de l'iris flasque, de l'OMC, des hospitalisations secondaires et des acuités postopératoires inférieures à 20/40 est significativement supérieure dans les groupes ASA III et IV comparés aux groupes ASA I et II. Dans les groupes ASA III et IV (4 032 yeux), on observe 8 décès dans les 30 jours suivant l'intervention. Tant sur le plan fonctionnel qu'en comorbidité, un score ASA élevé est un facteur de moins bon pronostic.

## I L'Année ophtalmologique

### Des progrès techniques au fil de l'eau

Quelques avancées technologiques [4] sur les phacoémulsificateurs permettent encore aujourd'hui d'améliorer leurs performances. L'utilisation de pointes longitudinales, torsionnelles ou elliptiques, les réglages de puissance ultrasonique, ceux des valeurs de flux et des niveaux de vide, le type de pompe Venturi ou péristaltique autorisent aujourd'hui des performances inédites. Cependant, la sécurité en phacoémulsification repose depuis toujours, et encore aujourd'hui, sur la qualité hydrofluïdique qui permet de travailler avec des réglages plus performants. Les derniers phacoémulsificateurs intègrent tous des modes d'optimisation concourant au maintien de la chambre antérieure : pour exemple, Alcon avec un contrôle actif de la pression intraoculaire pour le Centurion, AMO avec le système Fusion sur le Signature, Bausch + Lomb avec *DigiFlow* pour le Stellaris Activate.

### Certaines situations restent à risque malgré les progrès de la chirurgie

Une méta-analyse aride portant sur 22 études [5] confirme que la chirurgie de cataracte sur pseudoexfoliation capsulaire reste encore à risque. Les taux de rupture capsulaire, issue de vitré, de déhiscence zonulaire, de luxation du noyau ou de l'implant sont élevés malgré les progrès des techniques.

### Plusieurs études de synthèse montrent l'absence de supériorité de la chirurgie assistée par laser femtoseconde comparée à la phacoémulsification traditionnelle.

Et ce pour l'acuité visuelle, la précision réfractive ou l'incidence des complications. Sans avantage notable, l'évolution

de la chirurgie par laser femtoseconde semble donc au moins devoir se faire vers une modification des machines les rendant plus aptes à s'intégrer dans nos blocs opératoires et financièrement plus accessibles. Le risque, pour l'industrie serait, sinon, de voir cette technologie disparaître au profit d'un autre procédé émergent plus simple, moins onéreux, qui pourrait rivaliser avec tout ou partie des performances du laser femtoseconde.

La chirurgie de la cataracte assistée par laser femtoseconde (FLACS) a fait l'objet de deux revues de publications et d'une étude multicentrique internationale. Day [6] a analysé 16 publications émanant de nombreux pays. L'analyse a porté notamment sur les complications per- et postopératoires et les résultats fonctionnels. Cette étude transversale portant sur plus de 1 000 yeux opérés n'a pas été en mesure de montrer une équivalence ou une supériorité de la chirurgie assistée par laser comparée à la phacoémulsification standard. Ainsi, aucune conclusion n'est possible en termes de bénéfice ou de risque de la technique. De façon étonnante, aucune différence dans la durée du temps opératoire n'est mise en évidence. Il n'y a pas de données sur les études de satisfaction des patients ni d'analyse coût-efficacité. Sur ce point, nous attendons toujours les résultats de l'étude française FEMCAT. Popovic [7] a réalisé une méta-analyse à partir des données de la littérature portant sur 14 567 yeux dans 37 publications, certaines étant les mêmes que pour la publication de Day. Aucun gain n'est noté pour la technique de FLACS en matière de résultat fonctionnel et réfractif ou de complications globales. Les auteurs retrouvent avec le FLACS une concentration supérieure de prostaglandines et une incidence plus élevée des ouvertures capsulaires postérieures. Sonia Maning [8] a recueilli les données du registre EUREQO (*European Registry of Quality Outcomes for Cataract Surgery*) provenant de chirurgiens de 10 pays européens pour la chirurgie assistée par laser (courbe d'apprentissage exclue) et de 19 pays pour la phacoémul-

sification (PKE) standard. On peut noter ou déplorer que la France ne soit pas représentée. 3 379 données de FLACS ont été recueillies, 293 554 PKE standard. 2 814 FLACS ont été analysées comparées à 2 814 PKE appariées. Les conclusions sont les suivantes : l'étude n'apporte aucune évidence quant à un avantage de la technique de FLACS comparée à la PKE conventionnelle. Les complications peropératoires étaient identiques et de faible incidence dans les deux groupes. Les complications postopératoires à deux mois étaient plus élevées dans le groupe FLACS notamment pour l'œdème de cornée et l'opacification capsulaire postérieure précoce avec retentissement fonctionnel, dans une mesure moindre pour l'inflammation justifiant un traitement.

### ■ Implantation multifocale

**L'implantation multifocale est confirmée dans son efficacité. La variété des implants, de leurs performances, de leurs matériaux et l'attention aux habitudes de vie de nos patients justifient d'indications réfléchies et concertées tenant compte de l'écoute et des nécessités d'une bonne information...**

L'efficacité et la sécurité des implants multifocaux ont fait l'objet d'une méta-analyse [9] pour la chirurgie de la cataracte et du cristallin clair. 203 publications ont été retenues et analysées représentant plus de 10 000 yeux. Les acuités visuelles non corrigées de loin à 20/20 varient en fréquence de 95 % (cas le plus fréquent) à 37 % pour une série. Les estimations d'acuité de près et intermédiaire sont peu comparables du fait des différences de méthodes d'évaluation. L'indépendance aux lunettes est de 80,1 % mais plus élevée, jusqu'à 100 %, dans 5 études incluant des implants diffractifs, en *mix-and-match* ou trifocaux. La sensibilité aux contrastes est peu affectée, les halos et éblouissements restent fréquents mais considérés comme gênants pour 0 à 10 % des patients selon les études. En matière de satisfaction, les études ayant

# ANSES EN C BIFIDES par PhysiOL

Une plateforme  
de LIO innovante

**PhysiOL**  
ADVANCED OPTICAL SOLUTIONS

PODEYE  
MONOFOCAL OPTIC



ANKORISTORIC  
MONOFOCAL OPTIC



FINEVISION TORIC  
TRIFOCAL OPTIC



Beyond the limits of vision

PhysiOL France • 12, rue Louis Courtois de Viçose • Portes Sud Bât 3 • 31100 Toulouse •  
Tél: 33 (0) 820 839 223 • Fax: 33 (0) 562 162 779 • [contact@physiolfrance.fr](mailto:contact@physiolfrance.fr) • [www.physiol.fr](http://www.physiol.fr)

PodEye, Ankoris et FineVision Toric sont des implants intraoculaires de chambre postérieure destinés à être positionnés dans le sac capsulaire en remplacement du cristallin au cours de la chirurgie de la cataracte afin de corriger l'aphakie pour PodEye, l'aphakie et l'astigmatisme cornéen pour Ankoris, l'aphakie, la presbytie et l'astigmatisme cornéen pour FineVision Toric. PodEye, Ankoris et FineVision Toric sont des dispositifs médicaux de classe IIb fabriqués par PhysiOL sa/nv (Liège, Belgique) dont la conformité CE 0473 a été établie par Intertek-AMTAC Certification Services Limited, UK. Ces dispositifs médicaux sont pris en charge par les organismes publics d'assurance maladie au titre de leur inclusion dans le GHS relatif aux interventions intraoculaires sur le cristallin. Leur usage est réservé aux chirurgiens ophtalmologistes. Avant utilisation, lire attentivement les informations figurant sur la notice et l'étiquetage du dispositif. 12/2016. 16/12/PHYSIOL/PM/017.

## I L'Année ophtalmologique

comparé la multifocalité à la monofocalité montrent un score global légèrement supérieur avec le multifocal, bien supérieur pour la vision de près. Les taux d'explantation varient de 0 à 4 % (incluant les décentrement et les erreurs de puissance).

Une étude Cochrane [10] a analysé 20 publications comparant multi et monofocalité. Les conclusions confirment l'efficacité de la méthode avec des résultats fonctionnels différents selon le type d'implant multifocal. Les effets secondaires variables justifient de poser l'indication au regard de la motivation et des habitudes de vie des patients.

Le choix entre bi et trifocalité est discuté par Kohnen [11], et Mendicuti [12] publie une étude multicentrique avec l'implant AT Lisa tri 839MP retrouvant une indépendance aux lunettes pour plus de 90 % des patients.

Le phénomène de *glistening* observé avec certains implants hydrophobes est bien connu. Une étude expérimentale états-unienne [13] utilisant un système de *ray-tracing* a montré l'incidence de ce *glistening* sur la perte de performance des implants en matière de modulation de transfert. Cet effet compromet particulièrement la qualité de vision pour les implants multifocaux en diminuant la sensibilité aux contrastes et en augmentant les phénomènes de diffusion de la lumière.

**... et ce d'autant plus que la gamme des implants à profondeur de champ étendue vient s'ajouter aux choix traditionnels de la bifocalité et de la trifocalité.**

2016 aura également vu se développer une nouvelle gamme d'implants communément classés dans le groupe des implants à profondeur de champ étendue. Les concepts en sont différents mais l'objectif est d'obtenir une courbe de défocalisation plate et étendue permettant au moins une excellente vision intermédiaire et une réduction des effets photiques habituels des multifocaux.

Les résultats de l'étude internationale européenne Concerto sur l'implant Tecnis Symphony incluant 411 patients ont été publiés par Béatrice Cochener [14]. L'implant Symphony fonctionne sur le principe d'une technologie diffractive achromatique (**fig. 1**) produisant une image focale étendue. L'indépendance aux lunettes ou un port occasionnel sont obtenus dans environ 90 % des cas en vision de loin et intermédiaire et dans plus de 70 % des cas

en vision de près. L'évaluation des halos donne un score de 90 % environ pour nuls ou modérés, sévères pour 3 % des patients. Pour les éblouissements respectivement 93 % et 2 %.

D'autres modèles d'implants à profondeur de champ étendue sont apparus sur le marché.

L'IC-8 (**fig. 2 et 3**) est un implant acrylique hydrophobe monobloc asphé-

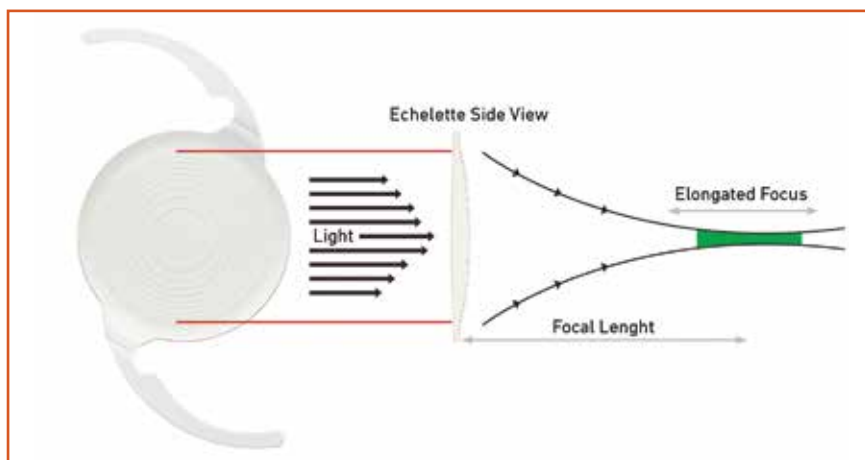


Fig. 1 : Implant Symphony.

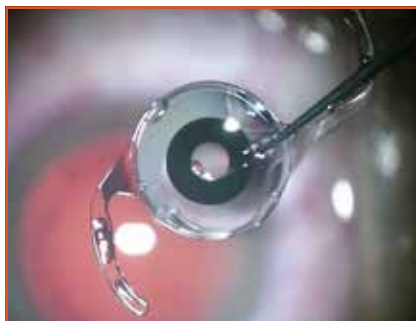


Fig. 2 : Implant Acufocus IC-8.



Fig. 3 : Implant Acufocus IC-8 postopératoire J1.

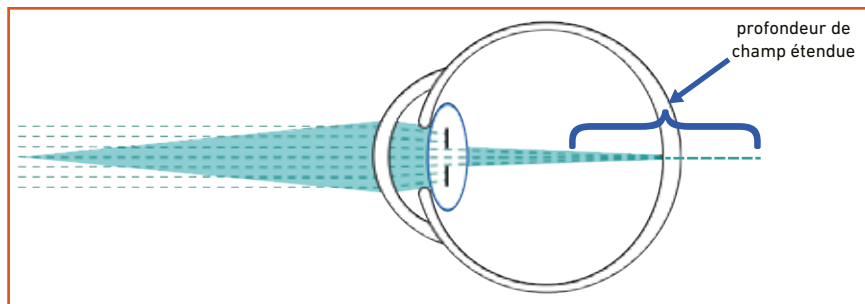


Fig. 4 : Œil avec implant IC-8.

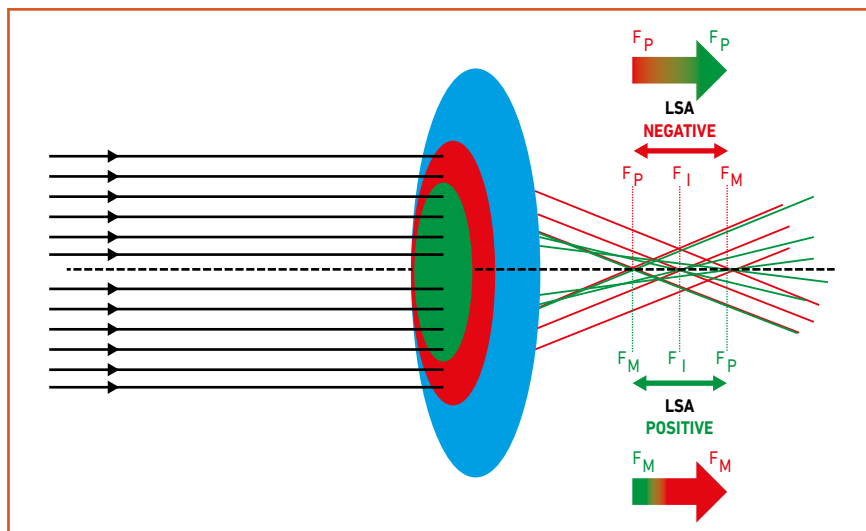
rique. Il fonctionne selon le principe du trou sténopéique (**fig. 4**) avec un anneau pigmenté central composé de fluorure de vinylidène et de nanoparticules de carbone d'un diamètre interne de 1,36 mm et externe de 3,23 mm. Le principe est celui de l'*inlay* cornéen Kamra. L'implantation se fait sur le seul œil dominé et permet, en évitant les phénomènes de halos, d'obtenir une vision intermédiaire de qualité. Le principe optique permettrait une tolérance à l'amétropie sphérique de 0.75D et cylindrique de 1.5D. Actuellement, l'implantation nécessite une incision de 3,5 mm.

L'implant Mini Well Ready (**fig. 5**) est une lentille intraoculaire en copolymère hydrophile-hydrophobe d'un diamètre de 10,75 mm et d'une zone optique de 6 mm. Il est composé de 3 zones optiques. Le principe optique repose sur la technologie Wavefront, les deux zones centrales présentent des aberrations sphériques inverses avec des zones de transition douces, la zone périphérique est monofocale. Il est proposé comme implant multifocal progressif sans phénomènes photiques.

L'Instant Focus (**fig. 6**) est un implant acrylique hydrophile d'un diamètre de 10,8 mm et d'une optique de 6 mm. Il présente des propriétés optiques par lesquelles l'image est transformée en un tube de lumière sur une distance de 3 dioptries (**fig. 7**). La courbe de défocalisation est presque plate. Il ne serait pas observé de halos.

**Des progrès dans de nombreux domaines, des mesures aux calculs, permettent d'améliorer encore la précision réfractive. Le facteur humain reste essentiel.**

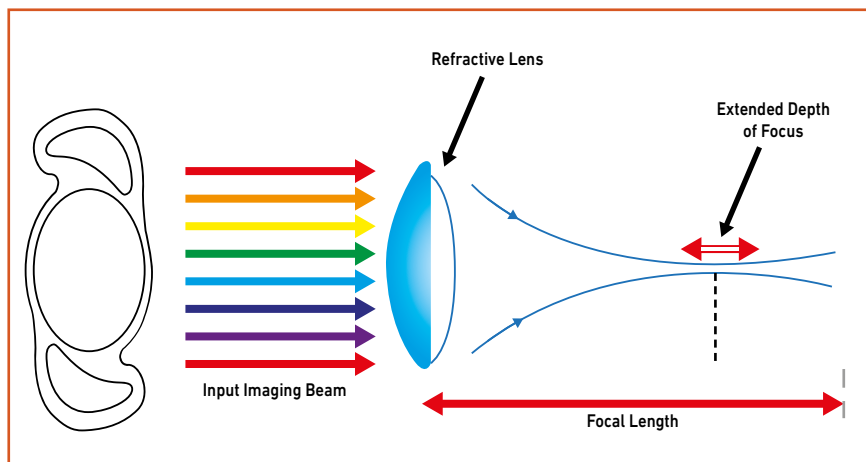
Un des piliers de la satisfaction des patients est la précision réfractive. Les outils de mesure sont donc fondamen-



**Fig. 5 :** Implant Mini Well Ready.



**Fig. 6 :** Implant InFo (Instant Focus).



**Fig. 7 :** InFo (Instant Focus).

# L'Année ophtalmologique

taux et cette année a vu l'évaluation de plusieurs nouveaux biomètres [15] (IOLMaster 700, Carl Zeiss Meditec AG; Argos, Movu Inc; Aladdin, Topcon Europe Medical B.V.; AL-Scan, Nidek Co). La précision des mesures de longueur axiale, kératométrie et profondeur de chambre antérieure est acquise. Les formules utilisées sont parfois encore perfectibles. Deux études [16,17] ont comparé 7 et 9 formules différentes de calcul de puissance d'implant. Leurs résultats vont dans le sens d'une plus grande précision avec la formule de Barrett Universal II en utilisant le IOLMaster. L'utilisation du Lenstar LS 900 accorde une supériorité à la formule de Olsen, supériorité qui n'est pas retrouvée avec le IOLMaster.

Kaplovitz [18] à New York a bien montré l'importance, pour les résidents, d'une formation spécifique aux

mesures biométriques et aux calculs d'implants pour la précision réfractive. Pour les implantations toriques, l'effet de l'astigmatisme de la face postérieure de la cornée fait l'objet de plusieurs publications. Israéliens [19] et Chinois [20] convergent : négliger l'incidence de la face postérieure aboutit à des erreurs significatives pour la mesure de l'astigmatisme total et l'utilisation du nomogramme de Baylor réduit l'astigmatisme résiduel.

Alcon et AMO proposent d'ores et déjà les calculateurs intégrant les nomogrammes de Barrett (<http://www.ascrs.org/barrett-toric-calculator>) ou de Koch (nomogramme de Baylor). Sur une simulation (calculateur AMO), on peut noter (fig. 8 à 11), notamment en cas d'astigmatisme conforme, la réduction du cylindre de l'implant calculé en intégrant l'effet de la face postérieure.

**Les études épidémiologiques confirment que l'injection intraoculaire de céfuroxime a largement diminué la fréquence de l'endophtalmie. Il n'y a pas de complications rétinienne associées à un bon usage.**

Sathish Sranivasan (U.K.) [21] analyse le paradoxe entre une Europe où 23 pays ont autorisé l'Aprokam et les USA, où les débats persistent sur l'intérêt et les modalités de l'antibiothérapie intraoculaire. Sur le plan épidémiologique, deux séries d'études françaises utilisant la base de données du PMSI ont définitivement affirmé l'efficacité de la céfuroxime injectée en chambre antérieure en fin d'intervention pour prévenir l'endophtalmie aiguë postopératoire. Catherine Creuzot-Garcher [22] a analysé les données des plus de six mil-



Fig. 8 : Calcul d'implant torique sans nomogramme de Baylor (astigmatisme conforme).



Fig. 9 : Calcul d'implant torique avec nomogramme de Baylor (astigmatisme conforme).

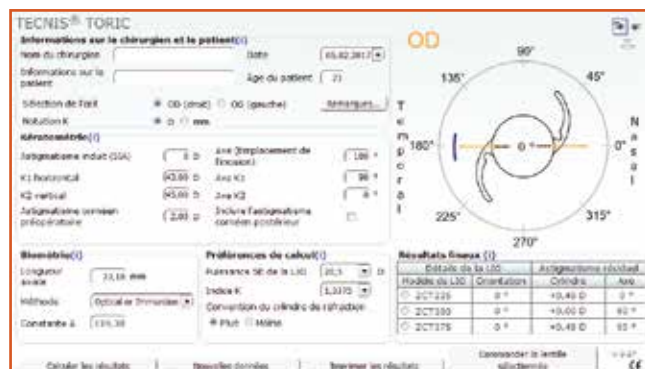


Fig. 10 : Calcul d'implant torique sans nomogramme de Baylor (astigmatisme inverse).



Fig. 11 : Calcul d'implant torique avec nomogramme de Baylor (astigmatisme inverse).

lions de cataractes opérées entre 2005 et 2014. L'incidence globale de l'endophtalmie est évaluée à 0,145 % en 2005, avant l'usage de la céfuroxime, puis à 0,053 % en 2014 avec une incidence de 0,046 % après injection et de 0,082 % sans injection. Vincent Daien [23] a analysé plus de trois millions de cataractes opérées entre 2010 et 2014. L'utilisation de la céfuroxime a été corrélée à l'utilisation du code CCAM d'injection de substance inerte ou organique dans la chambre antérieure de l'œil (BELB001). L'incidence de l'endophtalmie est passée de 0,11 % en 2010 à 0,05 % en 2014 concomitamment à l'augmentation de fréquence des injections de céfuroxime de 11,1 % à 79,1 % sur la même période. Le risque d'endophtalmie était nettement corrélé à la rupture capsulaire avec vitrectomie, situation qui justifie toujours l'usage de céfuroxime en fin d'intervention, celle-ci réduisant significativement le risque de 0,51 à 0,37 %. L'incidence de l'œdème maculaire cystoïde (OMC), évaluée en fonction de la prescription d'acétazolamide *per os*, n'est pas influencée par l'usage de la céfuroxime.

Vincent Daien [24] a également étudié l'incidence de l'œdème maculaire cystoïde sur une base de données incluant près de 20 000 cataractes opérées sans complication (sans code de vitrectomie) en Languedoc-Roussillon en 2010. L'incidence des OMC ayant justifié une prescription d'acétazolamide est de 0,95 %, nettement corrélée à l'âge du patient, variant de 2,38 % entre 40 et 54 ans à 0,68 % après 85 ans, plus élevée chez l'homme que chez la femme (1,25 % vs 0,73 %).

### L'intérêt des AINS en postopératoire reste incertain et de toute façon modéré

Une méta-analyse [25] a été effectuée afin de répondre à la question de l'intérêt de l'utilisation de collyres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) seuls ou en

association afin de réduire l'incidence de l'OMC postopératoire. 34 études ont été intégrées portant sur plus de 5 000 patients. Les conclusions sont peu significatives. Les AINS pourraient réduire le risque d'OMC mais dans une proportion qui semble avoir pu être exagérée par le passé. L'impact fonctionnel semble faible sur la vision et la qualité de vie. L'intérêt de l'association des AINS aux stéroïdes ou leur utilisation seule reste incertain. Il n'est pas possible de trancher pour l'influence du traitement sur la réduction des OMC chroniques, le problème principal pour les patients.

En 2017, les efforts conjugués de l'industrie et des praticiens permettent encore d'améliorer la sécurité et les performances fonctionnelles de la chirurgie de la cataracte. La technique de FLACS, si elle a ses partisans, n'a pas encore trouvé sa place pour l'intérêt général de la population et des praticiens. La tendance à l'optimisation de la puissance réfractive s'accroît en même temps que la variété de l'offre des implants. La chirurgie de la cataracte mérite plus que jamais sa place comme première indication de la chirurgie réfractive. Les défis de demain, en France tout au moins, seront cependant certainement autant de nature démographique et organisationnelle que liés aux techniques et aux innovations.

### BIBLIOGRAPHIE

1. FUNG SS, LUIS J, HUSSAIN B *et al.* Patient-reported outcome measuring tools in cataract surgery: Clinical comparison at a tertiary hospital. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:1759-1767.
2. MÖNESTAM E. Long-term outcomes of cataract surgery: 15-year results of a prospective study. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:19-26.
3. PAYAL AR, SOLA-DEL VALLE D, GONZALEZ-GONZALEZ LA *et al.* American Society of Anesthesiologists classification in cataract surgery: Results from the Ophthalmic Surgery Outcomes Data Project. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:972-982.
4. MAMALIS N. Phacoemulsification technology update. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:651-652.
5. VAZQUEZ-FERREIRO P, CARRERA-HUESO FJ, POQUET JORNET JE *et al.* Intraoperative complications of phacoemulsification in pseudoexfoliation: Metaanalysis. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:1666-1675.
6. DAY AC, GORE DM, BUNCE C *et al.* Laser-assisted cataract surgery versus standard ultrasound phacoemulsification cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016;7.
7. POPOVIC M, CAMPOS-MÖLLER X, SCHLENKER MB *et al.* Efficacy and Safety of Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery Compared with Manual Cataract Surgery: A Meta-Analysis of 14 567 Eyes. *Ophthalmology*, 2016;123:2113-2126.
8. MANNING S, BARRY P, HENRY Y *et al.* Femtosecond laser-assisted cataract surgery versus standard phacoemulsification cataract surgery: Study from the European Registry of Quality Outcomes for Cataract and Refractive Surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:1779-1790.
9. ROSEN E, ALIÓ JL, DICK HB *et al.* Efficacy and safety of multifocal intraocular lenses following cataract and refractive lens exchange: Metaanalysis of peer-reviewed publications. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:310-328.
10. DE SILVA SR, EVANS JR, KIRTHI V *et al.* Multifocal versus monofocal intraocular lenses after cataract extraction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016.
11. KOHNEN T. Bifocality versus trifocality. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:183-184.
12. MENDICUTE J, KAPP A, LÉVY P *et al.* Evaluation of visual outcomes and patient satisfaction after implantation of a diffractive trifocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:203-10.
13. DEHOOG E, DORAISWAMY A. Evaluation of loss in optical quality of multifocal intraocular lenses with glisterings. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:606-612.
14. COCHENER B, Concerto Study Group. Clinical outcomes of a new extended range of vision intraocular lens: International Multicenter Concerto Study. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:1268-1275.
15. MAMALIS N. A New Year's resolution: Better patient outcomes after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:1-2.
16. KANE JX, VAN HEERDEN A, ATIK A *et al.* Intraocular lens power formula accu-

# info

## INSTANT FOCUS®

Profondeur de champ



Votre savoir-faire est précieux.  
Nos optiques sont précises.\*

Implant intraoculaire  
pour la chirurgie de la cataracte

Distribué par Horus Pharma  
148 av. G. Guynemer | Cap Var  
06700 Saint-Laurent du Var  
Tél. : +33 (0)4 93 19 54 03

[www.horus-pharma.com](http://www.horus-pharma.com)



CE 0086 | DM classe IIb | Swiss Advanced Vision, Suisse | Ce DM est pris en charge par les organismes publics d'assurance maladie au titre de son inclusion dans le GHS relatif aux interventions intraoculaires sur le cristallin. Les informations sont destinées aux professionnels de santé. Lire attentivement la notice d'instruction avant utilisation.\* Conformément à la norme ISO 11979-2 en vigueur : *Implants ophtalmiques - Lentilles intraoculaires - Partie 2 : propriétés optiques et méthodes d'essai.*

PHOTO: 11-1216 - 18/12/2016/PHARMAM003

racy: Comparison of 7 formulas. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:1490-1500.

17. COOKE DL, COOKE TL. Comparison of 9 intraocular lens power calculation formulas. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:1157-1164.
18. KAPLOWITZ K, HONG BY, CHOU TY *et al.* Improved refractive outcomes of postgraduate year 4 cataract surgery after implementing a stepwise biometry lecture series reinforced by self-assessment at a teaching program. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:524-529.
19. REITBLAT O, LEVY A, KLEINMANN G *et al.* Effect of posterior corneal astigmatism on power calculation and alignment of toric intraocular lenses: Comparison of methodologies. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:217-225.
20. ZHENG T, CHEN Z, LU Y. Influence factors of estimation errors for total corneal astigmatism using keratometric astigmatism in patients before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:84-94.
21. SRINIVASAN S. Intraocular antibiotics during cataract surgery: Risks and benefits. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:1547-1548.
22. CREUZOT-GARCHER C, BENZENINE E, MARIET AS *et al.* Incidence of Acute Postoperative Endophthalmitis after Cataract Surgery: A Nationwide Study in France from 2005 to 2014. *Ophthalmology*, 2016;123:1414-1420.
23. DAIEN V, PAPINAUD L, GILLIES MC *et al.* Effectiveness and Safety of an Intracameral Injection of Cefuroxime for the Prevention of Endophthalmitis After Cataract Surgery With or Without Perioperative Capsular Rupture. *JAMA Ophthalmol*, 2016;134:810-816.
24. DAIEN V, PAPINAUD L, DOMERG C *et al.* Incidence and Characteristics of Cystoid Macular Edema after Cataract Surgery. *Ophthalmology*, 2016;123:663-664.
25. LIM BX, LIM CH, LIM DK *et al.* Prophylactic non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of macular oedema after cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016.

L'auteur a déclaré exercer des fonctions de consultant pour les laboratoires AMO et Théa.

## L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf dans les pathologies cornéennes ?



**P. FOURNIÉ**

Centre de Référence National du Kératocône, CHU, TOULOUSE.

### Quoi de neuf dans le kératocône ?

#### 1. Causes du kératocône

Le kératocône reste une maladie mystérieuse, multifactorielle, avec une probable susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux favorisant sa survenue. Sur une base déclarative, 36 experts internationaux ont rapporté comme facteurs de risque de kératocône [1] : le frottement des yeux, l'allergie oculaire, un terrain atopique, la trisomie 21, des facteurs ethniques (asiatique ou arabe), le *floppy eyelid syndrome*, les maladies du collagène (Marfan, Ehlers-Danlos) et l'amaurose congénitale de Leber. L'extraction de données médicales de 2001 à 2012 d'une grande cohorte de patients américains à partir d'une base de données d'une assurance médicale a permis d'analyser 16 053 patients atteints de kératocône compa-

rés à un groupe de patients contrôles appariés [2]. Dans cette étude rétrospective, les Noirs avaient 57 % et les Latinos 43 % plus de risque d'avoir un kératocône que les Blancs. Inversement, les Asiatiques avaient 39 % moins de risque. Considérant l'impact des maladies systémiques, le diabète était associé à un risque moindre d'association au kératocône ainsi que les maladies vasculaires du collagène. Le moindre risque de survenue d'un kératocône chez un patient diabétique pourrait découler d'un phénomène de glycosylation à l'origine d'un *crosslinking* cornéen protecteur.

Inversement, les personnes atteintes d'asthme, de syndrome d'apnée du sommeil ou de trisomie 21 avaient plus de risque d'avoir un kératocône. Il n'a pas été retrouvé d'association avec la rhinite allergique, les anomalies de la valve mitrale, les anévrismes, la dépression, ou le niveau d'éducation. Par contre, les patients vivant en milieu rural avaient 20 % moins de risque de présenter un kératocône. Ceci pourrait s'expliquer par un moindre accès à un spécialiste de la cornée ou par des facteurs de pollution qui, en milieu urbain, pourraient favoriser le frottement oculaire.

#### 2. Physiopathologie du kératocône

Deux hypothèses principales, non exclusives, prédominent pour expliquer la survenue d'un kératocône : une altération biomécanique et une origine biologique. Les récentes études *ex vivo* sur la biomécanique cornéenne, en utilisant la biomicroscopie de Brillouin, permettent d'obtenir un *mapping* cornéen de la résistance cornéenne. Ces études suggèrent un déficit focal biomé-

canique localisé au niveau de l'apex du kératocône [3]. La résistance de cornées kératocôniques semble altérée sur l'apex du kératocône mais pas à distance. En parallèle, a été publiée récemment une étude retrouvant une différence d'expression de facteurs inflammatoires et de facteurs de la matrice extracellulaire cornéenne au niveau de l'apex du kératocône par rapport à la cornée à distance de l'apex [4]. Cela suggère également une atteinte focale des cornées atteintes de kératocône, sans présager de l'origine de la maladie.

Pour pondérer cette observation, les recoupements biologiques sont très partiels entre les études. S'il en ressort globalement un déséquilibre structurel dans les cornées atteintes de kératocône associé à un stress métabolique et un déséquilibre dans la balance apoptose/prolifération, il existe de grandes variations pouvant s'expliquer par une analyse cornéenne à des temps variables de la maladie. Les cornées analysées le sont le plus souvent à la suite d'une greffe de cornée. On peut aisément comprendre qu'il s'agit de kératocônes sévères avec des événements biologiques qui peuvent être très différents à ce stade du kératocône par rapport aux stades initiaux de la maladie. Ces variations d'expression biologique peuvent aussi témoigner, en plus de variations chronologiques selon le stade évolutif du kératocône, de voies physiopathogéniques différentes qui aboutiraient à la même conséquence ectasique cornéenne. Le *primum movens* pourrait par contre être différent.

Il n'en reste pas moins que cette notion de déficit focal cornéen est intéressante

## L'Année ophtalmologique

avec des “traitements ciblés” qui font leur apparition et ont pour objectif de traiter sélectivement certaines zones cornéennes.

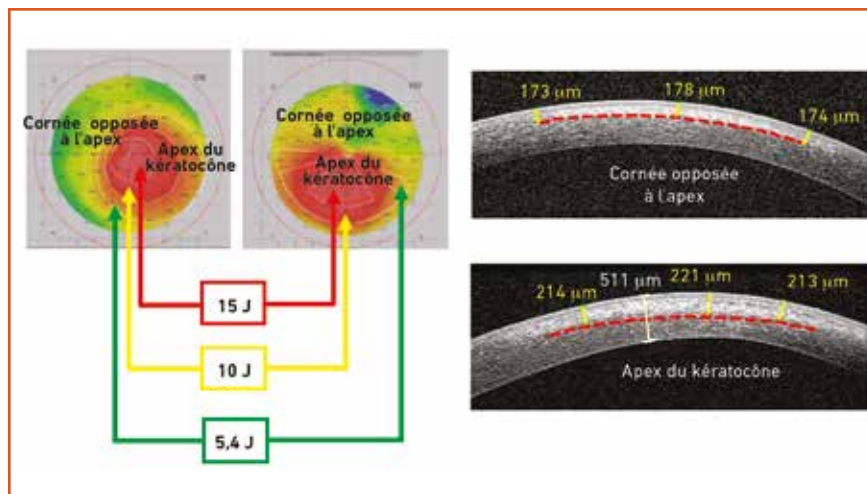
### 3. “Traitements ciblés” du kératocône

#### >>> Crosslinking cornéen topo-guidé

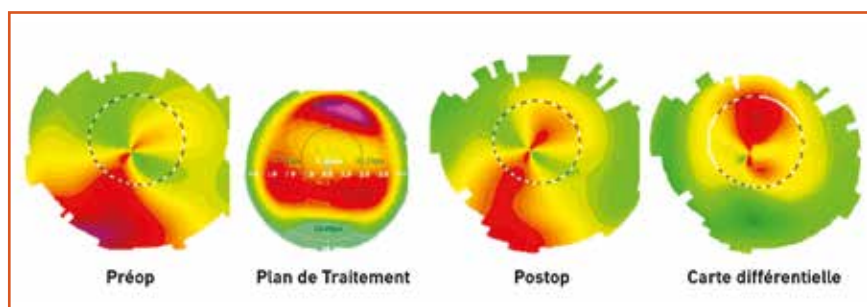
Le *crosslinking* cornéen guidé par la topographie délivre un traitement “multifocal” plus important sur l’apex du cône puis dégressif sur la pente du cône. La zone opposée au cône n’est pas traitée (**fig. 1**). L’énergie délivrée est très supérieure au traitement conventionnel mais épargne les 2 mm de la zone optique centrale. La densité endothéliale n’est pas modifiée sur les premiers reports de résultats [5, 6]. L’objectif est d’intégrer une “composante réfractive” au *crosslinking* pour cibler et renforcer la zone présumée de plus faible résistance. Les résultats préliminaires retrouvent un aplatissement cornéen inférieur plus important, avec une réduction du Kmax qui semblent supérieurs à ce que l’on observe après traitement conventionnel [5, 6]. Cela reste à confirmer sur un plus grand nombre de cas et sur un suivi plus long pour évaluer l’intérêt de ce traitement “personnalisé” par rapport au *crosslinking* conventionnel.

#### >>> PKR topo-guidée

Une étude récente, portant sur 60 patients, a rapporté les résultats à plus de 3 ans du *crosslinking* cornéen après débridement épithélial simple en comparaison d’un *crosslinking* précédé d’une photokératectomie guidée par la topographie [7]. Cette PKR avait pour objectif de régulariser en partie la surface cornéenne avec une correction d’environ 33 % de l’erreur réfractive myopique, et de 66 % de l’astigmatisme, sur une zone optique de 5,5 mm et une photoablation ne dépassant pas 50 microns pour un stroma résiduel avant *crosslinking* supérieur à 400 microns (**fig. 2**). Les résultats attestent



**Fig. 1 :** *Crosslinking* guidé par la topographie. La ligne de démarcation obtenue 1 mois après traitement est plus profonde en regard de l’apex du kératocône qu’au niveau de la corneée opposée à l’apex. Cela reflète un traitement plus profond sur les zones d’intensité maximale du *crosslinking*.

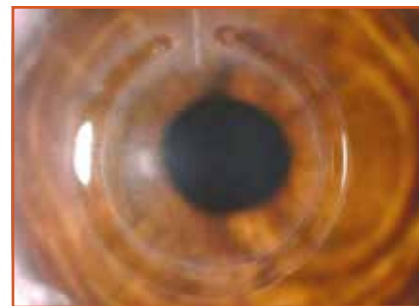


**Fig. 2 :** Photokératectomie réfractive guidée par la topographie avec aplatissement inférieur et bombement supérieur pour régulariser la zone optique centrale.

d’une meilleure acuité visuelle après procédure PKR topo-guidée avec un aplatissement cornéen supérieur et une stabilité identique au terme du suivi. La stabilité cornéenne doit être confirmée sur le long terme.

#### >>> Anneaux intracornéens

Nous disposons de plusieurs gammes d’anneaux intracornéens, d’épaisseur et de longueur d’arc variable, de zone optique également variable de 5, 6 et 7 mm. Les géométries les plus récentes en évaluation et à venir concernent des anneaux quasi-circulaires (**fig. 3**), des anneaux à base élargie (Keraring SG) (**fig. 4**), et des anneaux asymétriques (Keraring AS) (**fig. 5**). Les anneaux



**Fig. 3 :** Anneau de grande longueur d’arc (340°) pour le traitement d’un kératocône central évolué.

Keraring SG ont pour objectif de créer un exosquelette cornéen pour renforcer l’effet de néo-limbe et redéfinir une zone optique centrale plus régulière. Les anneaux Keraring AS ont une épaisseur variable sur leur longueur d’arc

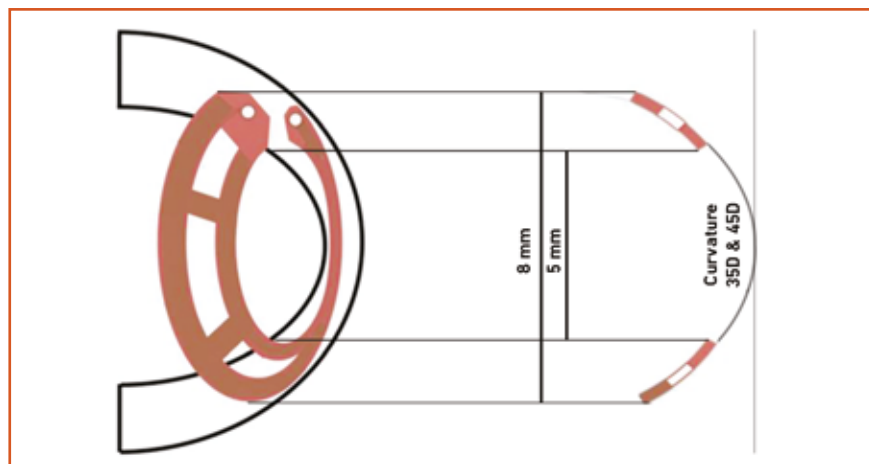


Fig. 4 : Anneau Keraring SG (seconde génération) avec une armature élargie répondant aux kératocônes évolués.

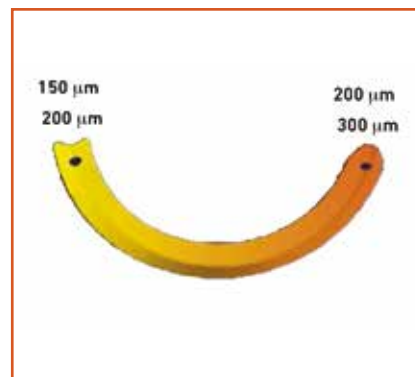


Fig. 5 : Keraring AS (asymétriques) pour répondre à l'asymétrie cornéenne avec la partie la plus épaisse de l'anneau en regard de la zone cornéenne conique la plus ectasique.

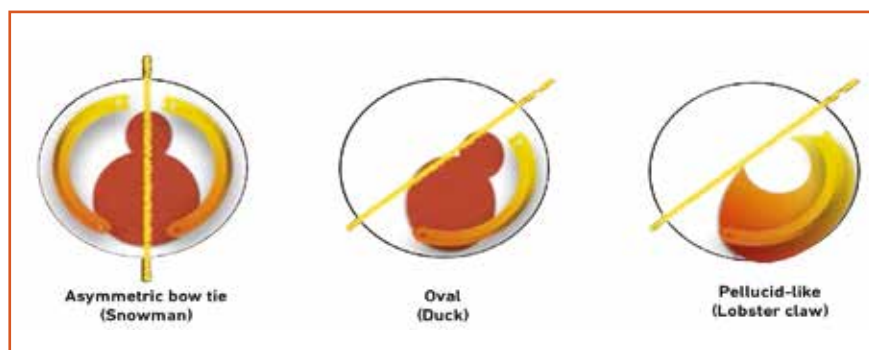


Fig. 6 : Exemples d'implantation d'anneaux Keraring AS.

pour répondre à l'asymétrie cornéenne du kératocône (fig. 6).

#### 4. Alternatives à la greffe de cornée dans le kératocône

La greffe de cornée reste le traitement de dernier recours dans le kératocône. L'essor du *crosslinking* cornéen et des autres cornéoplasties cornéennes, par anneaux intracornéens notamment, semble montrer les premiers effets sur le long terme avec un recul observé du nombre de greffe pour kératocône sur les 10 dernières années [8, 9]. D'autres alternatives à la "greffe traditionnelle" transfixiante ou lamellaire profonde sont toujours recherchées.

##### >>> Greffe de couche de Bowman

La greffe de couche de Bowman est une technique récemment décrite dans la

prise en charge du kératocône [10]. Son objectif est de stabiliser le kératocône pour permettre le maintien du port de lentille de contact et, *in fine*, retarder ou éviter la greffe de cornée. La logique sous-jacente à la greffe de couche de Bowman est de restaurer (partiellement) l'anatomie cornéenne du kératocône qui comporte des ruptures de la couche de Bowman, remplies par du tissu cicatriciel (fig. 7). Le greffon de couche de Bowman, obtenu par pelage manuel, n'est pas positionné en situation anatomique sur la surface stromale ce qui impliquerait des sutures avec un effet compressif et biomécanique limité en raison de sa faible épaisseur (environ 15 microns). Il est placé au sein du stroma du receveur dans une poche dis-  
séquée manuellement (fig. 8). Cette nouvelle technique est proposée par l'équipe qui la promeut comme une alternative de

prise en charge des kératocônes sévères moins invasive que les techniques conventionnelles de greffe, lorsque *crosslinking* et anneaux cornéens sont dépassés. Elle a une visée plus tectonique de stabilisation cornéenne qu'optique, avec un bénéfice visuel limité, mais pourrait permettre de prolonger le

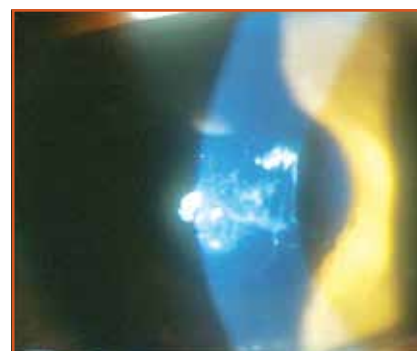


Fig. 7 : Cicatrices superficielles par ruptures de la couche de Bowman dans le kératocône.



Fig. 8 : La greffe de couche de Bowman est visualisée en fente comme une ligne fine blanche hyper-réfléctive (flèches) sans haze ni réaction stromale de l'interface.

## I L'Année ophtalmologique

port de lentilles de contact [10, 11]. Elle pourrait être une alternative pour renforcer une cornée très déformée lorsque une greffe plus classique est contre-indiquée. Sa place exacte reste cependant à définir par rapport aux lentilles, et notamment aux verres scléaux [12], qui permettent d'adapter des cornées très déformées et surtout par rapport aux techniques plus classiques de greffe qui, si elles présentent des complications, ont également fait la preuve de leur efficacité.

### >>> Greffe lamellaire scléro-cornéenne intrastromale

Cette technique récemment décrite s'adresse aux dégénérescences marginales pellucides et vise à corriger à la fois l'amincissement cornéen et l'astigmatisme induit [13]. Une poche de dissection stromale cornéenne est réalisée par un tunnel scléral, sous contrôle peropératoire OCT. Une lamelle stromale de 300 microns d'épaisseur, découpée en croissant, est ensuite introduite dans la poche du receveur et positionnée sous contrôle OCT peropératoire. La sclère est suturée. Les dégénérescences marginales pellucides, qui ne tolèrent plus les lentilles de contact ou verres scléaux, restent un challenge chirurgical avec un résultat imparfait de greffes de cornée souvent de grand diamètre et excentrées pour répondre à l'amincissement très périphérique de la maladie. Cette technique, qui épaissit la cornée périphérique, permettrait une "régularisation" cornéenne. Elle a l'avantage d'être relativement "conservatrice" lorsqu'une prise en charge chirurgicale est décidée et mérite d'être étudiée sur le long terme avec plus de cas.

### Quoi de neuf en greffes endothéliales ?

Les greffes endothéliales DSAEK (*Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty*) et DMEK (*Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*) répondent aux mêmes indications de décompensation endo-

théliale (fig. 9). La récupération visuelle après DMEK est plus rapide, et supérieure à celle observée après DSAEK même si les techniques de découpe permettent d'affiner les greffons endothéliaux DSAEK et améliorent les résultats fonctionnels. L'interface stromale est également à l'origine de remaniements cicatriciels fins prolongés avec une amélioration de l'acuité visuelle observée petit à petit sur des délais qui peuvent s'étendre jusqu'à 5 ans après une greffe DSAEK [14]. La DSAEK reste cependant plus réalisée en raison de la courbe d'apprentissage plus longue de la DMEK et de

la difficulté de réalisation d'une DMEK dans certains "yeux compliqués" avec mauvaise transparence cornéenne, aphaquie, ou large iridectomie ou aniridie notamment.

Quelle que soit la technique utilisée, une interrogation subsiste quant à la survie endothéliale sur le long terme. Il est classique d'observer après une greffe transfixiante, une déperdition endothéliale accélérée qui ensuite se stabilise "en plateau" (fig. 10) et peut rester à des densités "faibles", autour de 500 cellules/mm<sup>2</sup> mais stables sur le moyen/long terme

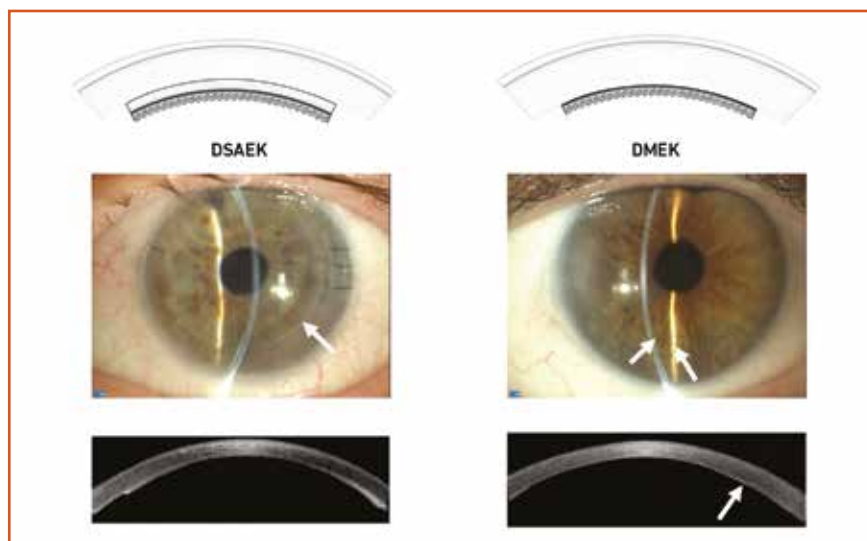


Fig. 9 : La DSAEK apporte de l'endothélium sur une lamelle stromale alors que la DMEK permet une restauration plus anatomique en n'apportant que l'endothélium sur sa membrane basale.

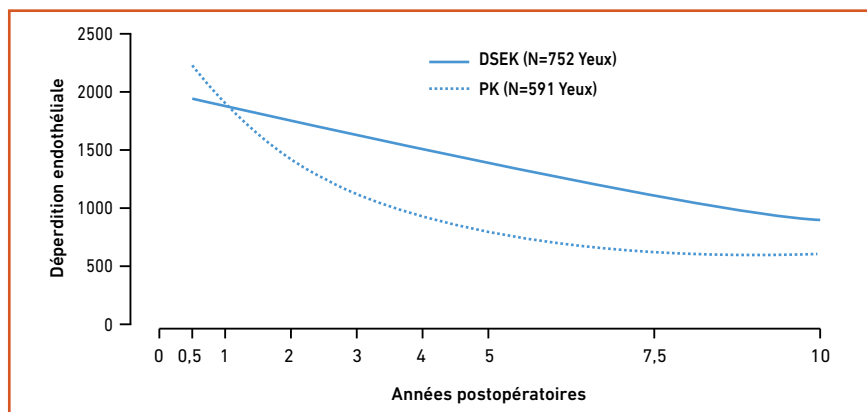
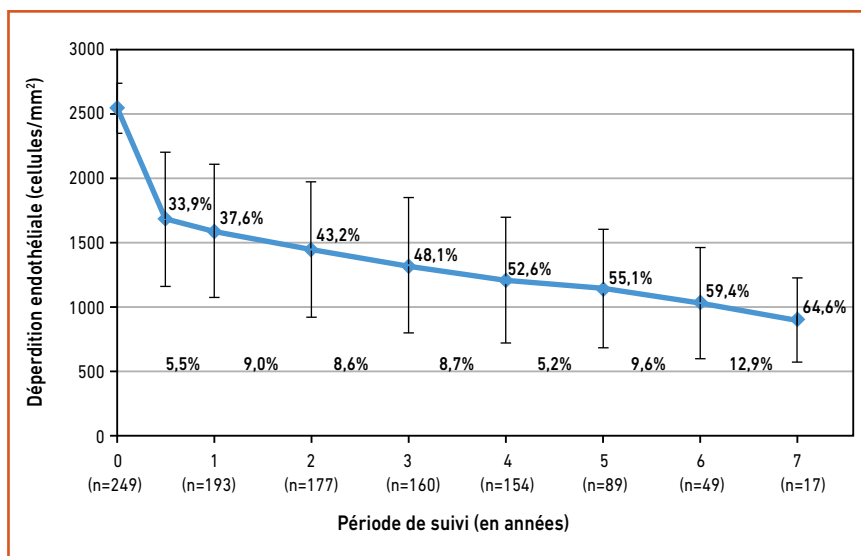


Fig. 10 : Déperdition endothéliale après greffe endothéliale (DSEK, ligne continue) et transfixiante (PK, ligne pointillée). La déperdition ne semble pas se ralentir après DSEK en comparaison des greffes transfixiantes. (D'après : Price et al. *Ophthalmology*, 2016;123:1421-1427.)

[15]. Après greffe endothéliale DSAEK, la déperdition endothéliale est linéaire et pour l'instant, sur le recul actuel, n'a pas tendance à se stabiliser en plateau [15] (**fig. 10**). Il en est de même après greffe endothéliale DMEK [16] (**fig. 11**). Il est légitime de se poser la question du devenir endothélial sur le plus long terme de ces greffons pour connaître la durée de vie des greffons endothéliaux. Leur remplacement est cependant possible et aisé. Les avantages d'une greffe endothéliale par rapport à une greffe transfixiante ne remettraient certainement pas en cause les greffes endothéliales s'il s'avérait que leur survie était moindre.

Parmi les avantages des greffes endothéliales, le rejet endothélial est moindre qu'après greffe transfixiante. Il est cependant intéressant de constater que ce rejet semble augmenter de 1 % à 1 an à 6 % après DMEK lorsque la corticothérapie est interrompue au bout de 1 an [17]. Il est donc conseillé, après greffe endothéliale, de maintenir une corticothérapie prolongée de fluorométholone à 1 goutte par jour.

Parmi les décompensations endothéliales, la dystrophie de Fuchs occupe une place à part avec un contingent cellulaire périphérique souvent conservé par rapport à la kératopathie bulleuse (du pseudophaque, de l'aphaque, postinflammation ou d'une autre cause). Les résultats visuels des greffes endothéliales sont d'ailleurs souvent meilleurs après dystrophie de Fuchs. Il n'est pas rare d'observer une migration cellulaire en provenance de la périphérie cornéenne, permettant de recouvrir la surface cornéenne postérieure et de rétablir une transparence cornéenne, lorsque la Descemet centrale du receveur est pelée, même en l'absence d'adhérence d'un greffon, flottant en chambre antérieure. Cette technique appelée DMET (*Descemet Membrane Endothelial Transfer*) [18] n'a probablement que peu d'intérêt thérapeutique par rapport à une greffe endothéliale plus classique avec un greffon accolé à la face postérieure de



**Fig. 11 :** La déperdition endothéliale après DMEK semble linéaire assez similaire à celle observée après DSAEK. (D'après : Ham *et al. Am J Ophthalmol*, 2016;171:113-121.)

la cornée, mais représente une preuve de la physiopathologie de la dystrophie de Fuchs, probablement davantage une maladie de la membrane de Descemet que de l'endothélium cornéen. Cette observation n'est pas vraie en cas de kératopathie bulleuse, quelle qu'en soit la cause, en raison de la déperdition endothéliale même périphérique. Cette observation a fait proposer l'utilisation de greffons endothéliaux coupés en 2 [19] voire en 4 [20] pour augmenter le nombre de procédures endothéliales avec 1 seul greffon et pallier ainsi la pénurie relative de greffons endothéliaux.

Enfin, l'avenir sur le plus long terme de la greffe endothéliale reposera peut-être sur l'expansion de cellules endothéliales cornéennes qui, si elle nécessite encore des phases de recherche, donne des résultats préliminaires encourageants [21-23].

## BIBLIOGRAPHIE

- GOMES JA, TAN D, RAPUANO CJ *et al.* Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*, 2015;34: 359-369.
- WOODWARD MA, BLACHLEY TS, STEIN JD. The association between sociodemographic factors, common systemic diseases, and keratoconus: an analysis of a nationwide health care claims database. *Ophthalmology*, 2016;123:457-465.
- SCARCELLI G, BESNER S, PINEDA R *et al.* Biomechanical characterization of keratoconus corneas ex vivo with Brillouin microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;55:4490-4495.
- PAHUJA N, KUMAR NR, SHROFF R *et al.* Differential molecular expression of extracellular matrix and inflammatory genes at the corneal cone apex drives focal weakening in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57: 5372-5382.
- SEILER TG, FISCHINGER I, KOLLER T *et al.* Customized corneal cross-linking: one-year results. *Am J Ophthalmol*, 2016;166:14-21.
- CASSAGNE M, PIERNÉ K, SOLER V *et al.* Customized topography guided corneal crosslinking for keratoconus: clinical results. *J Ref Surg*, 2017;in press.
- KONTADAKIS GA, KANKARIYA VP, TSOUNARAS K *et al.* Long-term comparison of simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal cross-linking versus corneal cross-linking alone. *Ophthalmology*, 2016;123:974-983.
- SANDVIK GF, THORSRUD A, RÅEN M *et al.* Does corneal collagen cross-linking reduce the need for keratoplasties in

## L'Année ophtalmologique

- patients with keratoconus? *Cornea*, 2015;34:991-995.
9. GODEFROOIJ DA, GANS R, IMHOF SM *et al.* Nationwide reduction in the number of corneal transplantations for keratoconus following the implementation of cross-linking. *Acta Ophthalmol*, 2016;94:675-678.
10. VAN DIJK K, PARKER J, TONG CM *et al.* Midstromal isolated Bowman layer graft for reduction of advanced keratoconus: a technique to postpone penetrating or deep anterior lamellar keratoplasty. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:495-501.
11. VAN DIJK K, LIARAKOS VS, PARKER J *et al.* Bowman layer transplantation to reduce and stabilize progressive, advanced keratoconus. *Ophthalmology*, 2015;122:909-917.
12. SUAREZ C, MADARIAGA V, LEPAGE B *et al.* First experience with the icd 16.5 mini-scleral lens for optic and therapeutic purposes. *Eye Contact Lens*, 2016. [Epub ahead of print]
13. GUINDOLET D, PETROVIC A, DOAN S *et al.* Sclerocorneal intrastromal lamellar keratoplasty for pellucid marginal degeneration. *Cornea*, 2016;35:900-903.
14. WACKER K, BARATZ KH, MAGUIRE LJ *et al.* Descemet stripping endothelial keratoplasty for fuchs' endothelial corneal dystrophy: five-year results of a prospective study. *Ophthalmology*, 2016;123:154-160.
15. PRICE MO, CALHOUN P, KOLLMAN C *et al.* Descemet stripping endothelial keratoplasty: ten-year endothelial cell loss compared with penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*, 2016;123:1421-1427.
16. HAM L, DAPENA I, LIARAKOS VS *et al.* Midterm results of descemet membrane endothelial keratoplasty: 4 to 7 years clinical outcome. *Am J Ophthalmol*, 2016;171:113-121.
17. PRICE MO, SCANAMEO A, FENG MT *et al.* Descemet's membrane endothelial keratoplasty: risk of immunologic rejection episodes after discontinuing topical corticosteroids. *Ophthalmology*, 2016;123:1232-1236.
18. LAM FC, BRUINSMA M, MELLES GR. Descemet membrane endothelial transfer. *Curr Opin Ophthalmol*, 2014;25:353-357.
19. GERBER-HOLLBACH N, PARKER J, BAYDOUN L *et al.* Preliminary outcome of hemi-Descemet membrane endothelial keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. *Br J Ophthalmol*, 2016. [Epub ahead of print]
20. MÜLLER TM, LAVY I, BAYDOUN L *et al.* Case report of quarter-descemet membrane endothelial keratoplasty for fuchs endothelial dystrophy. *Cornea*, 2017;36:104-107.
21. OKUMURA N, KINOSHITA S, KOIZUMI N. Cell-based approach for treatment of corneal endothelial dysfunction. *Cornea*, 2014;33Suppl:11:37-41.
22. OKUMURA N, SAKAMOTO Y, FUJII K *et al.* Rho kinase inhibitor enables cell-based therapy for corneal endothelial dysfunction. *Sci Rep*, 2016;6:26113.
23. HAMURO J, TODA M, ASADA K *et al.* Cell homogeneity indispensable for regenerative medicine by cultured human corneal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:4749-4761.

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

## L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en rétine ?



→ Article collégial écrit par le service du Pr SAHEL au CHNO des Quinze-Vingts (PARIS) rejoint par le Pr HERON.  
Coordination : S. TICK

### L'OCT-angiographie — deux champs d'utilisation : l'inflammation et l'oncologie

#### 1. Apport de l'angio-OCT dans les syndromes des taches blanches rétinienne et choroïdites

→ R. ORES, M.-H. ERRERA, C. PALLADO, S. MREJEN, M. PAQUES, J.-A. SAHEL

**L'**angio-OCT est un nouvel outil diagnostic, permettant la visualisation des vaisseaux rétinien (plexus superficiel et profond) et choroïdiens. Il s'agit d'une technique rapide, ne nécessitant pas d'injection de colorant, et donnant des images de haute résolution en se basant sur la visualisation du flux endoluminal.

L'angio-OCT dans les pathologies inflammatoires permet d'apporter de

**Cette année encore, nous avons l'heureuse tâche de prendre en charge la rédaction de "quoi de neuf en rétine" ?**

**Cela ne faisait pas de doute sur la nécessité d'écrire sur l'OCT-angiographie et en particulier à propos de deux pathologies : les pathologies inflammatoires et tumorales.**

**L'OVCR et son œdème maculaire chronique, ainsi que sa physiopathologie ; la génétique ou encore les causes rares de néovascularisation choroïdienne ont également attiré notre attention cette année.**

nouveaux éléments diagnostiques, de suivi et de physiopathologie. Sur le plan diagnostic, il permet notamment la visualisation de néovaisseaux choroïdiens en particulier dans la choroïdite multifocale où l'OCT (*optical coherence tomography*) et l'angiographie à la fluorescéine seuls peuvent être mis en défaut. D'autre part, l'angio-OCT permet d'analyser précisément la choriocapillaire et aide donc à comprendre l'implication de celle-ci dans de nombreuses pathologies inflammatoires, par exemple dans l'épithéliopathie en plaque. Il peut dans ce cas être d'un apport diagnostique important, surtout dans les cas de doute entre une pathologie inflammatoire comme la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) et une chorioretinite séreuse centrale (CRSC).

#### >>> Angio-OCT dans les pathologies inflammatoires se compliquant de néovaisseaux choroïdiens : l'exemple de la choroïdite multifocale et choroïdite ponctuée interne

La choroïdite multifocale (CMF) et la choroïdite ponctuée interne (PIC) sont deux formes d'uvéite postérieure qui font partie du groupe des "syndromes des taches blanches". Ce sont des affections inflammatoires choroïdiennes idiopathiques qui touchent des adultes

jeunes, majoritairement des femmes avec une légère myopie. L'apparition de néovaisseaux choroïdiens (NVC) a été décrite entre 22 à 77 % des patients avec une PIC et entre 27 à 32 % des patients avec une CMF (NVC de type 2). L'OCT et l'angiographie à la fluorescéine peuvent être difficiles d'interprétation pour le diagnostic de NVC, car les phénomènes de diffusion liée à l'inflammation elle-même peuvent faire confondre le diagnostic : il existe en effet une rupture de la barrière hématorétinienne dans les deux cas d'inflammation et de néovascularisation. En OCT, les lésions inflammatoires actives de CMF ou PIC correspondent typiquement à des élévations homogènes de l'épithélium pigmentaire avec une augmentation de la transmission postérieure du signal. Ces lésions inflammatoires peuvent pénétrer dans la rétine externe. L'aspect en OCT est très similaire en cas de développement de NVC d'autant plus qu'il est peu fréquent de retrouver un décollement séreux rétinien ou des logettes intrarétiniennes. Ainsi, le diagnostic différentiel avec des lésions inflammatoires pures est difficile.

L'angio-OCT permet de mettre en évidence les néovaisseaux choroïdiens avec une très bonne fiabilité, par la visualisation d'un réseau vasculaire hyperréfléctif dans le plan de la chorio-

## I L'Année ophtalmologique

capillaire, qui s'étend parfois dans la rétine externe (**fig. 1**). L'angio-OCT est surtout intéressant dans les cas où l'angiographie à la fluorescéine montre une diffusion importante sans que le lacis néovasculaire soit identifiable. L'angio-OCT peut aussi être utile dans le suivi de l'activité de ces NVC. En effet, les NVC semblent devenir mieux définis quand ils deviennent moins actifs, par probable maturation néovasculaire. Cependant, les tailles des lésions néovasculaires semblent peu se modifier avec le traitement anti-VEGF.

### >>> Apport de l'angio-OCT dans la compréhension de la physiopathologie de maladies inflammatoires : l'exemple de l'épithéliopathie en plaque

Le terme d'« *Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy* » (Épithéliopathie en plaques (EPP), en français) a été forgé par Gass pour désigner une maladie atteignant primitivement l'épithélium pigmentaire rétinien. Mais rapidement, d'autres publications ont envisagé que les taches blanches rétinien profondes qui caractérisent cette maladie étaient en fait secondaires à une ischémie multifocale transitoire de la choriocapillaire. Cette pathologie touche des patients âgés de 20 à 50 ans, avec fréquemment un épisode grippal dans les jours précédents. Elle se manifeste par une baisse brutale de l'acuité visuelle, généralement bilatérale et asymétrique, associée à des scotomes. Au fond d'œil, on observe des lésions blanches jaunâtres profondes, multiples, d'environ un diamètre papillaire avec fréquemment des lésions d'âges différents coexistants.

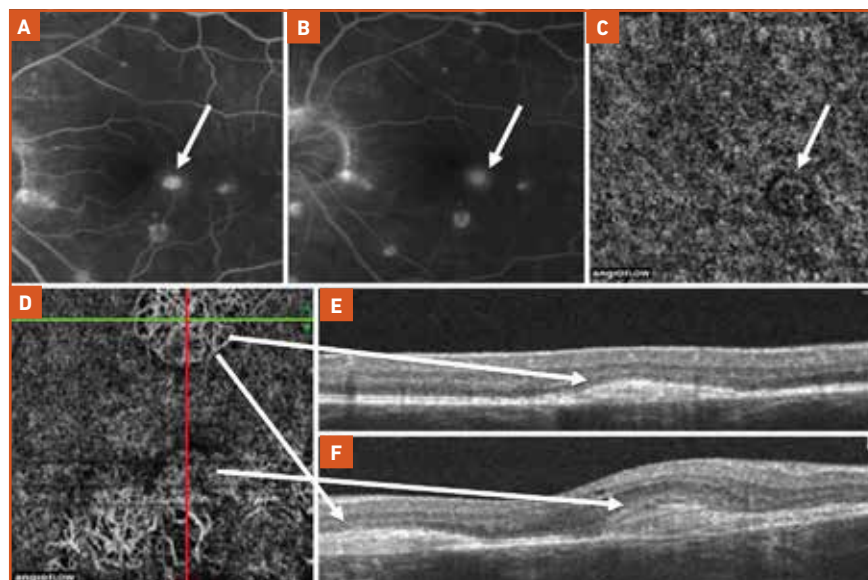
Après quelques jours, les taches blanches commencent à se cicatriser en leur centre, puis au niveau de la lésion entière, laissant des remaniements pigmentaires cicatriciels. À la phase aiguë, l'angiographie à la fluorescéine (FA) va montrer une hypofluorescence nette des lésions fraîches aux temps précoces, puis une imprégnation et parfois

une légère diffusion aux temps tardifs. L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) montre des taches hypofluorescentes dès les temps précoces et tout le long de la séquence, correspondant aux taches blanches et qui sont mieux visibles qu'en angiographie à la fluorescéine. L'angio-OCT segmenté au niveau de la choriocapillaire montre une mosaïque de taches sombres, sans signal de flux, suggérant une raréfaction capillaire au sein de la choriocapillaire. Ces lésions sont réversibles au cours de l'évolution. Par ailleurs, la superposition de l'angio-OCT sur les temps précoces de l'angiographie à la fluorescéine, montre une assez bonne concordance entre les territoires hypofluorescents et les zones d'absence de flux en angio-OCT (**fig. 2**). Ainsi, la visibilité en angio-OCT de l'absence de flux en regard des taches blanches de l'épithélium pigmentaire confirme

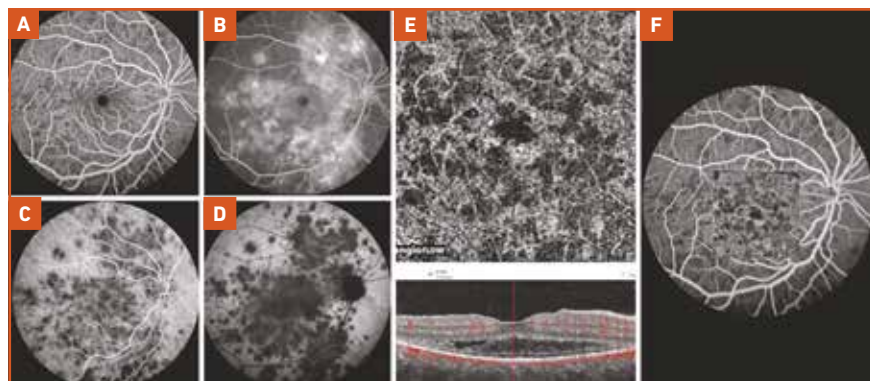
l'hypothèse d'une occlusion de la choriocapillaire.

### >>> Angio-OCT et apport diagnostique grâce à la visualisation de la choriocapillaire : la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) est une panuvéïte granulomateuse bilatérale avec décollements séreux rétinien (DSR) associée à des manifestations neurologiques, auditives et dermatologiques. Elle atteint préférentiellement les sujets mélanodermes, représentant une cause majeure d'uvéïte au Japon ou dans d'autres pays asiatiques ainsi qu'en Afrique du Nord. L'uvéïte postérieure associée est à type de choroïdite diffuse avec hyalite, décollements séreux rétinien et œdème papillaire dans les cas les plus caractéristiques. Dans le VKH, l'atteinte



**Fig. 1 :** Néovascularisation en angio-OCT dans la choroïdite multifocale et choroïdite ponctuée interne (D'après Ashleigh et al). Images en angiographie à la fluorescéine (FA) et en angio-OCT d'une patiente avec une choroïdite ponctuée interne (PIC) (ligne horizontale supérieure). En FA au temps précoce, on distingue une diffusion précoce maculaire (flèche blanche) qui persiste le long de la séquence (A et B). Il est difficile de définir si cette lésion correspond à une lésion inflammatoire ou néovasculaire. L'angio-OCT confirme la présence de néovaisseaux choroïdiens (NVC) en regard de cette lésion (C). En dessous, sont montrés les OCT et angio-OCT d'un patient avec des NVC multiples et une choroïdite multifocale (œil droit). D : Les NVC en inféro-maculaire semblent moins bien définis que dans la zone supéro-maculaire avec un lacis vasculaire plus mature et mieux individualisable. De plus, autour des NVC inféro-maculaires, on note un contour sombre hyporéfléctif. E : L'OCT en coupe horizontale passant à travers les NVC supérieurs montre une lésion hyperréfléctive bien définie, d'allure inactive. F : La coupe verticale qui passe à travers la région des NVC moins bien définis en angio-OCT montre un matériel hyperréfléctif dans la rétine externe et la présence de liquide intrarétinien.



**Fig. 2 :** Hypoperfusion de la choriocapillaire en angio-OCT dans l'épithéliopathie en plaque. **A :** À un temps précoce de l'angiographie à la fluorescéine, on retrouve de nombreuses taches hypofluorescentes disséminées au pôle postérieur, y compris au centre de la macula, et correspondant aux taches blanches vues au fond d'œil. **B :** Aux temps tardifs de l'angiographie à la fluorescéine, les plaques initialement hypofluorescentes deviennent hyperfluorescentes, avec une accumulation particulière de colorant dans la macula. Noter certains îlots correspondant à des cicatrices de poussée antérieure. **C :** Au temps précoce de l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG), les taches hypofluorescentes, correspondant aux taches blanches sont mieux visibles qu'en angiographie à la fluorescéine. **D :** Au temps tardif de l'ICG, les taches restent totalement sombres comme au début de la séquence. **E :** L'angio-OCT, segmenté au niveau de la choriocapillaire montre une mosaïque de taches sombres, sans signal de flux. En dessous de l'angio-OCT est représenté une coupe OCT horizontale passant par la macula qui montre la présence d'une cavité postérieure exsudative entre les articles externes des photorécepteurs et la zone ellipsoïde. **F :** La superposition de l'angio-OCT sur le temps précoce de l'angiographie à la fluorescéine, montre une assez bonne concordance entre les territoires hypofluorescents et les zones d'absence de flux en angio-OCT.

est primitivement une choréïdite diffuse stromale avec atteinte secondaire de la choriocapillaire. Il a été démontré que l'angio-OCT permet la visualisation au sein de la choriocapillaire de multiples zones focales avec réduction du débit, corrélant avec les taches hypofluorescentes en angiographie en ICG. L'intérêt de l'angio-OCT dans cette pathologie est particulièrement intéressant pour le diagnostic différentiel avec la chorioretinite séreuse centrale (CRSC) également responsable de DSR parfois multiples, et il a été rapporté qu'entre 14 à 20 % de VKH étaient diagnostiqués premièrement comme poussée de CRSC. Le traitement est cependant radicalement opposé, la corticothérapie aggravant une poussée de CRSC alors qu'elle est le traitement de première intention dans le cas contraire.

Dans le VKH, l'atteinte est primitivement une choréïdite diffuse stromale avec atteinte secondaire de la choriocapillaire alors que la CRSC est la résultante d'une hyperperméabilité vasculaire choroïdienne. L'angio-OCT est dans ce cas une aide diagnostique car il permet

de visualiser les zones d'ischémie de la choriocapillaire présentes dans le VKH, alors que l'on retrouvera dans la CRSC des augmentations de la réflectivité dans le plan de la choriocapillaire. L'angio-OCT est également intéressant pour le suivi de l'activité de l'uvéïte de VKH, les zones d'hypoperfusion de la choriocapillaire régressant avec l'activité de la maladie et dans les cas exceptionnels de néovascularisation choroïdienne.

#### POUR EN SAVOIR PLUS

1. LEVISON AL, BAYNES KM, LOWDER CY *et al.* Choroidal neovascularisation on optical coherence tomography angiography in punctate inner choroidopathy and multifocal choroiditis. *Br J Ophthalmol*, 2016.
2. ZAHID S, CHEN KC, JUNG JJ *et al.* Optical coherence tomography angiography of chorioretinal lesions due to idiopathic multifocal choroiditis. *Retina*, 2016.
3. KINOCHI R, NISHIKAWA N, ISHIBAZAWA A *et al.* Vascular rarefaction at the choriocapillaris in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy viewed on OCT angiography. *Int Ophthalmol*, 2016.
4. MREJEN S, SARRAF D, CHEXAL S *et al.* Choroidal Involvement in Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2016.
5. AGGARWAL K, AGARWAL A, MAHAJAN S *et al.* The Role of Optical Coherence Tomography Angiography in the Diagnosis and Management of Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Ocul Immunol Inflamm*, 2016.
6. AGGARWAL K, AGARWAL A, DEOKAR A *et al.* Distinguishing features of acute Vogt-Koyanagi-Harada disease and acute central serous chorioretinopathy on optical coherence tomography angiography and en face optical coherence tomography imaging. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2017.

#### 2. Prise en charge précoce voire préventive de la maculopathie radique après traitement du mélanome choroïdien : intérêt de l'OCT-angiographie (fig. 3)

→ S. TICK, C. MESNARD,  
A. EL MAFTOUHI

La rétinopathie radique représente un enjeu visuel important dans les suites du traitement conservateur des tumeurs malignes intraoculaires. Face à un mélanome choroïdien, les deux options thérapeutiques conservatrices actuelles sont l'irradiation par faisceau de protons ou la brachythérapie (disque radioactif en contact avec la sclère en regard de la tumeur, le plus souvent aujourd'hui l'iode 125).

Les conséquences visuelles de la rétinopathie radique, apparaissant dans la plupart des cas dans les 2 ans après irradiation, peuvent être majeures et souvent irréversibles. Dans une étude récente, 52 % des patients traités par irradiation par faisceau de protons, quelle que soit la localisation tumorale avaient une acuité visuelle finale inférieure à 20/200 [1]. En cas d'œdème maculaire post radique, plusieurs attitudes thérapeutiques peuvent aujourd'hui être envisagées : la photocoagulation au laser, la photothérapie dyna-

## I L'Année ophtalmologique

mique, les injections intravitréennes de corticostéroïdes ou d'anti-VEGF [2,3]. Mais les résultats, une fois la rétinopathie radique avérée, peuvent être peu satisfaisants dans de nombreux cas.

L'enjeu est donc actuellement le diagnostic des premiers signes de conséquences de l'irradiation, afin de proposer un traitement le plus précocement possible par injection intravitréennes d'anti-VEGF et/ou par photocoagulation des micro-territoires ischémiques et pouvoir ainsi espérer un maintien de l'acuité visuelle.

Les signes de maculopathie radique décrits dans la littérature sont (fig. 4) :

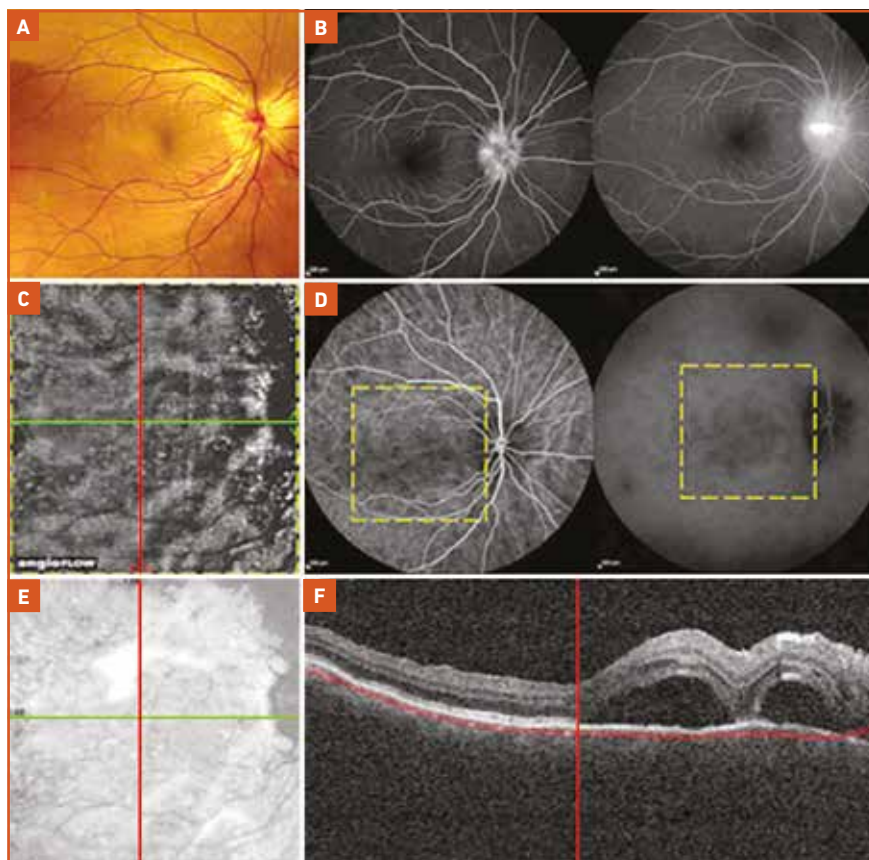
- un élargissement de la zone avasculaire centrale ;
- une diminution de la visibilité du réseau capillaire superficiel ;
- une diminution de la densité du réseau capillaire profond, interrompu, parfois totalement désorganisé.

L'OCT-angiographie permet de détecter les premières conséquences rétinienne infracliniques de la radiothérapie et permet une analyse quantitative et qualitative du réseau capillaire maculaire superficiel et profond.

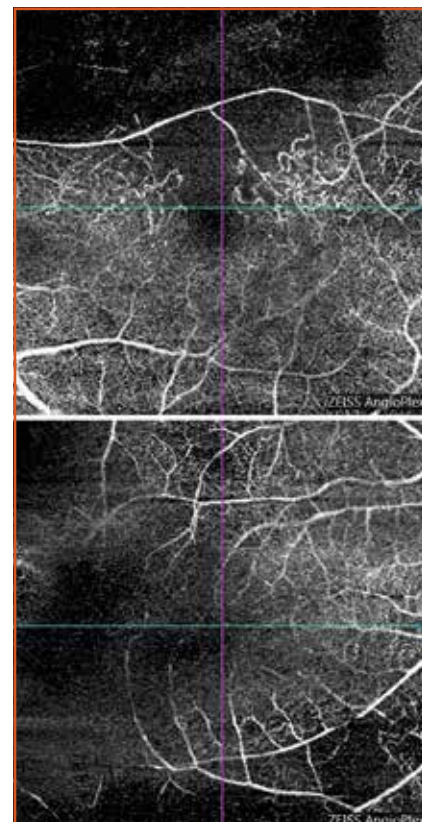
L'OCT-A pourrait alors devenir un véritable outil diagnostique non invasif précoce de

cette pathologie. En effet, les signes OCT angiographiques sont souvent visibles avant l'apparition de logettes d'OM cystoïde ou de signes de souffrance rétinienne à l'examen du fond d'œil (hémorragie, exsudats, nodules cotonneux) [4].

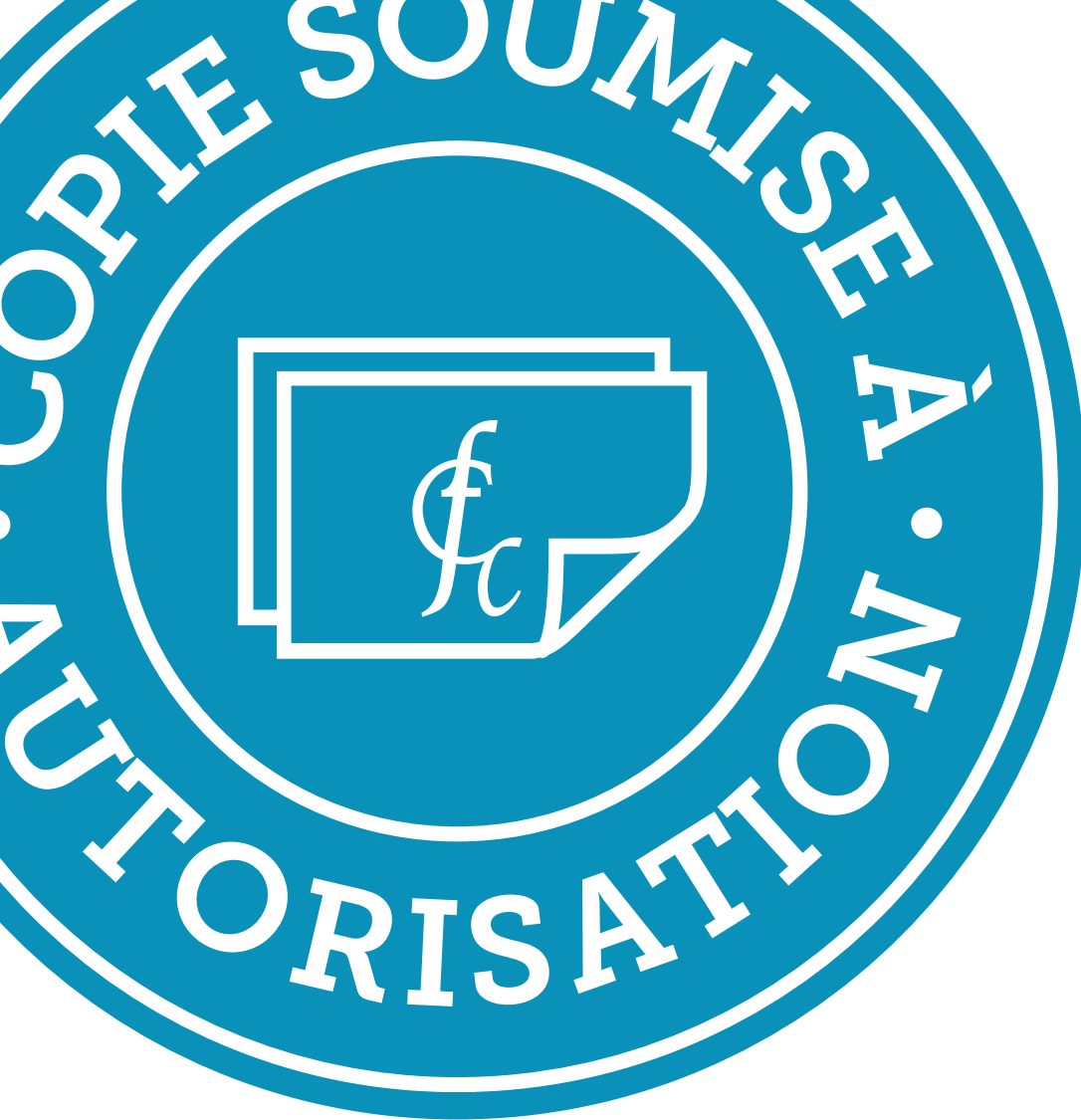
Le but est donc de détecter les anomalies, à un stade précoce de rétinopathie radique, uniquement visibles à l'OCT-angiographie avant l'apparition de signes cliniques et/ou les modifications de l'épaisseur rétinienne en OCT [5]. Cette raréfaction capillaire visible en OCT-angiographie est statistiquement significative quand elle est comparée à l'œil non traité. Ces signes semblent par ailleurs corrélés entre autre à la taille tumorale initiale et donc possiblement à la sécrétion par la tumeur de cytokines inflammatoires et de VEGF nettement plus



**Fig. 3 :** Comparaison entre l'angiographie à la fluorescéine (AF), au vert d'indocyanine (ICG) et l'angio-OCT chez un patient avec une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) avec une présentation asymétrique (D'après Aggarwal *et al.*). **A :** Le fond d'œil droit montre la présence d'un œdème papillaire isolé. **B :** L'AF montre une hyperfluorescence papillaire sans signe de choroidite. **C :** De nombreuses taches hypofluorescentes sont visibles à l'angiographie en ICG et qui restent hypofluorescentes tout le long de la séquence angiographique. **D :** L'angio-OCT montre de multiples zones hyporéfléctives correspondant à une zone de flux réduite, et qui se superposent aux lésions hypofluorescentes en ICG. L'image structurale et la coupe d'OCT (**E** et **F**) confirment qu'il n'y a pas eu de perte de signal.



**Fig. 4 :** Deux exemples d'image en OCT-A d'une maculopathie radique. **En haut :** une interruption de la maille capillaire dans 2 quadrants. **En bas :** une désorganisation complète du réseau capillaire profond et superficiel.



# **Les articles de cette revue sont protégés par le droit d'auteur**

Avant d'en faire des copies dans le cadre de votre activité professionnelle, assurez-vous qu'un contrat d'autorisation a été signé avec le CFC



Centre Français  
d'exploitation  
du droit de Copie

[www.cfcopies.com](http://www.cfcopies.com)

01 44 07 47 70

## I L'Année ophtalmologique

importante dans les tumeurs de grande taille (syndrome de tumeur toxique).

Un diagnostic précoce de ces anomalies pourrait permettre un traitement dès les premiers signes de maculopathie et éviter la perte définitive de la lésion. Une étude récente, réalisée par l'équipe de Zografos a permis de montrer l'intérêt dans la préservation visuelle du traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGF régulières tous les 2 mois chez les patients traités par protonthérapie pour un mélanome choroidien. Il a pu être montré une stabilisation de l'acuité visuelle même en cas d'interruption du réseau capillaire superficiel et/ou profond.

Une étude publiée en 2016 par l'équipe de Gagoudas, a par ailleurs, permis de montrer, sur un échantillon assez restreint de patients que les injections prophylactiques d'anti-VEGF dès la chirurgie de repérage tumoral et tous les deux mois, pourrait permettre une conservation de l'acuité visuelle bien meilleure que dans les études historiques post radiothérapie.

Les conséquences thérapeutiques de ces observations et de ces études sont alors les suivantes :

- quand commencer le traitement par injections d'anti-VEGF ?
- doit-on instaurer ce traitement dès les premiers signes OCT angiographiques ou avant ?
- quels sont les meilleurs candidats au traitement en fonction du degré d'atteinte des réseaux capillaires superficiels et/ou profonds ?

Ces questions et l'apport majeur de cette technologie non invasive nous permettront, peut-être, dans les années à venir, de changer le pronostic souvent très défavorable de cette pathologie.

2. BAILLIF S *et al.* Intravitreal dexamethasone 0.7-mg implant for radiation macular edema after proton beam therapy for choroidal melanoma. *Retina*, 2013;33:1784-1790.
3. GUPTA A, MUECKE JS. Treatment of radiation maculopathy with intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina*, 2008;28:964-968.
4. VEVERKA KK, ABOUCHEHADE JE, IEZZI R JR *et al.* Noninvasive grading of radiation retinopathy: The Use of Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*, 2015;35:2400-2410.
5. SHIELDS CL, SAY EA, SAMARA WA *et al.* Optical coherence tomography angiography of the macula after plaque radiotherapy of choroidal melanoma : Comparison of Irradiated Versus Nonirradiated Eyes in 65 Patients. *Retina*, 2016;36:1493-1505.
6. KIM IK, LANE AM, JAIN P *et al.* Ranibizumab for the Prevention of Radiation Complications in Patients Treated With Proton Beam Irradiation for Choroidal Melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2016;114:T2.

### Œdème maculaire chronique : chercher le macroanévrisme

→ M. PAQUES, B. DUPAS, C. DEL TURCO, J.-F. GIRMENS

L'œdème maculaire chronique est une cause banale de baisse d'acuité visuelle chez le diabétique ou lors d'une occlusion veineuse rétinienne. Le plus souvent, le patient sera soumis à des injections intravitréennes répétées, pouvant parfois se poursuivre durant des années.

Une complication courante des maladies vasculaires rétinienne est le développement d'anomalies vasculaires focales. Les microanévrismes sont si fréquents qu'on remarque à peine leur présence au fond d'œil. Cependant, certains d'entre eux semblent pouvoir se développer à tel point qu'ils deviennent de véritables ectasies que l'on peut appeler des macroanévrismes (fig. 5). La plupart sont situés dans la couche nucléaire interne et ont un aspect sacculaire ou, moins fréquemment, fusiforme. Ceux-ci sont à distinguer des macroanévrismes artériels avec lesquels ils sont souvent confondus. Ces macroanévrismes capillaires n'ont pas encore de critère de distinction très claire par rapport aux microanévrismes, mais on peut estimer qu'à partir de 150 microns de diamètre leur rôle dans l'entretien d'un œdème maculaire chronique est possible, sinon probable.

La transition d'un microanévrisme vers un macroanévrisme s'accompagne d'un épaississement pariétal et d'une thrombose intraluminaire plus ou moins marquée. Au fond d'œil, la paroi devient visible sous la forme d'un halo blanchâtre. Dans notre expérience, la présence d'exsudats secs est fortement associée à la présence de macroanévrismes capillaires. Des exsudats secs massifs peuvent être observés. Le centre des dépôts circinés sont associés aux plus gros des macroanévrismes capillaires. Nous avons montré (Bouhris, 2010) que l'angiographie ICG est très largement supérieure à l'angiographie à

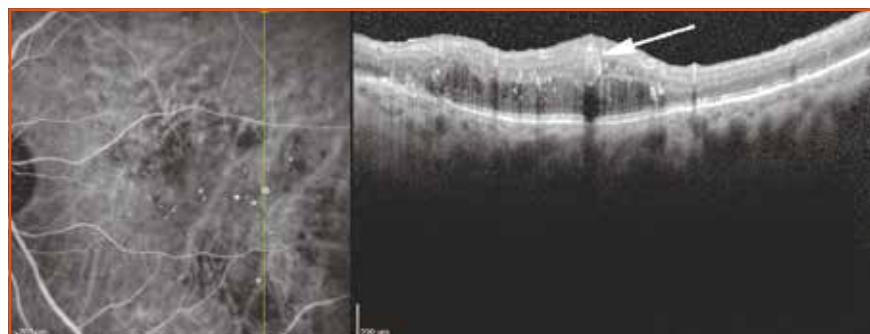


Fig. 5 : Angiographie ICG et OCT d'un macroanévrisme (flèche blanche) dans le cadre d'une rétinopathie diabétique avec œdème maculaire chronique.

### BIBLIOGRAPHIE

1. GRAGODAS ES, MUNZENRIDER JE, LANE AM *et al.* Proton and Charged Particle Radiotherapy, 2008 ;151-161.

la fluorescéine pour la détection de ces macroanévrismes.

L'œdème maculaire chronique peut être un défi thérapeutique même à l'ère des injections intravitréennes. Dans une étude pilote, nous avons constaté que la combinaison de la détection des macroanévrismes capillaires par l'angiographie ICG et le contrôle de l'efficacité de leur photocoagulation par l'OCT peut être suivie d'une amélioration anatomique et fonctionnelle de l'œdème maculaire (Pâques, 2016). Malgré les limites inhérentes à notre étude pilote non randomisée, nous pensons que ces résultats sont importants parce que la plupart de nos patients avaient une perte visuelle depuis plus d'un an et ont amélioré leur vision en l'absence d'autre traitement.

Nos résultats peuvent donc contribuer à réévaluer le rôle de la photocoagulation

laser dans la prise en charge de l'œdème maculaire chronique. Il est en effet généralement considéré que le laser de grille a un effet modeste sur la vision (Elman). Par conséquent, en présence d'un œdème maculaire chronique un dépistage systématique de ces lésions peut être intéressant, en particulier en présence d'exsudats secs.

Cependant, en l'absence d'essai randomisé, les indications de ce laser ciblé sont encore incertaines. La sélection des patients peut être basée sur la taille des lésions microvasculaires, qui est mieux caractérisée par l'OCT. Les risques potentiels associés à la photocoagulation ciblée doivent être gardés à l'esprit. Ce laser (tout comme la "grille" maculaire d'ailleurs) est contre indiqué en cas de DMLA ou même de simple drusen. Une mauvaise fixation est également une contre indication, surtout en cas de lésion proche de la fovéa. En l'absence de données d'une

étude prospective, un traitement combiné (i.e. avec des injections intravitréennes) est l'attitude la plus pragmatique.

#### POUR EN SAVOIR PLUS

1. BOURHIS A, GIRMENS JF, BONI S *et al.* Imaging of macroaneurysms occurring during retinal vein occlusion and diabetic retinopathy by indocyanine green angiography and high resolution optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010; 248: 161-166
2. PAQUES M, PHILIPPAKIS E, BONNET C *et al.* Indocyanine green-guided targeted photocoagulation of capillary macroaneurysms in macular edema: a pilot study. *Br J Ophthalmol*, (in press).
3. ELMAN MJ, AYALA A, BRESSLER NM *et al.* Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*, 2015; 122: 375-381.

## LA RÉTINE CHEZ NIDEK

### RS-3000 Advance

#### OCT Spectral HD

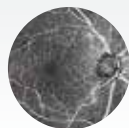
- Image rétine SLO et tracking en mode HD
- Analyses RNFL
- Analyses Rétine et Complexe Ganglionnaire 9x9 mm
- Suivi d'exams GCC et RNFL



### AngioScan

#### Module Angio OCT

- Angiographie rétinienne sans injection
- Tracking HD en temps réel
- Simple et rapide



### MP-3

#### Micropérimètre avec analyse de la fixation

- Micropérimètre automatique
- Échelle dynamique de 0 à 34dB
- Stimuli jusqu'à 10000 abs.
- Connexion avec logiciel NAVIS-Ex



### RS-330

#### Combiné OCT Spectral + Rétinographe Non Mydriatique

- Suivi de l'œil en 3D et déclenchement automatiques
- Autofluorescence (FAF)
- Analyse macula et glaucome
- Connexion avec le logiciel NAVIS-Ex



### AFC-330

#### Rétinographe Non Mydriatique Automatique

- Eye Tracker 3D
- Déclenchement automatique des mesures
- Connexion avec le logiciel NAVIS-Ex

RETROUVEZ-NOUS À LA SFO

## L'Année ophtalmologique

### Du nouveau dans l'OVCR : le globule rouge coupable ?

→ E. HERON, J.F. GIRMENS, M. PAQUES

La physiopathologie des OVCR demeure obscure, peu de facteurs de risque ont été identifiés, et l'on ne dispose d'aucun traitement systémique d'efficacité reconnue. L'obstruction veineuse ne semble pas liée à la formation de thrombus, puisque la présence de thrombus est inconstante dans les rares cas anatomopathologiques publiés, la veine centrale de la rétine reste perméable au Doppler en phase aiguë, l'angiographie montre un ralentissement plus ou moins marqué du flux veineux sans arrêt véritable, et l'anticoagulation est inefficace.

Lorsqu'il est responsable de baisse visuelle, l'œdème maculaire bénéficie transitoirement de l'administration intravitréenne d'anti-VEGF (Lucentis) ou de corticoïdes (Ozurdex), sans données sur leur efficacité au long cours. Les complications de l'ischémie rétinienne sont prévenues par les anti-VEGF et surtout la photocoagulation panrétinienne au laser, sans démonstration que cela puisse limiter l'extension de la non perfusion rétinienne ni en espérer de gain visuel. Il n'existe donc à ce jour aucune thérapeutique préventive ou curative vis-à-vis de la non perfusion, et donc de l'atrophie rétinienne. Le mécanisme de survenue de la non-perfusion capillaire est débattu : œdème des cellules endothéliales, apoptose endothéliale, obstruction leucocytaire, thermogénèse locale ou troubles hémorhéologiques (hyperviscosité, déformabilité et aggrégation érythrocytaires notamment)...

Il y a quelques années, dans une étude axée sur la recherche de syndrome myéloprolifératif (SMP) latent dans les OVCR (qui est une cause fréquente de thrombose des veines mésentériques et syndrome de Budd-Chiari), nous avons observé, chez près du tiers des patients, la formation spontanée (sans facteur de croissance) de colonies de progéniteurs

érythroïdes en culture de moelle *in vitro* [1]. Dans le laboratoire de référence du Pr Casadevall à l'Hôtel-Dieu de Paris, les résultats de culture de moelle montraient en effet des colonies érythroïdes endogènes chez 12 sur 44 patients OVCR (27 %), 13 sur 35 Budd-Chiari (37 %), 52 sur 53 polyglobulies primitives de Vaquez (98 %), et aucune sur 22 sujets sains (donneurs de moelle), avec un nombre de colonies croissant dans chacun des 3 groupes de patients (fig. 6).

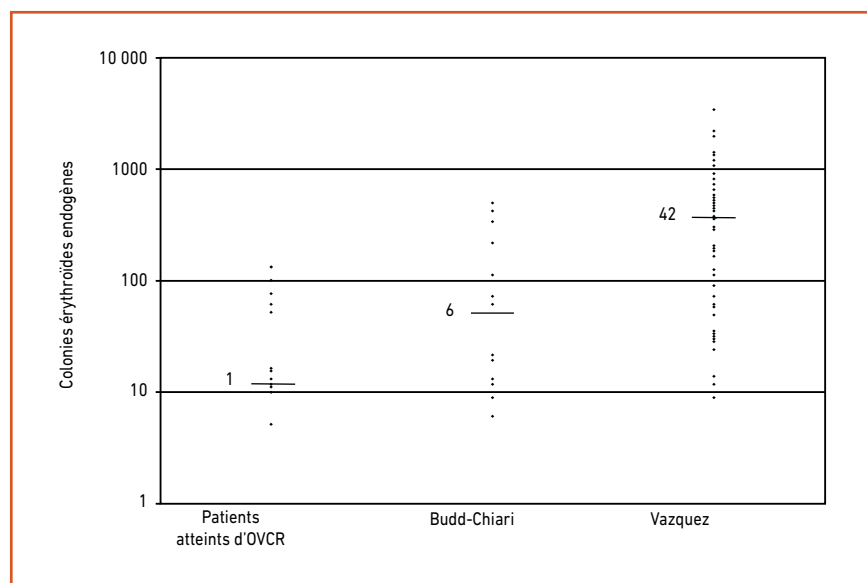
Bien que ce critère soit quasi-pathognomonique de SMP, les patients OVCR se sont révélés indemnes de toute hémopathie, et le mécanisme moléculaire impliqué dans la formation de colonies dans ce contexte reste inconnu.

Pour explorer le lien possible entre une anomalie de la lignée rouge et l'OVCR, les propriétés des globules rouges (GRs) ont alors été étudiées au sein de l'unité Inserm d'Yves Colin à l'Institut national de la transfusion sanguine. Nous avons observé que les GRs de patients OVCR présentent une adhérence anormale à l'endothélium vasculaire, phénomène déjà connu pour participer aux complica-

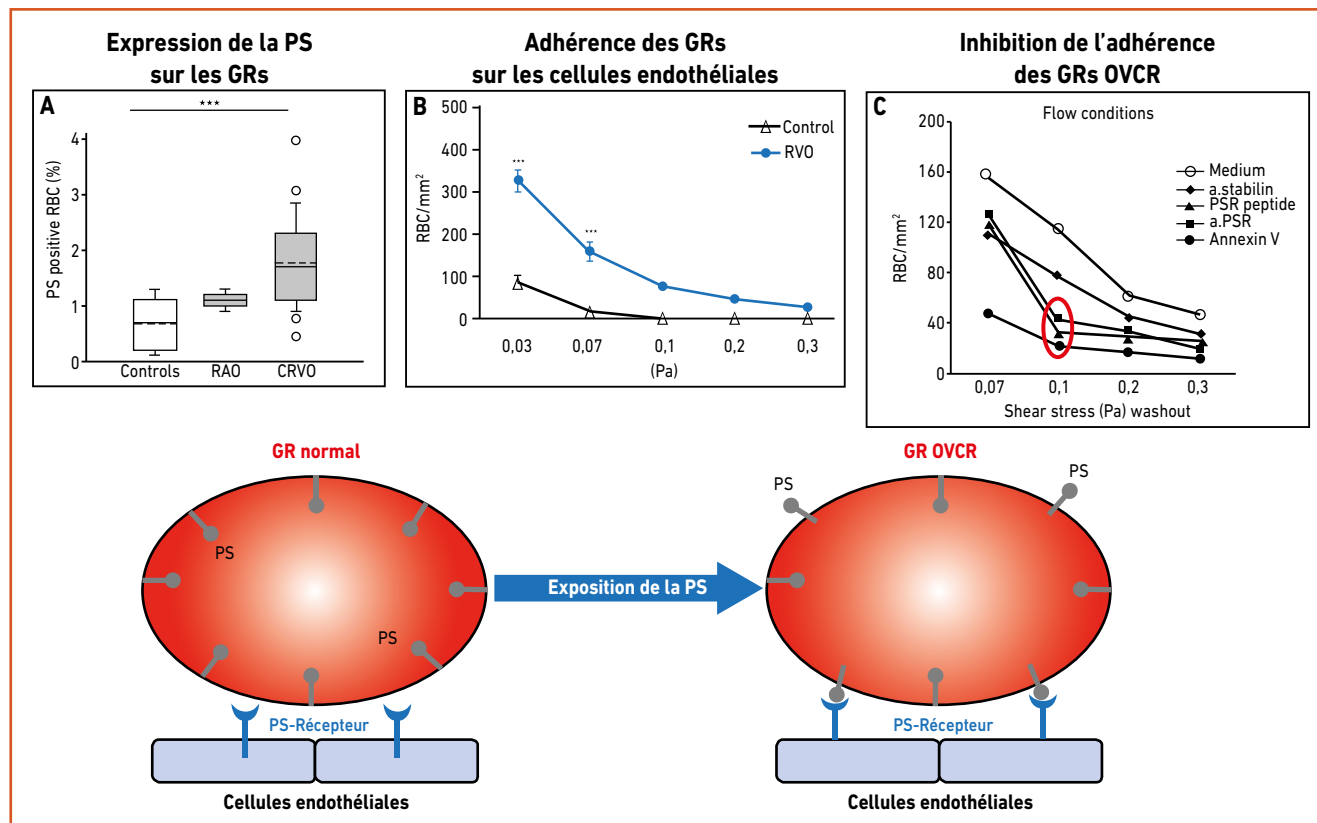
tions vasculaires dans plusieurs maladies (drépanocytose, polyglobulie de Vaquez, sphérocytose, Gaucher...). Au niveau moléculaire, nous avons observé que les GRs OVCR surexpriment à leur surface la phosphatidylsérine (PS) et que cette surexpression est corrélée à une augmentation très significative de l'adhérence des GRs à des cellules endothéliales en culture [2]. Cette adhérence anormale peut être inhibée d'un facteur 2 à 3 lorsque le récepteur endothélial de la PS (PSR) ou la PS du GR sont bloqués par des anticorps anti-PSR ou par l'annexine V, un ligand de la PS (fig. 7). Sans être le seul mécanisme en jeu, l'interaction entre le PSR endothélial et la PS du GR paraît donc jouer un rôle déterminant dans l'adhérence des GRs à l'endothélium vasculaire observée dans l'OVCR.

Ces résultats font suspecter le rôle possible d'une adhérence anormale des GRs à l'endothélium vasculaire dans la physiopathologie de l'OVCR, notamment sur l'étendue des territoires de non perfusion capillaire rétinienne.

En pathologie humaine, ce mécanisme est clairement en jeu dans les compli-



**Fig. 6 :** Valeurs individuelles et médianes (trait transversal) des colonies endogènes érythroïdes chez les patients OVCR (Budd-Chiari, et Vaquez). Axe des Y : échelle semi-logarithmique (Héron E, Marzac C, Feldman-Billard S *et al.* Endogenous colony formation in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2007).



**Fig. 7 :** Les globules rouges (GRs) OVCR ont une adhérence renforcée aux cellules endothéliales. Les GRs OVCR présentent une expression augmentée de la phosphatidylsérine (PS) à leur surface (A) qui est associée à une adhérence anormale aux cellules endothéliales (B). Des tests d'inhibition (C) ont montré l'implication de l'interaction entre la phosphatidylsérine membranaire des GRs et le récepteur endothélial de la phosphatidylsérine (PSR) dans ce processus pathologique.

cations microcirculatoires de pathologies aussi différentes que la maladie de Vaquez et la drépanocytose, et explique, en grande partie, l'efficacité thérapeutique d'un médicament comme l'hydroxycarbamide (Hydréa) utilisé dans ces deux affections. L'efficacité thérapeutique dans l'OVCR de médicaments diminuant l'adhérence érythrocytaire à la paroi vasculaire mérite donc d'être évaluée. Une étude de preuve de concept est actuellement en cours au CHNO Quinze-Vingts pour tester cette hypothèse (*ClinicalTrial*, NCT02957760).

patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2007;114:2155-2161.

2. WAUTIER MP, HÉRON E, PICOT J *et al.* Red blood cell phosphatidylserine exposure is responsible for increased erythrocyte adhesion to endothelium in central retinal vein occlusion. *J Thromb Haemost*, 2011;9:1049-1055.

### Traitement des néovaisseaux de cause rare : une nouvelle indication du ranibizumab

→ S. TICK

L'étude pivotale MINERVA menée par 3 centres français, et présentée pour la première fois au congrès EURETINA en novembre 2016 a permis l'établissement d'une nouvelle indication pour le

ranibizumab : le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC).

Cette indication nous permet donc actuellement de traiter tout néovaisseau quelque soit la cause :

- stries angioïdes ;
- chorioretinopathie post inflammatoire ;
- CRSC ;
- chorioretinopathie idiopathique ;
- et à d'autres étiologies diverses.

Cette indication inclut le traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à une myopie forte (qui avait l'AMM depuis 2013).

Dans cette étude, 178 patients adultes ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir du ranibizumab 0,5 mg à l'injection initiale puis un schéma théra-

### BIBLIOGRAPHIE

1. HÉRON E, MARZAC C, FELDMAN-BILLARD S *et al.* Endogenous colony formation in

## L'Année ophtalmologique

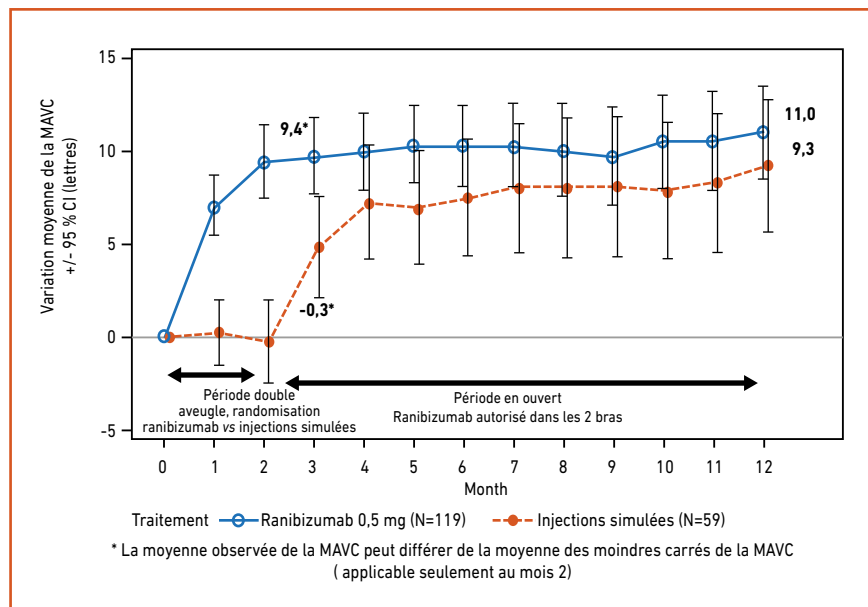


Fig.8

peutique individualisé basé sur l'activité de la maladie évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomique (c'est-à-dire altération de l'acuité visuelle, présence de fluide intra/sous rétinien, hémorragie ou diffusion) ou une injection simulée à l'injection initiale puis un schéma thérapeutique individualisé basé sur l'activité de la maladie.

Au mois 2, tous les patients recevaient en ouvert du ranibizumab si besoin.

Les résultats sont présentés ci-dessous (fig. 8) :

Le traitement de la baisse visuelle due à une NVC doit être déterminé de façon individualisée pour chaque patient en

se basant sur l'activité de la maladie. Certains patients pourront ne nécessiter qu'une injection au cours des 12 premiers mois, d'autres pourront nécessiter un traitement plus fréquent, y compris des injections mensuelles.

### Confirmation de l'implication du gène GNAT1 dans la rétinite pigmentaire

#### → C. CORIAT

Le gène GNAT1, codant pour la sous-unité de la transducine  $G\alpha$ , est un gène crucial de la cascade de la photo-transduction impliqué dans le développement des formes autosom-

iques dominantes et récessives de la cécité nocturne congénitale stationnaire. La rétinite pigmentaire se traduit par une dégénérescence progressive des photorécepteurs débutant et prédominant au niveau des bâtonnets. Ainsi, l'implication du gène GNAT1 pouvait être évoquée dans la rétinite pigmentaire.

C'est dans ce contexte qu'une équipe de chercheurs français a identifié et confirmé l'implication du gène GNAT1 dans la rétinite pigmentaire à partir d'un cas (Mécécasse *et al.* PLoS ONE, 2017).

Le cas d'un homme de 32 ans présentant une rétinite pigmentaire sévère et ses parents non malades a été étudié par un séquençage complet. Il a été mis en évidence la présence d'une mutation non-sens homozygote sur le gène GNAT1 (c.963C > A p. (Cys321)). La présence de cette mutation génère la production d'une protéine plus petite sur laquelle manque quelques sites protidiques pour la cascade de la photo-transduction. Ce travail a confirmé que le phénotype et le mode de transmission associés aux variantes GNAT1 peuvent varier d'une forme autosomique dominante, autosomique récessive de la cécité nocturne congénitale stationnaire à la forme autosomique récessive de la rétinite pigmentaire.

#### POUR EN SAVOIR PLUS

Mécécasse *et al.* PLoS ONE, DOI: 10.1371/journal.pone.0168271, 2016.

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

## L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en allergie oculaire ?



**B. FOUQUE, B. MORTEMOUSQUE**  
Cabinet Foch, BORDEAUX.

### ■ Quoi de neuf en épidémiologie ?

#### 1. Immunité et allergie

Une étude cas-témoins taïwanaise [1] a montré un lien entre la préexistence de maladies allergiques et le risque de développer une arthropathie juvénile idiopathique (AJI) dans une population d'enfants de 8 à 14 ans. Les enfants atteints de conjonctivite allergique seule avaient un risque augmenté par rapport à la population saine. Un risque significativement augmenté était également retrouvé pour l'asthme et la rhinite allergique, et la coexistence de plusieurs maladies allergiques augmentait encore le risque. Il serait intéressant d'étudier plus spécifiquement le lien entre l'allergie oculaire et les uvéites de l'AJI.

Une autre étude [2] du même type a montré un risque significativement augmenté de purpura rhumatoïde chez des

enfants atteints conjonctivite allergique et d'asthme.

De manière comparable à l'arthropathie juvénile, la coexistence de plusieurs maladies allergiques augmentait encore le risque.

#### 2. Vitamine D et kératoconjonctivite vernale (VKC)

2 études [3,4] ont montré un taux significativement plus bas de 25-OH-Vit D dans le sérum d'enfants atteints de VKC par rapport à des enfants sains. Après un traitement local par ciclosporine 1 %, on notait une augmentation des taux sanguins de vitamine D.

L'exposition solaire était significativement plus importante dans le groupe contrôle (enfants sains). Ces études suggèrent donc l'intérêt de rechercher une carence en vitamine D chez les enfants atteints de VKC, qui semblerait due à une exposition solaire moins importante.

#### 3. Migraine et allergie

Une grande étude de cohorte [5] incluant plus de 600 000 enfants a montré une incidence plus importante de migraine chez les enfants atteints de conjonctivite allergique que chez les enfants sains. Le risque était plus important chez les garçons et les enfants de moins de 6 ans, et le pic d'incidence se situait 4 à 5 ans après le diagnostic d'allergie oculaire. Ces migraines étaient préférentiellement sans aura.

#### 4. Allergie oculaire et kératocône

Une étude [6] de l'effet des maladies allergiques sur la sévérité du kératocône

a montré que seuls les patients atteints de conjonctivite allergique et de VKC avaient un risque augmenté de kératocône, et ceux-ci avaient un score de sévérité plus élevé. Ces patients doivent donc être particulièrement surveillés.

#### 5. Pollution et allergie

Une grande étude rétrospective [7] a étudié la corrélation entre la pollution ambiante, les fluctuations météorologiques et le nombre de consultations ambulatoires pour conjonctivite allergique dans une large population à Shanghai entre 2008 et 2012. Plus de 3 millions de consultations ont été incluses sur la période étudiée et leur nombre par semaine était significativement corrélé à la concentration ambiante de NO<sub>2</sub>, Ozone (O<sub>3</sub>) et à la température (moins de consultations l'été). En revanche, aucune association significative n'a été mise en évidence en ce qui concerne le taux d'humidité, la concentration de microparticules inférieures à 10 µm et la vitesse du vent.

L'équipe de Lin Chen [8] a étudié en Chine la prévalence de l'œil sec dans une population d'enfants de 3 à 6 ans atteints de conjonctivite allergique saisonnière ou per annuelle. La sécheresse oculaire a été évaluée à l'aide d'un questionnaire, de l'analyse du temps de rupture du film lacrymal ainsi que par la fixation cornéenne de fluorescéine. Pour chacun de ces critères, les scores attribués étaient significativement plus élevés dans le groupe atteint de conjonctivite allergique que dans le groupe sain.

Quels sont les facteurs associés à la sévérité de la conjonctivite allergique ?

## I L'Année ophtalmologique

C'est la question que s'est posée l'équipe japonaise de Koichi Yoshida [9]. À l'aide d'un questionnaire, plus de 5 000 enfants de 6 à 12 ans présentant une conjonctivite allergique ont été inclus, dont 633 avaient une forme sévère. Les facteurs significativement corrélés à la sévérité de la conjonctivite allergique étaient la concentration élevée de pollen de cyprès et de cèdre dans l'environnement de vie, la coexistence d'eczéma, et des antécédents maternels d'asthme et de rhinite allergique. Au contraire, la présence d'un animal de compagnie à fourrure était associée à un risque plus faible de conjonctivite allergique sévère.

### Quoi de neuf en physiopathologie ?

Stress oxydatif et conjonctivite allergique :

Une étude turque [10] a montré un taux significativement plus élevé de marqueurs de stress oxydatif dans le sérum de patients atteints de conjonctivite allergique saisonnière en période pollinique, par rapport à des sujets sains, impliquant un possible rôle du stress oxydatif dans la pathogénèse de la conjonctivite allergique saisonnière.

La périostine lacrymale, dont la production est stimulée par l'IL-13, semble être un marqueur intéressant dans la physiopathologie de l'allergie oculaire. Une étude [11] a montré un taux significativement plus élevé de cette molécule chez des patients atteints de kératoconjonctivite atopique, conjonctivite allergique saisonnière et kératoconjonctivite vernale que chez des patients sains.

Des lésions sévères telles que des papilles géantes ou une atteinte cornéenne semblaient également être associées à un taux plus élevé. De plus, après un traitement local par tacrolimus, le taux de périostine lacrymale avait tendance à diminuer. Ce dosage pourrait potentiellement être utilisé comme biomarqueur

pour le diagnostic, l'évaluation de la sévérité et de l'efficacité du traitement de la conjonctivite allergique.

La présence de CCL-7, un ligand des récepteurs CCR1 et CCR3 impliqués dans l'hypersensibilité oculaire, aurait un rôle essentiel dans la réaction allergique [12]. Sur des souris préalablement sensibilisées à l'ovalbumine (OVA), les signes cliniques d'allergie sont significativement plus importants dans le groupe exposé à l'OVA que dans le groupe contrôle. Or, cette différence n'existe plus chez les souris déficientes en CCL7. De plus, *in vitro*, l'absence de CCL7 diminue la dégranulation des mastocytes leur chimiotactisme.

Une équipe a investigué l'impact de la conjonctivite allergique sur la densitométrie cornéenne et cristallinienne, la pachymétrie et la profondeur de chambre antérieure [13].

Les enfants atteints de conjonctivite allergique avaient une pachymétrie et une densité cornéenne significativement plus importantes que les enfants sains. En revanche, aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne les autres paramètres. Cette étude suggère donc que la conjonctivite allergique reste à la surface de l'œil avec un effet sur l'architecture cornéenne mais sans atteindre les structures internes.

Une équipe a dosé un grand nombre de protéines lacrymales [14] chez des patients atteints de VKC, et a établi un profil protéique lacrymal caractérisant une forme active ou quiescente, pouvant servir de biomarqueur prédictif de réactivation et/ou d'exacerbation de la maladie.

### Quoi de neuf en thérapeutique ?

Une étude sur modèle murin [15] a montré l'efficacité de l'instillation oculaire de  $\beta$ Glucan (un composant membranaire de certains champignons, bactéries et

parasites) sur des souris préalablement sensibilisées à l'ovalbumine. On note une amélioration des manifestations cliniques d'allergie oculaire, une diminution de la production d'IgE spécifiques, une infiltration moins importante de la conjonctive en cellules immunitaires telles que mastocytes, éosinophiles et lymphocytes, et *in vitro*, une réduction de la production des cytokines de la réponse Th2 *via* la production d'IL-10

Dans une autre étude [16], sur un modèle murin identique, l'instillation oculaire d'IL-28A montrait des effets similaires. Cette interleukine favoriserait la réponse Th1 au détriment de la réponse Th2.

### >>> Deux molécules prometteuses pour d'éventuelles thérapeutiques à venir.

Dans une étude [17] sur des patients atteints de conjonctivite allergique saisonnière, le port de lunettes enveloppantes a montré son efficacité sur les symptômes tels que le prurit oculaire et le larmolement, après 4 semaines de port, en saison pollinique, par rapport à un traitement médicamenteux seul.

### >>> Une mesure de protection simple, efficace et sûre contre les pollens.

Une étude [18] a évalué l'effet du tacrolimus 0,1 % topique seul ou associé à une corticothérapie locale ou générale dans le traitement des ulcères et des atteintes épithéliales chez des patients atteints d'allergie oculaire réfractaire. Aucune différence significative n'a été retrouvée dans la réduction du score d'épithéliopathie à 1 mois entre le groupe traité par tacrolimus seul et les groupes traités par tacrolimus et corticoïdes adjuvants. Ce traitement permettrait donc une épargne cortisonique dans la prise en charge des lésions épithéliales de l'allergie oculaire réfractaire.

### >>> Lentille thérapeutique dans l'allergie [19].

Une équipe a mis au point une lentille de contact capable de se charger en olopatadine et d'en libérer progressivement au contact du film lacrymal, permettant

une imprégnation continue et durable de la surface oculaire. Cette lentille a montré *in vitro* sa capacité à inhiber la libération d'histamine et de TNF-alpha par des mastocytes sensibilisés. Les lentilles de contact avec une affinité pour des molécules anti-allergiques pourraient constituer une alternative avantageuse aux collyres dans la prise en charge de l'allergie oculaire, particulièrement chez les patients porteurs de lentilles correctrices ou thérapeutiques.

Une méta-analyse sur l'olopatadine [20] a montré son efficacité significative-ment supérieure au placebo sur le prurit oculaire et l'hyperhémie conjonctivale. Comparé aux autres anti-allergiques, il semble inférieur à l'alcaftadine sur le prurit mais comparable à l'épinastine et au kétotifène. Une nouvelle concentration d'olopatadine à 0,77 % est actuellement à l'étude [21]. Elle permettrait une instillation unique journalière avec une efficacité supérieure à l'olopatadine 0,2 % sur les symptômes d'allergie oculaire 16 heures (durée d'action de l'olopatadine 0,2 %) et 24 heures après l'instillation.

## BIBLIOGRAPHIE

1. LIN CH, LIN CL, SHEN TC *et al.* Epidemiology and risk of juvenile idiopathic arthritis among children with allergic diseases: a nationwide population-based study. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2016;14:15.
2. CHEN AC, LIN CL, SHEN TC *et al.* Association between allergic diseases and risks of HSP and HSP nephritis: a population-based study. *Pediatr Res*, 2016;79:559-564.
3. ZICARI AM, CAFAROTTI A, OCCASI F *et al.* Vitamin D levels in children affected by vernal keratoconjunctivitis. *Curr Med Res Opin*, 2017;33:269-274.
4. BOZKURT B, ARTAC H, OZDEMIR H *et al.* Serum Vitamin D Levels in Children with Vernal Keratoconjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2016;24:1-5.
5. WANG IC, TSAI JD, SHEN TC *et al.* Allergic Conjunctivitis and the Associated Risk of Migraine Among Children: A Nationwide Population-based Cohort Study. *Ocul Immunol Inflamm*, 2016;6:1-9.
6. NADERAN M, RAJABI MT, ZARRINBAKHSH P *et al.* Effect of Allergic Diseases on Keratoconus Severity. *Ocul Immunol Inflamm*, 2016;25:1-6.
7. HONG J, ZHONG T, LI H *et al.* Ambient air pollution, weather changes, and outpatient visits for allergic conjunctivitis: A retrospective registry study. *Sci Rep*, 2016;6:23858.
8. CHEN L, PI L, FANG J *et al.* High incidence of dry eye in young children with allergic conjunctivitis in Southwest China. *Acta Ophthalmol*, 2016;94:e727-e730.
9. YOSHIDA K, SASAKI M, ADACHI Y *et al.* Factors associated with the severity of childhood rhinoconjunctivitis. *Allergol Int*, 2016;65:166-171.
10. DADACI Z, ONCEL M, ONCEL ACIR N *et al.* Oxidative stress parameters and serum magnesium levels in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Cutan Ocul Toxicol*, 2016;35:270-274.
11. FUJISHIMA H, OKADA N, MATSUMOTO K *et al.* The usefulness of measuring tear periostin for the diagnosis and management of ocular allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:459-467.
12. KUO CH, COLLINS AM, BOETTNER DR *et al.* Role of CCL7 in Type I Hypersensitivity Reactions in Murine Experimental Allergic Conjunctivitis. *J Immunol*, 2017;198:645-656.
13. PEKEL G, FIRINCI F, ACER S *et al.* Optical densitometric measurements of the cornea and lens in children with allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Optom*, 2016;99:51-55.
14. MICERA A, DI ZAZZO A, ESPOSITO G *et al.* Quiescent and Active Tear Protein Profiles to Predict Vernal Keratoconjunctivitis Reactivation. *Biomed Res Int*, 2016;9672082.
15. LEE HS, KWON JY, JOO CK. Topical Administration of  $\beta$ -1,3-Glucan to Modulate Allergic Conjunctivitis in a Murine Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:1352-1360.
16. CHEN J, ZHANG J, ZHAO R *et al.* Topical Application of Interleukin-28A Attenuates Allergic Conjunctivitis in an Ovalbumin-Induced Mouse Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:604-610.
17. COMERT S, KARAKAYA G, KALYONCU AF. Wraparound eyeglasses improve symptoms and quality of life in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016;6:722-730.
18. MIYAZAKI D, FUKUSHIMA A, OHASHI Y *et al.* Steroid-Sparing Effect of 0.1% Tacrolimus Eye Drop for Treatment of Shield Ulcer and Corneal Epitheliopathy in Refractory Allergic Ocular Diseases. *Ophthalmology*, 2017;124:287-294.
19. GONZÁLEZ-CHOMÓN C, SILVA M, CONCHEIRO A *et al.* Biomimetic contact lenses eluting olopatadine for allergic conjunctivitis. *Acta Biomater*, 2016;41:302-311.
20. KAM KW, CHEN LJ, WAT N *et al.* Topical Olopatadine in the Treatment of Allergic Conjunctivitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2016;18:1-15. Epub ahead of print.
21. CARR W, SCHAEFFER J, DONNENFELD E. Treating allergic conjunctivitis: A once-daily medication that provides 24-hour symptom relief. *Allergy Rhinol*, 2016;7:107-114.

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

# Innovation des Laboratoires Théa

Solution pour la protection, l'hydratation et la lubrification de la surface oculaire indiquée pour le traitement du syndrome de l'œil sec modéré à sévère.

# Théalose®

Tréhalose 3%. Acide Hyaluronique 0,15%.



Dispositif Médical

## Bioprotection naturelle



## L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en surface oculaire ?



**A. MUSELIER-MATHIEU**  
Centre ophtalmologique Saint Paul, PARIS.

**Q** uoi de neuf en surface oculaire ? La sécheresse oculaire est plus que jamais un sujet d'actualité et un domaine de recherche intense qui tente de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent cette atteinte et ses répercussions afin de pouvoir apporter aux patients des thérapeutiques toujours plus efficaces.

### L'hyperosmolarité : un rôle central dans la sécheresse oculaire

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, il peut parfois conduire à des lésions 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 [1]. Cette définition issue du dernier workshop de 2007 souligne deux notions physiopathologiques que sont l'hyperosmolarité et l'inflammation.

Le déficit de la sécrétion lacrymale et l'hyperévaporation lacrymale sont les deux principaux mécanismes à l'origine d'une hyperosmolarité, élément déterminant au cœur du cercle vicieux bien connu de la sécheresse oculaire. Le travail très intéressant du Dr Warcoin nous aide à mieux comprendre comment l'hyperosmolarité a à la fois des effets intracellulaires et au niveau de la surface oculaire [2]. En effet, en cas de stress hyperosmolaire, la cellule va devoir mettre en place des mécanismes de "survie" pour tenter de s'y adapter. Schématiquement, en cas d'hyperosmolarité, la cellule va subir de façon instantanée une fuite d'eau entraînant alors une concentration ionique intracellulaire et une diminution de son volume.

Ces changements et notamment le déséquilibre ionique seront à l'origine de dommages de l'ADN induisant un ralentissement ou un arrêt du cycle cellulaire. Des systèmes compensatoires et d'adaptation cellulaire seront par la suite mis en place (phénomène de Regulatory Volume Increase qui permettra la restauration du volume cellulaire et une entrée couplée d'ions dans les cellules). Divers facteurs, dont le facteur NFAT5, seront activés et permettront de stimuler l'expression de gènes osmoprotecteurs qui engendreront une accumulation intracytoplasmique d'osmolytes compatibles permettant une survie cellulaire.

L'hyperosmolarité constitue un marqueur essentiel dans la sécheresse oculaire. Elle est mesurable de façon aisée grâce au TearLab mais peu effectuée en pratique courante. Elle est reconnue comme marqueur diagnostique mais, plus qu'une valeur seuil, c'est la différence entre plusieurs mesures ou la valeur la plus importante obtenue après plusieurs dosages qui doit être retenue comme marqueur d'instabilité lacrymale et donc de sécheresse oculaire.

Le traitement de la sécheresse oculaire peut représenter un véritable défi et soulager les patients peut s'avérer très difficile. Le dynamisme de la recherche nous permet de disposer de nouvelles molécules et de nouveaux concepts afin de pouvoir aider au mieux nos patients. Plusieurs approches thérapeutiques sont désormais disponibles pour contrecarrer l'hyperosmolarité notamment grâce aux osmoprotecteurs ou osmorégulateurs. La bioprotection, concept innovant, est connue dans de nombreuses spécialités et désormais dans la sécheresse oculaire avec le tréhalose. Ce disaccharide naturel présente des propriétés diverses dont la principale fonction est de lutter contre la dessiccation. Plusieurs travaux ont montré des résultats très intéressants [3,4].

Une étude récente sur l'intérêt de la complémentation alimentaire en oméga-3 chez des patients présentant un syndrome sec minime à modéré a montré des résultats intéressants [5]. Trois groupes de patients recevaient soit un placebo (huile d'olive), de l'huile de poisson (1 000 mg acide eicosapentaénoïque, EPA et 500 mg acide docosahexaénoïque, DHA) ou de l'huile de krill antarctique, (945 mg/jour d'EPA

## I L'Année ophtalmologique

et de 510 mg/jour de DHA). Une diminution significative du score OSDI et de l'osmolarité lacrymale dans le groupe traité par huile de krill antarctique a été retrouvée. Une nouvelle piste de complément alimentaire est donc ouverte et pourra peut-être s'intégrer dans les différentes options de traitement à proposer.

### La sécheresse oculaire à l'origine d'une douleur neuropathique

L'œil sec représente un véritable problème de santé publique que ce soit d'un point de vue de la prévalence de la morbidité ou du coût que cela engendre. Les différentes études épidémiologiques montrent que la prévalence de la sécheresse oculaire serait variable de 5 à 30 % selon les études et les critères retenus, et qu'en parallèle le retentissement fonctionnel qu'elle peut entraîner est largement sous-estimé. Parmi ceux-ci, l'altération de la qualité de vie est une donnée à ne pas négliger. La plainte classiquement exprimée par les patients est souvent peu spécifique regroupant souvent les symptômes suivants : irritations ou brûlures oculaires, picotements, vision troublée, douleur oculaire... Cette symptomatologie est souvent difficilement compréhensible et ce d'autant plus que l'on s'attend dans ce cas-là à retrouver une atteinte clinique cornéenne importante. Cependant, il est démontré que chez les patients souffrant de syndrome sec, il existe un manque de corrélation entre signes subjectifs et signes objectifs [6]. Une des hypothèses pouvant expliquer ce manque de corrélation serait liée à la présence d'une dysfonction des voies somato sensorielles impliquant le système nociceptif pouvant siéger aussi bien au niveau du premier neurone au niveau cornéen, du deuxième neurone au niveau du système trigéminal que dans les aires cérébrales [7].

La très intéressante revue du Dr Galor et ses différents articles nous apprennent que les douleurs oculaires chroniques

sont plus fréquentes chez les patients qui ont une dysfonction dans leur appareil sensitif oculaire. Elles peuvent se manifester sous différentes formes : dysesthésies spontanées, allodynies, hyperalgies ou anomalies morphologiques ou fonctionnelles du nerf cornéen [7-11]. Au sein des douleurs associées à l'œil sec, certains patients décrivent des douleurs transitoires tandis que d'autres se plaignent de douleurs chroniques. Il existerait 2 grands types de douleurs associées à l'œil sec. D'une part la douleur nociceptive généralement transitoire plus généralement secondaire à une atteinte tissulaire ou une inflammation. D'autre part, la douleur neuropathique, définie comme une douleur qui serait la conséquence d'une lésion ou d'une maladie qui affecte le système somato sensoriel et serait plus fréquemment chronique. Cette nouvelle approche de la maladie de l'œil sec reste pour l'instant peu mise en œuvre dans la pratique quotidienne. Les tests permettant d'évaluer la sensibilité cornéenne ne parviennent en effet pas à évaluer cette dysfonction. Des questionnaires spécifiques ou une analyse morphologique des nerfs cornéens grâce à la microscopie confocale semblent être actuellement les meilleurs outils. La compréhension des mécanismes sous-jacents pourra-t-elle nous aider à mieux à développer de nouvelles thérapeutiques et à mieux soulager nos patients ?

### L'œil sec quelle est la perception des patients et l'impact sur leur qualité de vie

Le retentissement de la sécheresse oculaire sur la qualité de vie des patients fait l'objet de plus en plus de travaux. Plusieurs équipes ont décrit un retentissement sur la qualité de la fonction visuelle et son impact sur les actes de la vie quotidienne [12]. Une étude observationnelle du Pr Labetoulle menée sur 706 patients de 5 pays européens nous rappelle que la sécheresse oculaire est une pathologie chronique pouvant

être invalidante et ayant un retentissement important sur la qualité de vie des patients [13]. Les patients ayant participé présentaient un diagnostic de syndrome sec, devaient être âgés de plus de 40 ans, non porteurs de lentilles de contact et utiliser des substituts lacrymaux de façon quotidienne depuis au moins 6 mois. Chaque patient répondait à divers questionnaires (traduits dans 5 langues différentes) dont les thèmes abordés étaient les suivants : données démographiques, histoire de leur pathologie d'œil sec, diagnostic de leur syndrome sec, traitement utilisé, perception de la sécheresse oculaire et impact sur leur qualité de vie. Les patients devaient spontanément décrire à l'aide de 4 mots la sensation ressentie.

Dans la population française de l'étude, une irritation, des brûlures oculaires ou des picotements étaient le plus souvent cités (**tableau I**). Les patients présentaient en moyenne des symptômes de sécheresse oculaire depuis environ 62 mois. Le délai de diagnostic de leur sécheresse oculaire était d'environ 1 an chez 28 % des patients et supérieur à une année chez environ 13 % d'entre

| Terme utilisé            | Pourcentage |
|--------------------------|-------------|
| Démangeaisons : grattent | 16          |
| Irrités                  | 24          |
| Sec                      | 12          |
| Énervé/dérangeant        | 4           |
| Brûlent                  | 32          |
| Gêne                     | 33          |
| Sable                    | 23          |
| Piquer/picotement        | 35          |
| Larmes                   | 9           |
| Troublée                 | 9           |
| Corps étranger           | 1           |
| Griffer                  | 1           |
| Collage                  | 1           |
| Lourd/fardeau            | 1           |
| Enflés/gonflés           | 1           |

**Tableau I :** Termes spontanés utilisés en français pour décrire les symptômes de sécheresse oculaire.

# HYLO<sup>®</sup> CONFORT *Plus*



Désormais  
remboursé

Système  
**COMOD<sup>®</sup>**  
Technologie brevetée

Se **6**  
conserve  
mois après  
ouverture

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

- Hydratation intense prolongée
- Acide hyaluronique de haute qualité
- Viscoélasticité
- Posologie réduite
- Sans conservateurs
- Sans phosphates
- 300 gouttes de volume constant garanties
- Simple d'utilisation

**HYLO<sup>®</sup> CONFORT *Plus***, solution stérile pour usage ophtalmique topique, flacon multidose stérile de 10 ml. **Prix limite de vente : 12,95 € – Prise en charge LPPR : 10,27 €, Code LPPR 1128239.** **Conditions de prise en charge :** Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kérato-conjonctivite sèche notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. Dans ces conditions, la solution **HYLO<sup>®</sup> CONFORT *Plus*** est contre-indiquée chez les porteurs de lentilles de contact. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique. Dispositif médical de classe IIa, CE 0197.

## I L'Année ophtalmologique

eux. 66 % des patients percevaient leur syndrome sec comme un inconfort, 19 % comme une maladie et 12 % comme un handicap. Le principal retentissement exprimé était le port des lunettes de soleil, l'évitement de l'air conditionné, la gêne à la lecture ou à l'utilisation des écrans. Les principaux facteurs identifiés comme retentissant de façon négative sur la perception et sur la qualité de vie des patients étaient le temps écoulé pour arriver au diagnostic et la fréquence d'utilisation des substituts lacrymaux.

### Des molécules anti inflammatoires

L'inflammation représente un des mécanismes centraux du cercle vicieux de la sécheresse oculaire. Il est parfois nécessaire d'avoir recours à des thérapeutiques anti inflammatoires pour soulager les patients présentant une sécheresse oculaire invalidante. Les corticoïdes locaux sont particulièrement efficaces mais ne peuvent être prescrits au long cours. La ciclosporine locale est un agent immunosuppresseur bien connu grâce à son action anti inflammatoire puissante médiée par une inhibition de l'activation lymphocytaire, une réduction de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, une inhibition de l'apoptose [14-16].

Une revue complète du Dr Levy nous rappelle qu'elle est indiquée à une concentration de 0,1 % chez les patients présentant une kératoconjonctivite sèche (et notamment secondaire à un syndrome de Goujerot-Sjögren) résistante aux traitements conventionnels locaux [16]. Elle est actuellement disponible en rétrocession dans les pharmacies des établissements hospitaliers et des cliniques sous le nom d'Ikervis. Sa posologie est d'une goutte par jour. Elle devrait arriver en officine prochainement facilitant sa prescription et sa dispensation.

Le Lifitegrast, antagoniste du LFA-1 (Lymphocyte function associated antigen-I) est une molécule déjà disponible

depuis quelques mois aux États-Unis [17]. Son action immunomodulatrice permet en empêchant la liaison aux ICAM à la surface des lymphocytes T d'inhiber le recrutement et l'activation de ces derniers et de diminuer l'activité des cytokines. Les différents travaux ont montré une amélioration de la coloration conjunctivo-cornéenne et des signes subjectifs chez des patients présentant une sécheresse oculaire. Des études seront nécessaires pour définir la place de cette nouvelle classe thérapeutique en Europe.

### BIBLIOGRAPHIE

- Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *The ocular surface*, 2007,5:179-193.
- WARCOIN E, CLOUZEAU C, BRIGNOLE-BAUDOUIN F *et al.* Hyperosmolarity: Intracellular effects and implication in dry eye disease. *Journal francais d'ophtalmologie*, 2016,39:641-651.
- CHIAMBARETTA F, DOAN S, LABETOULLE M *et al.* A randomized, controlled study of the efficacy and safety of a new eyedrop formulation for moderate to severe dry eye syndrome. *European journal of ophthalmology*, 2017,27:1-9.
- PINTO-BONILLA JC, DEL OLMO-JIMENO A, LLOVET-OSUNA F *et al.* A randomized crossover study comparing trehalose/hyaluronate eyedrops and standard treatment: patient satisfaction in the treatment of dry eye syndrome. *Therapeutics and clinical risk management*, 2015,11:595-603.
- DEINEMA LA, VINGRYS AJ, WONG CY *et al.* A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial of Two Forms of Omega-3 Supplements for Treating Dry Eye Disease. *Ophthalmology*, 2017,124:43-52.
- VEHOF J, SILLEVIS SMITT-KAMMINGA N, NIBOURG SA *et al.* : Predictors of Discordance between Symptoms and Signs in Dry Eye Disease. *Ophthalmology*, 2017,124:280-286.
- GALOR A, LEVITT RC, FELIX ER *et al.* Neuropathic ocular pain: an important yet underevaluated feature of dry eye. *Eye*, 2015,29:301-312.
- GALOR A, ZLOTCAVITCH L, WALTER SD *et al.* Dry eye symptom severity and persistence are associated with symptoms of neuropathic pain. *Br J Ophthalmol*, 2015,99:665-668.
- GALOR A, COVINGTON D, LEVITT AE *et al.* Neuropathic Ocular Pain due to Dry Eye is Associated with Multiple Comorbid Chronic Pain Syndromes. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 2016,17:310-318.
- GALOR A, LEVITT RC, McMANUS KT *et al.* Assessment of Somatosensory Function in Patients With Idiopathic Dry Eye Symptoms. *JAMA Ophthalmology*, 2016,134:1290-1298.
- CRANE AM, LEVITT RC, FELIX ER *et al.* Patients with more severe symptoms of neuropathic ocular pain report more frequent and severe chronic overlapping pain conditions and psychiatric disease. *Br J Ophthalmol*, 2017,101:227-231.
- BENITEZ-DEL-CASTILLO J, LABETOULLE M *et al.* Visual acuity and quality of life in dry eye disease: Proceedings of the OCEAN group meeting. *The ocular surface*, 2016.
- LABETOULLE M, ROLANDO M, BAUDOUIN C *et al.* Patients' perception of DED and its relation with time to diagnosis and quality of life: an international and multilingual survey. *Br J Ophthalmol*, 2016.
- GALATOIRE O, BAUDOUIN C, PISELLA PJ *et al.* Flow cytometry in impression cytology during keratoconjunctivitis sicca: effects of topical cyclosporin A on HLA DR expression]. *Journal francais d'ophtalmologie*, 2003,26:337-343.
- LABBE A, BAUDOUIN C, ISMAIL D *et al.* Pan-European survey of the topical ocular use of cyclosporine A. *Journal francais d'ophtalmologie*, 2017.
- LEVY O, LABBE A, BORDERIE V *et al.* Topical cyclosporine in ophthalmology: Pharmacology and clinical indications. *Journal francais d'ophtalmologie*, 2016,39:292-307.
- HOLLAND EJ, LUCHS J, KARPECKI PM *et al.* Lifitegrast for the Treatment of Dry Eye Disease: Results of a Phase III, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial (OPUS-3). *Ophthalmology*, 2017,124:53-60.

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

## L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en inflammation ? Les cytokines seront les vedettes



**D. OSSWALD, A. SAUER**

Service d'ophtalmologie, CHU, STRASBOURG.

**L**es cytokines sont des protéines de bas poids moléculaires, dont la fonction principale est la communication intercellulaire. Il en existe donc de très nombreuses sortes dans tout l'organisme. Celles qui nous intéressent particulièrement en ophtalmologie, sont les cytokines impliquées dans l'élaboration de la réponse immunitaire [1].

En effet, les cytokines sont essentielles pour amorcer le processus immunitaire en stimulant l'immunité cellulaire pour certaines ( $TNF\alpha$ ,  $IFN-\gamma$ ...) et l'immunité humorale pour d'autres ( $TGF-\beta$ , IL-4, IL-10, IL-13...) qui vont intervenir dans le processus de défense de l'hôte face à une agression. Par ailleurs, certaines cytokines (IL-1, IL-6, IL-12,  $IFN-\alpha$ ) entraînent elles-mêmes le relargage d'autres cytokines, contribuant ainsi à l'alimentation du stress oxydatif, à l'établissement d'un cercle d'auto entretien et donc à l'installation d'une inflammation chronique.

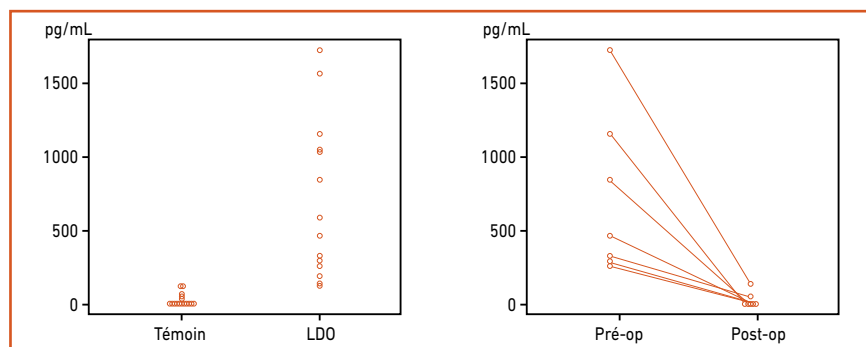
Jusqu'à présent, la technique de référence en laboratoire pour le dosage des

cytokines était la méthode ELISA standard, dotée d'une excellente sensibilité et spécificité mais qui avait pour désavantage majeur, de ne pouvoir analyser qu'un seul type de protéine à la fois par échantillon. Or en ophtalmologie, nous savons bien que les prélèvements sont généralement de très faible quantité (200  $\mu$ L d'humeur aqueuse maximum) et/ou en nombre limité (seulement deux vitrectomies possibles pour un même patient). Désormais, l'utilisation des nouvelles technologies de Multiplex Arrays facilite l'analyse simultanée de plusieurs protéines (jusqu'à 27 types différents) avec un meilleur débit, un volume d'échantillon réduit et un moindre coût. La révolution de l'analyse cytokinique est en marche [2,3].

### La révolution de l'analyse cytokinique dans le film lacrymal

Récemment, diverses équipes se sont penchées sur l'analyse cytokinique dans le film lacrymal dans plusieurs domaines de pathologies.

Par exemple, une étude japonaise a analysé les niveaux de cytokines dans les échantillons de larmes de patients présentant une obstruction congénitale des voies lacrymales. [4] Les larmes ont été recueillies séparément du côté sain et du côté pathologique chez 15 enfants avant et après la chirurgie de désobstruction. Grâce au Multiplex Arrays, les niveaux d'IL-2, IL-4, IL-6, IL-10,  $TNF$ ,  $IFN-\gamma$  et IL-17A ont pu être mesurés dans chaque échantillon. Seule la concentration d'IL-6 a été significativement retrouvée plus élevée du côté obstrué que du côté sain ( $p < 0,001$ ) et une décroissance également significative de la concentration d'IL-6 a été mise en évidence dans les larmes après la chirurgie. Les auteurs concluent qu'IL-6 pourrait être utilisée comme un biomarqueur de l'obstruction congénitale du canal lacrymal en pédiatrie. Il ne faut cependant pas perdre de vue dans cette situation, qu'IL-6 est une cytokine aspécifique dont la sécrétion est augmentée lors des états inflammatoires chroniques notamment, donc lors des infections à répétition comme il peut y en avoir dans les obstructions des voies lacrymales (**fig. 1**).



**Fig. 1 :** À gauche : Comparaison des niveaux d'IL-6 dans les larmes en cas d'obstruction du canal lacrymal versus témoin. À droite : Comparaison des niveaux d'IL-6 en préopératoire et postopératoire dans les larmes en cas d'obstruction du canal lacrymal.

## I L'Année ophtalmologique

D'autres équipes ont analysé les cytokines présentes dans les larmes de patients atteints de kératoconjonctivites vernales (KCV) et de patients atteints de conjonctivites giganto-papillaires (CGP) en les comparant à des sujets sains. Il apparaît, là encore, qu'IL-6 est significativement plus élevée dans les KCV et les CGP que chez les sujets sains. Par ailleurs, le TIMP-2 est augmenté spécifiquement dans les CGP, tandis que l'éotaxine2 est augmentée spécifiquement dans les KCV et pourrait ainsi expliquer l'activation éosinophile constatée dans la physiopathologie de la maladie [5].

Plus récemment encore, l'étude des cytokines dans les larmes des patients atteints de kératocône a permis de mettre en évidence une augmentation d'IL-6 et de MMP-9 ainsi que d'IL-1 et d'INF- $\gamma$  et de manière plus surprenante, une diminution d'IL-10 qui, elle, est une cytokine plutôt anti-inflammatoire. Ces résultats apportent une preuve supplémentaire que le stress oxydatif et l'inflammation chronique ont un rôle dans la genèse et le développement du kératocône et que des thérapies spécifiques pourraient être mise en place dans ce sens. [6].

### La révolution de l'analyse cytokinique dans la DMLA

Il est désormais acquis qu'une part inflammatoire intervient dans la constitution des lésions de la DMLA. Une infiltration macrophagique sous rétinienne est retrouvée dès les phases précoces de la néo-angiogenèse, ainsi qu'une prolifération de cellules de l'inflammation chronique localisées au niveau de la membrane de Bruch. L'analyse de l'humeur aqueuse de patients atteints de formes de DMLA exsudatives avec néovaisseaux récurrentes et/ou persistantes a permis de mettre en lumière des cytokines pro-inflammatoires et pro-angiogéniques impliquées dans les mécanismes physiopathologiques de la maladie. Ainsi, une étude autrichienne, prospective sur 12 mois, a analysé l'humeur aqueuse de 40 yeux atteints de DMLA exsudative, traités soit par des IVT de ranibizumab seules, soit par une combinaison ranibizumab + dexaméthasone. Les échantillons d'humeur aqueuse ont été prélevés à l'initiation du traitement puis lors de chaque nouvelle injection (réalisée selon un schéma "as needed").

Les résultats montrent que les patients atteints de DMLA exsudative ont une concentration de MCP-1, MIG et lipocaline-2 plus élevée ( $p = 0,01$ ) que les sujets sains et une concentration de TNF $\alpha$ , IL-12 et SPARC plus basse ( $p = 0,03$ ) que les sujets sains. La sécrétion de VEGF est en revanche similaire avant le traitement chez les sujets atteints et les sujets sains. Les patients traités par ranibizumab seul ne montrent pas de variation significative du taux de leurs cytokines inflammatoires et pro-angiogéniques, tandis que ceux bénéficiant de la combinaison ranibizumab + dexaméthasone, voient leur niveau de MIG, VEGF, TGF- $\beta$  et PDGF diminuer sous l'effet du traitement (fig. 2).

Il apparaît que chez les patients ayant été traités par la combinaison d'IVT, une corrélation entre les niveaux d'IL-6 et de PDGF et l'épaisseur centrale de la rétine soit établie; avec l'amincissement rétinien s'opère une décroissance de ces cytokines ( $p < 0,05$ ).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative quant à la fonction visuelle entre les deux groupes de traitement.

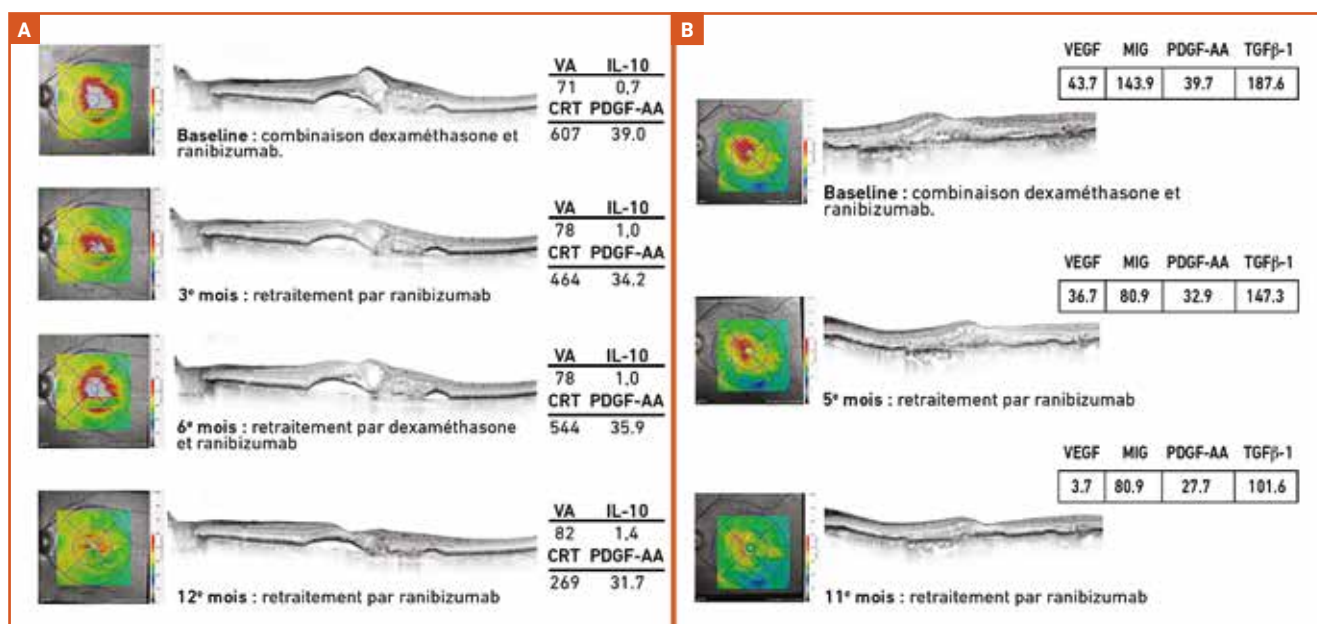


Fig. 2 A et B : Images OCT au moment du traitement corrélées aux niveaux de cytokines.

La DMLA est une maladie multifactorielle et il devient de plus en plus clair que le traitement par anti-VEGF seuls pourrait ne pas être suffisant. Les cytokines sont impliquées dans la physiopathologie de la DMLA et sont effectivement corrélées à l'activité de la maladie [7]. D'autres études sont nécessaires afin d'identifier le *pattern* cytokinique précis de la DMLA et ainsi obtenir de nouvelles cibles thérapeutiques.

### La révolution de l'analyse cytokinique dans la cataracte congénitale

La chirurgie de la cataracte, l'opération de routine la plus fréquente en ophtalmologie est, elle aussi, impactée par l'étude du profil cytokinique au décours de la prise en charge. L'inflammation, et surtout l'inflammation chronique, est présente à tous les stades de la prise en charge de certaines cataractes, en effet elle peut tout d'abord jouer un rôle prépondérant dans la genèse et la densification de l'opacification cristallinienne (comme complication des uvéites ou du diabète). Par la suite, l'acte opératoire en lui-même est pourvoyeur d'inflammation réactionnelle à l'ouverture du globe et lors de la phacoémulsification. C'est d'ailleurs ce phénomène qui semble lié au développement de plusieurs complications postopératoires telles que le TASSyndrom, l'œdème maculaire d'Irvine Gasse et également de la cataracte secondaire.

Une des situations dans laquelle l'analyse cytokinique semble d'autant plus intéressante est la cataracte congénitale. On estime qu'environ 200 000 enfants sont aveugles en raison d'une cataracte ou suite à des complications de sa prise en charge à travers le monde. En comparaison aux adultes, les enfants font des réactions inflammatoires postopératoires très marquées (pouvant aller jusqu'à l'uvéite fibrineuse) qui conditionnent grandement le pronostic fonctionnel de l'acte chirurgical. Pour cette raison, le traitement comprend généra-

lement une injection sous conjonctivale de bétaméthasone peropératoire et des corticoïdes systémiques et topiques en postopératoire. Le deuxième élément grévissant la récupération visuelle est la survenue d'une opacification secondaire de la capsule postérieure. La prise en charge de cette dernière est plus délicate que chez l'adulte selon l'âge de l'enfant, c'est pourquoi un capsulorhexis postérieur couplé à une vitrectomie antérieure est souvent pratiqué en peropératoire. 100 % des enfants qui ne bénéficient pas d'un capsulorhexis postérieur feront une cataracte secondaire et tout de même 40 à 60 % de ceux qui en ont bénéficié. D'où l'intérêt de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de ces opacifications à distance.

Une des études sur le sujet a suivi une cohorte de 18 patients atteints de cataracte congénitale et a comparé les dosages cytokiniques effectués chez eux, à ceux retrouvés dans un groupe contrôle atteint de cataracte sénile [8]. Grâce au

Multiplex Arrays, 19 cytokines ont pu être recherchées dans chaque échantillon d'humeur aqueuse prélevée en préopératoire. Tous les patients ont bénéficié d'une capsulotomie postérieure et d'une vitrectomie antérieure peropératoire, 83 % des patients de la série ont malgré tout développé une cataracte secondaire dans les 2 ans de suivi.

Le groupe de cataractes congénitales a clairement montré une élévation significative des marqueurs de l'inflammation IL-1 $\beta$ , IL-15, INF- $\gamma$ , IL-12, IL-6, IL-5, IL-9, MIP-1 $\alpha$ , MCP-1 et IP-10 par rapport au groupe contrôle. D'autre part, l'opacification secondaire de la capsule postérieure est significativement corrélée au taux d'IL-1 $\beta$ , de TNF $\alpha$  et d'IL-6 préopératoire (**tableau I**).

Un nouvel axe physiopathologique se dessine, selon lequel l'implant intraoculaire n'est plus l'unique responsable dans la genèse de l'opacification capsulaire postérieure.

Table 2 Means and standard deviations of cytokines and chemokines concentrations (pg/mL) in aqueous humor for each group of patients

| Cytokines      | Senile cataract | Congenital cataract | p   |
|----------------|-----------------|---------------------|-----|
| IL-1 $\beta$   | 9.7 [2.0]       | 21.6 [6.0]          | *** |
| IL-1R $\alpha$ | 23.8 [2.9]      | 25.8 [5.9]          | ns  |
| IL-2           | 2.3 [1.4]       | 2.4 [1.0]           | ns  |
| IL-15          | 14.1 [3.8]      | 57.5 [26.8]         | *** |
| IFN- $\gamma$  | 5.9 [6.1]       | 23.1 [6.4]          | *** |
| TNF- $\alpha$  | 16.2 [3.7]      | 27.6 [10.8]         | **  |
| IL-12(p70)     | 15.9 [20.1]     | 50.6 [14.6]         | *** |
| IL-6           | 67.0 [54.2]     | 655.1 [356.5]       | *** |
| IL-7           | 10.1 [4.1]      | 27.2 [7.9]          | **  |
| IL-4           | 17.9 [4.2]      | 27.4 [7.9]          | *   |
| IL-5           | 3.9 [2.3]       | 12.6 [2.7]          | *** |
| IL-13          | 14.7 [7.1]      | 35.7 [18.7]         | **  |
| IL-17          | 19.4 [4.6]      | 23.0 [6.7]          | ns  |
| IL-10          | 28.0 [27.8]     | 82.4 [8.8]          | **  |
| IL-9           | 13.3 [10.3]     | 88.9 [16.4]         | *** |
| IL-8           | 88.9 [119.1]    | 82.8 [18.8]         | ns  |
| MIP-1 $\alpha$ | 4.8 [6.7]       | 42.3 [8.1]          | *** |
| MIP-1 $\beta$  | 109.9 [122.6]   | 165.0 [53.0]        | ns  |
| MCP-1          | 190.3 [69.0]    | 522.6 [86.5]        | *** |
| IP-10          | 27.1 [37.7]     | 482.2 [237.6]       | *** |
| G-CSF          | 8.7 [20.3]      | 73.0 [42.6]         | **  |
| GM-CSF         | 227.5 [283.4]   | 491.2 [68.7]        | *   |
| RANTES         | 10.1 [12.4]     | 13.0 [4.5]          | ns  |
| Eotaxin        | 1.7 [0.2]       | 1.7 [0.2]           | ns  |
| FGF            | 37.7 [41.9]     | 101.9 [45.0]        | *   |
| VEGF           | 463.3 [322.6]   | 387.1 [71.7]        | ns  |
| PDGF-bb        | 5.6 [7.1]       | 32.2 [11.2]         | **  |

ns: no significance, \*p < 0.05, \*\*p < 0.01, \*\*\*p < 0.001

Table 3 The Pearson correlation analysis between the occurrence of posterior capsular opacification before 3 months of evolution and the intraocular levels of cytokines

| Cytokines      | Correlation with posterior capsular opacification at 3 months [Pearson r (p) values] |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| IL-1 $\beta$   | 0.7610 (<0.0001)                                                                     |
| IL-1R $\alpha$ | 0.6422 (0.0041)                                                                      |
| IL-2           | -0.2055 (ns)                                                                         |
| IL-15          | 0.2854 (ns)                                                                          |
| IFN- $\gamma$  | 0.5931 (0.0095)                                                                      |
| TNF- $\alpha$  | 0.7618 (<0.0001)                                                                     |
| IL-12(p70)     | -0.4296 (ns)                                                                         |
| IL-6           | 0.8251 (<0.0001)                                                                     |
| IL-7           | -0.3678 (ns)                                                                         |
| IL-4           | 0.2210 (ns)                                                                          |
| IL-5           | 0.1671 (ns)                                                                          |
| IL-13          | 0.2589 (ns)                                                                          |
| IL-17          | 0.0542 (ns)                                                                          |
| IL-10          | -0.5207 (0.0267)                                                                     |
| IL-9           | -0.0394 (ns)                                                                         |
| IL-8           | 0.7366 (0.0005)                                                                      |
| MIP-1 $\alpha$ | 0.1499 (ns)                                                                          |
| MIP-1 $\beta$  | 0.4188 (ns)                                                                          |
| MCP-1          | 0.6343 (0.0047)                                                                      |
| IP-10          | 0.6768 (0.0020)                                                                      |
| G-CSF          | 0.6669 (0.0025)                                                                      |
| GM-CSF         | -0.0847 (ns)                                                                         |
| RANTES         | 0.4570 (ns)                                                                          |
| Eotaxin        | -0.1560 (ns)                                                                         |
| FGF            | -0.4996 (0.0348)                                                                     |
| VEGF           | -0.3007 (ns)                                                                         |
| PDGF-bb        | -0.2200 (ns)                                                                         |

ns no significance

**Tableau I :** Un nouvel axe physiopathologique se dessine, selon lequel l'implant intraoculaire n'est plus l'unique responsable dans la genèse de l'opacification capsulaire postérieure.

## ■ L'Année ophtalmologique

### ■ Conclusion

Le rôle des cytokines dans la pathologie inflammatoire ophtalmologique est désormais établi. De nombreux domaines sont concernés, que ce soit celui des uvéites ou des pathologies inflammatoires de surface oculaire mais aussi dans celui de la sécheresse oculaire, du kératocône et des anomalies du film lacrymal. La recherche s'étend, entre autres, aux rétinopathies diabétiques, à la DMLA et à la survenue des cataractes primaires et secondaires. Cependant, le type précis du profil cytokinique, sa séquence d'intervention et leurs cascades d'activations restent à déterminer encore plus précisément.

En décortiquant ces mécanismes, de nouveaux arsenaux thérapeutiques plus spécifiques et sans doute plus efficaces car plus ciblés, pourront être développés et appliqués. Un réel espoir pour l'amélioration du pronostic fonctionnel visuel

et donc de la qualité de vie des patients atteints de ces pathologies diverses pour lesquels nous sommes encore actuellement trop souvent dans l'impasse thérapeutique.

### BIBLIOGRAPHIE

1. *British Journal of Ophthalmology*, 1994;78:885-887.
2. C. DUPONT, KEHUI WANG, PATHIK D *et al.* Validation and comparison of luminex multiplex cytokine analysis kits with ELISA: Determinations of a panel of nine cytokines in clinical sample culture supernatants. *J Reprod Immunol*, 2005;66:175-191.
3. SEAN X. LENG, JANET E. McELHANEY *et al.* Kuchel. ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2008;63:879-884.
4. MATSUMURA N, GOTO S, UCHIO E *et al.* Cytokine profiles of tear fluid from patients with pediatric lacrimal duct obstruction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:252-256.
5. Antibody Array-Generated Cytokine Profiles of Tears of Patients with Vernal Keratoconjunctivitis or Giant Papillary Conjunctivitis Article. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 2006;50:195-204.
6. SUZANNE HAGAN S, EILIDH MARTIN E, ENRIQUEZ-DE-SALAMANCA A. Tear fluid biomarkers in ocular and systemic disease: potential use for predictive, preventive and personalised medicine. *EPMA J*, 2016;7:15.
7. REZAR-DREINDL S, SACU S, EIBENBERGER K *et al.* The Intraocular Cytokine Profile and Therapeutic Response in Persistent Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:4144-4150.
8. SAUER A, BOURCIER T, GAUCHER D *et al.* Intraocular cytokines imbalance in congenital cataract and its impact on posterior capsule opacification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016;254:1013-1018.

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

## L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en contactologie ?



**L. BLOISE**  
Point Vision, Nice,  
ST-LAURENT-DU-VAR.

L'année 2016 est une année riche en nouveau design autant en lentilles souples qu'en lentilles rigides pour nous permettre de prendre en charge un grand nombre de patients. Il est possible d'équiper tous les kératocônes grâce à la diversité des matériaux et des géométries, de freiner l'évolution de la myopie grâce aux lentilles d'orthokératologie, de soulager des patients avec un syndrome sec sévère, d'équiper les presbytes avec de nouvelles lentilles et pour le travail sur écran des designs spécifiques.

Philippe Morgan [1] qui, depuis 2001, fait un état des prescriptions sur une trentaine de pays a constaté que le nombre de lentilles d'orthokératologie et de lentilles sclérales est en augmentation (**fig. 1**).

### La prise en charge contactologique du kératocône [2]

Au cours de ces dernières années, l'évolution des matériaux et de nouveaux

designs permet une grande variété de lentilles pour prendre en charge le kératocône avec une meilleure tolérance. Quel que soit leur type, le port de lentille n'empêche pas en aucun cas l'évolution de cette dystrophie cornéenne évolutive. Le but étant une réhabilitation visuelle lorsque celle-ci n'est pas possible avec les verres correcteurs.

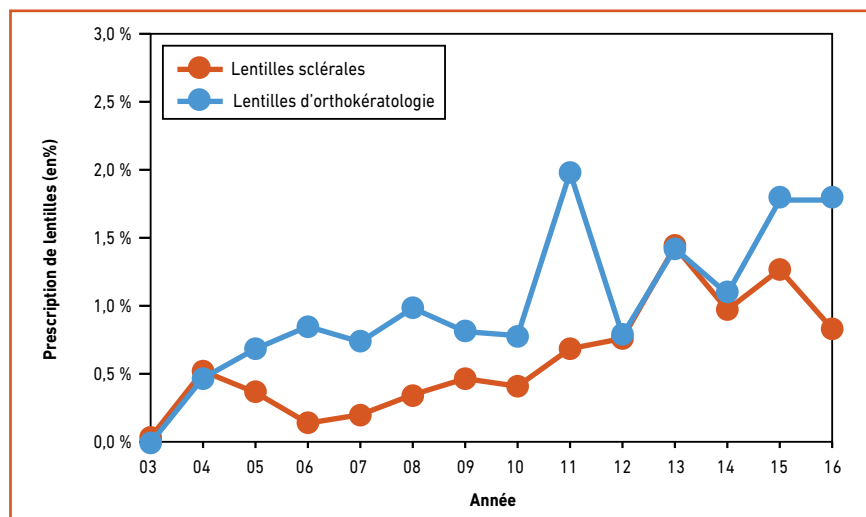
Les lentilles rigides spéciales kératocône restent les lentilles de première intention et celles qui donnent la meilleure qualité visuelle par la prise en charge des aberrations optiques d'ordre supérieur. En cas d'instabilité, d'intolérance, de perte de ces lentilles, d'expositions aux poussières, de la pratique de sport à haut risque de perte ou de kératocône "unilatéral", d'autres alternatives s'offrent à nous.

>>> Les lentilles hybrides qui sont des lentilles avec une zone centrale rigide et zone souple en périphérie (**tableau I**)

qui s'adaptent à partir de la kératométrie (EB2) ou de la flèche (SynergEyes) pour la partie rigide et la partie souple (Jupe) en fonction de la mobilité de la lentille.

>>> Les lentilles cornéosclérales (**tableau II**) prennent appui en partie sur la cornée et en partie sur la sclère (**tableau III**) possèdent un faible réservoir de larmes. Les résultats visuels restent comparables à ceux des lentilles rigides avec un meilleur confort et moins de perte et de passage de poussière sous la lentille.

>>> Les lentilles sclérales (**tableau IV**) sont des lentilles rigides de grand diamètre passant en pont sur la cornée avec un appui uniquement sur la sclère. Ces lentilles recherchent une *clearance* sous la lentille c'est-à-dire une distance entre la face interne de la lentille et la face antérieure de la cornée. L'adaptation se fait sur 5 zones du centre vers la périphérie (**fig. 2**).



**Fig. 1 :** Évolution des lentilles d'orthokératologie et sclérales Morgan Ph. et al. International contact lens prescribing. *Contact Lens Spectrum*, 2017;32:30-35.

## I L'Année ophtalmologique

>>> Les lentilles souples spéciales cornées irrégulières (*Kerasoft IC (CVE)* et *K2 soft (Menicon)*) sont des lentilles en silicone hydrogel épaisses (350 à 500 µ). Leur adaptation se fait sur la moyenne périphérie, la face postérieure la lentille épouse la face antérieure de la cornée sans tenir compte des méridiens gommant ainsi les irrégularités. La correction de l'astigmatisme se fait sur la face antérieure de la lentille.

À noter que les lentilles sclérocornéennes et sclérales ont d'autres indications que le kératocône à chaque fois que l'irrégularité est importante et décentrée : traumatisme oculaire, dégénérescence marginale pellucide, kératoplastie, kératoglobule, ectasies post réfractives, kératotomie radiaire.

### Les lentilles de contact au secours de la surface oculaire (fig. 3)

Il s'agit des lentilles sclérales avec

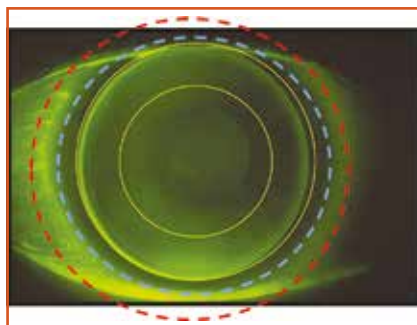


Fig. 2 : Les 5 zones d'adaptation des lentilles sclérales.

un réservoir liquidien en avant de la cornée qui favorise la cicatrisation cornéenne, protège des agressions extérieures, diminue la douleur et la photophobie (fig. 4). Elles sont indiquées à chaque fois que l'on recherche un réservoir lacrymal : maladie de Gougerot-Sjögren, maladie du greffon contre l'hôte, pemphigoïde, pathologie neuro paralytique, kérato-conjonctivite sévère atopique, symblépharon, brûlures chimiques.

|                      | Eye Brid 2<br>LCS   | UltraHealth (SynergEyes)<br>Menicon |
|----------------------|---------------------|-------------------------------------|
| Diamètre total       | 14.90 – 15          | 14.50                               |
| Zone rigide Diamètre | 8.50                | 8.50                                |
| Dk                   | 100                 | 130                                 |
| Jupe Ro              | -1 à +1 par pas 0.5 | 8.7 – 8.4 – 8.1 – 7.9               |
| Dk                   | 50                  | 84                                  |

Tableau I : Lentilles hybrides disponibles en France (non exhaustif).

| Lentille                          | Diamètre (mm)              | Appui                                              | Réservoir de larmes                            |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Cornéenne                         | 8 – 12,5                   | Entièrement sur la cornée                          | Pas de réservoir de larmes                     |
| Cornéosclérale (ou Semi sclérale) | 12,5 – 15                  | En partie sur la cornée<br>En partie sur la sclère | Réservoir de larmes de capacité limitée        |
| Sclérale                          | 15 – 25                    | Entièrement sur la sclère                          | Réservoir de larmes de capacité un peu limitée |
|                                   | Mini-sclérale<br>15 – 18   |                                                    |                                                |
|                                   | Grande sclérale<br>18 – 25 |                                                    | Réservoir illimité                             |

Tableau II : Classification des lentilles rigides par diamètre (Van Der Worp E.)

| Lentille (Laboratoire) | Rose K2 XL (Menicon) | SL (LCS) |
|------------------------|----------------------|----------|
| Diamètre (mm)          | 13 à 16,6            | 13 à 15  |
| Dk (ISO)               | 141/163              | 100      |
| Toricité               | Possible             | –        |
| Multifocalité          | –                    | –        |

Tableau III : Lentilles cornéosclérales disponibles en France (non exhaustif).

| Lentille (Laboratoire) | ICD/ICD HD (LCS) | i-Flex SC (Novacel) | Spot (LAO)  |
|------------------------|------------------|---------------------|-------------|
| Type                   | Mini sclérale    | Sclérale            | Sclérale    |
| Diamètre (mm)          | 16,5             | 15 à 24             | 17-19-23    |
| Dk (ISO)               | 100              | 100                 | 100/125/141 |
| Toricité               | Possible         | Possible            | Possible    |
| Multifocalité          | –                | Possible            | –           |

Tableau IV : Lentilles sclérales disponibles en France (non exhaustif).

| Laboratoires                 | Menicon | Precilens                        | Ophtalmic | LCS    |
|------------------------------|---------|----------------------------------|-----------|--------|
| Lentilles d'orthokératologie | Z Night | DRL<br>Dream Lite<br>Sleep & See | Overnight | CRT    |
| Logiciel d'adaptation        | EasyFit | Click & Fit                      | Non       | iAdapt |

Tableau V : Lentilles d'OK et logiciels d'adaptation.

DÉCOUVREZ



LE CONVERTISSEUR DE RÉFRACTION LUNETTES EN PARAMÈTRES LENTILLES

LE LUNDI 8 MAI 2017

de 12h30 à 13h30

## INNOVATION :

Découvrez l'adaptation de lentilles « connectée » avec la **Databox Ophtalmic**  
*Avec la présence exceptionnelle du spationaute Jean François Clervoy.*

Thierry LOUBET, Ophtalmic Compagnie :

Docteur Jean-Philippe COLLIOT, Ophtalmologiste :

Docteur Jean-Luc NGUYEN KHOA, Ophtalmologiste :

Jean François CLERVOY, Spationaute :

Salomon ZENATI, Ophtalmic Compagnie :

• Introduction

• Descriptif et cas d'adaptation avec la DataBoX

• Comment la data box a changé ma pratique en lentilles

• Expérience du vol spatial et les effets ophtalmologiques

• Présentation des points d'accès DataBoX

• Questions / réponses

Inscriptions auprès de Laetitia Boyer par mail : [lboyer@ophtalmic.fr](mailto:lboyer@ophtalmic.fr)

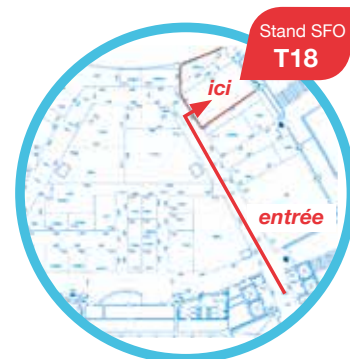
Dr. Colliot J.P.  
Ophtalmologiste à Chantilly  
Hôpital des 15/20

## Outil PERFORMANT pour le choix des lentilles pour les porteurs

**DataBox** est un logiciel qui permet de trouver facilement la première lentille à partir de la **réfraction lunettes** et éventuellement de la kératométrie. Il permet de calculer la lentille la mieux optimisée, quelque soit la problématique de départ, et de proposer la meilleure solution aux porteurs.

Ophtalmic Compagnie vous accueille à la SFO  
 sur son stand T18

Au 123<sup>e</sup> Congrès de la SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'OPHTALMOLOGIE  
 Du 6 au 9 mai 2017-Paris



## L'Année ophtalmologique



Fig. 3 : Syndrome de Gougerot-Sjögren.

### L'orthokératologie

Elle permet de corriger un grand nombre d'amétropie comme les lentilles souples, rigides et la chirurgie réfractive. Sur le marché, aujourd'hui, cinq lentilles permettent de couvrir des amétropies de + 4 à -6.50 +/- associés à un astigmatisme cornéen (un astigmatisme interne supérieur à 1 D rend le résultat incertain). Pour équiper en orthokératologie, la topographie spéculaire [3] est indispensable dans la mesure où l'excentricité est nécessaire contrairement à l'adaptation des autres lentilles. Le choix de la lentille se fait avec une interface ou logiciel d'adaptation spécifique à chaque laboratoire et connecté à un topographe (**tableau V**).

Les indications sont nombreuses, celle qui retient le plus l'attention est la freination de la myopie [4] chez l'enfant mais l'orthokératologie n'est pas réservée à l'enfant. Les indications sont identiques à celles des autres types de lentilles dans les limites des possibilités avec, en plus, toutes les activités aquatiques, le travail en milieu poussiéreux et cas de sensation de sécheresse [5].

À réception des lentilles d'essai, l'adaptation se fait en plusieurs étapes : manipulation et différents contrôles permettant de vérifier à chaque fois l'évolution de la réfraction et de la topographie. Le résultat est obtenu pour les myopes, le plus souvent, en moins de 3 semaines et pour les autres amétropies, il faudra un peu plus de temps. Il est possible qu'il

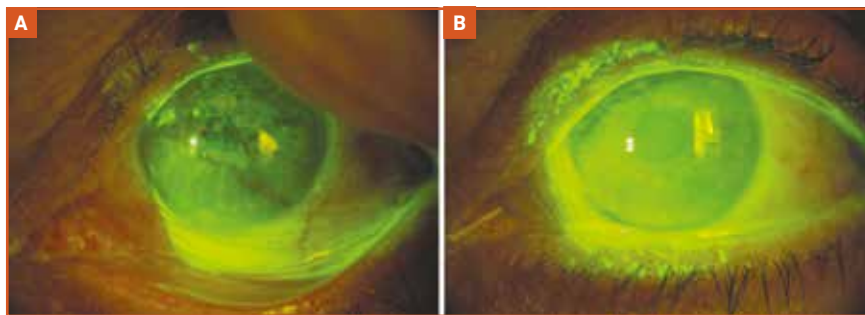


Fig. 4 : Maladie du greffon contre l'hôte **A**: Avant. **B**: Après 6 mois de port de lentilles sclérales.

faillir optimiser à 3 semaines en raison d'une sous correction et/ou de l'image topographique.

### Quelques nouveautés (non exhaustives) en lentilles souples

#### >>> Pour la "vie connectée" :

– Biofinity Energys (Coopervision)

Une lentille permettant de soulager l'accommodation sur le principe de la Digital Zone Optics. La zone optique présente une multi asphéricité positive du centre vers la périphérie. L'adaptation est simple comme la lentille sphérique.

– Blu : gen (Mark'Ennovy)

Cette lentille associe un filtre UV de classe 1 et un filtre sélectif de blocage de la lumière bleue. Cette lentille est un silicone hydrogel avec un Dk60 et une teneur en eau de 75 %. Elle existe dans toutes les géométries (sphériques, toriques, multifocales) avec des paramètres (diamètre et rayons) hors normes.

#### >>> Pour les presbytes :

– une nouvelle lentille journalière, la *Dailies Total One*, silicone hydrogel à gradient, avec 3 additions, à vision de près au centre qui s'adapte comme les autres lentilles multifocales du laboratoire Alcon ;

– une lentille mensuelle, la *Miru 1 month Multifocal* en silicone hydrogel avec un DK 129 et une teneur en eau de 40 %. Cette lentille possède 2 additions :

la vision de près est centrale pour l'addition *low*, elle est décentrée en nasal pour l'addition *high*, ce qui en fait sa spécificité.

Il existe aujourd'hui une grande diversité de matériaux et de géométries pour équiper tous les patients des cas simples au plus compliqués.

### BIBLIOGRAPHIE

1. MORGAN PH *et al.* International contact lens prescribing in 2016. *Contact Lens Spectrum*, 2017;32:30-35.
2. NARDUZZI J. Rapport de la SFOALC 2015 Le kératocône en 2015.
3. MOUNTFORD J, CAROLINE PJ, NOACK D. *Corneal Topography and Orthokeratology: Pre-fitting Evaluation.* *Contact Lens Spectrum*, 2002.
4. SMITH MJ, WALLINE JJ. Controlling myopia progression in children and adolescents. *Adolesc Health Med Ther*, 2015;6:133-140.
5. GARCIA-PORTA N *et al.* Differences in dry eye questionnaire symptoms in two different modalities of contact lens wear : silicone-hydrogel in daily wear basis and overnight orthokeratology. *Biomed. Res Int*, 2016;124845.

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

# Miru

1month Menicon

Multifocal

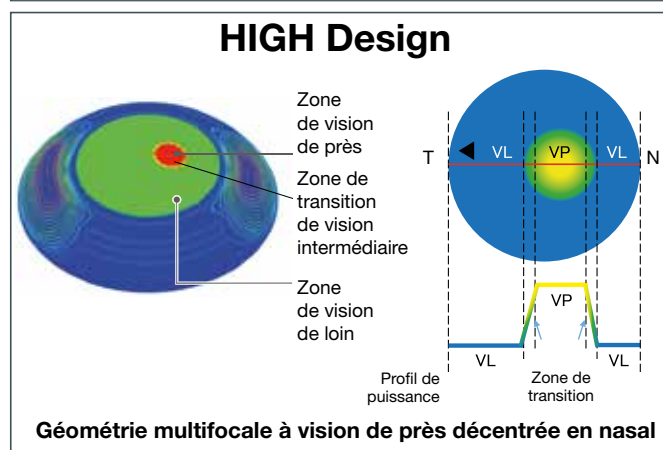
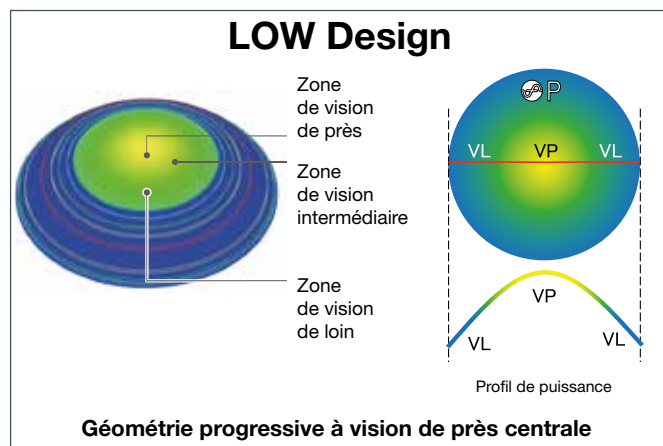
Nouvelle lentille multifocale  
en silicone-hydrogel



Innovation  
Dual Balanced Design®

## 2 géométries complémentaires

pour adapter un plus grand  
nombre de presbytes



#### 2 profils d'addition :

LOW (Profil  $\geq 1.00$  D)  
HIGH (Profil  $> 2.00$  D)

#### Puissances :

Fv : +6.00 D à -6.00 D par 0.25  
-6.50 D à -13.00 D par 0.50



**Boîte de 6 lentilles à la vente  
et à l'essai, en blister d'une lentille**

Disponible sur le logiciel EASYFIT  
Adapter plus vite la bonne lentille avec EASYFIT  
A télécharger sur [www.e-menicon.fr](http://www.e-menicon.fr)

Vos interlocuteurs sont à votre disposition  
Tél. : +33 1 41 40 19 19 - Fax : +33 1 41 40 19 20  
[serviceclients@menicon.fr](mailto:serviceclients@menicon.fr)

## I L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en chirurgie réfractive ?



**D. GATINEL**  
Fondation Rothschild, CEROC, PARIS.

**C**haque année, un volume important de publications est consacré à l'étude de paramètres d'importance pour évaluer les résultats et la sécurité de la chirurgie réfractive cornéenne, comme la qualité visuelle, la sécheresse oculaire induite ou la stabilité biomécanique. Les techniques photoblatives fondées sur le remodelage au laser Excimer du dioptré cornéen (LASIK, PRK) ont fait l'objet de nombreuses études et bénéficient d'un recul important. Depuis quelques années, l'intérêt suscité par les techniques ReLEx (*Refractive Lenticule Extraction*) a conduit de nombreuses équipes à en analyser les résultats et à les comparer à ceux du LASIK. La procédure SMILE (*Small Incision Lenticule Extraction*) repose sur l'utilisation du laser femto-seconde VisuMax (Zeiss, Allemagne) et permet l'extraction d'un lenticule réfractif après dissection manuelle des

interfaces prédécoupées par le laser dans le stroma cornéen, au travers d'une incision cornéenne étroite [1-3]. La découpe d'un volet stromal comme en LASIK n'est pas nécessaire, ce qui augure de certains avantages théoriques en matière de sécheresse induite et de stabilité biomécanique du dôme cornéen.

La chirurgie réfractive est une discipline où l'idée de progrès est étroitement liée à l'innovation technologique. Le SMILE jouit d'une prime à la nouveauté, bien que les principes de la correction réfractive en LASIK et en SMILE soient identiques et découlent de la soustraction au stroma cornéen d'un lenticule réfractif dont le pouvoir optique est égal (au signe près) à l'amétropie de l'œil considéré. L'absence de découpe d'un volet stromal en SMILE augure de certains avantages, mais rend l'exécution de la technique plus manuelle et complique la réalisation de retouches précoces ou tardives. Le centrage personnalisé et la compensation de la cyclotorsion, en utilisant la reconnaissance irienne et la pupillométrie, ne sont pas disponibles en SMILE. Depuis son introduction en chirurgie réfractive il y a quelques années, de nombreuses études destinées à comparer les résultats de cette technique avec ceux du LASIK ont été conduites selon plusieurs critères portant sur la qualité visuelle prodiguée, la sécheresse oculaire induite ou la stabilité biomécanique postopératoire.

Afin de dégager de possibles différences, notamment sur les enjeux liés à l'absence de découpe stromale (sécheresse oculaire et biomécanique cornéenne), la comparaison entre les techniques de SMILE et Femto-LASIK

(FS-LASIK) a fait l'objet de deux méta-analyses dont les résultats ont été publiés en 2016.

**>>>** La première méta-analyse est consacrée à l'étude de la sécheresse oculaire après chirurgie réfractive par SMILE et FS-LASIK [1], en utilisant l'étude systématique de la littérature de langue anglaise accessible via les bases de données PubMed, Embase et CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*). Au total, seulement 6 études sur les 78 considérées à l'inclusion ont été jugées suffisamment robustes pour fournir des résultats significatifs. Les effectifs cumulés étaient de 291 yeux dans le groupe SMILE et 277 dans le groupe FS-LASIK. Les critères étudiés étaient les suivants : *Ocular Surface Disease Index* (OSDI), temps de rupture du film lacrymal (*Tear Break-up Time*: TBUT), test de Schirmer (*Schirmer's I Test*: SIT) et osmolarité du film lacrymal (*Tear Film Osmolarity*: TFO). L'évolution de ces paramètres était mesurée à 1 semaine, 1 mois, 3 mois et 6 mois. Après compilation des données, la méta-analyse révèle que, si le temps de rupture du film lacrymal (TBUT) était plus long à 1 mois, 3 mois et 6 mois pour le groupe SMILE, il n'y avait pas de différence avec le groupe FS-LASIK à partir du 6<sup>e</sup> mois postopératoire. Une évolution similaire a été constatée pour l'osmolarité du film lacrymal (TFO).

En définitive, selon les auteurs de cette méta-analyse, il était difficile de conclure à une supériorité évidente de la technique SMILE sur le FS-LASIK pour les tests objectifs destinés à apprécier le degré de sécheresse oculaire en postopératoire. L'OSDI, qui est basé sur un

questionnaire centré sur les symptômes fonctionnels, était en revanche meilleur à 6 mois pour le groupe SMILE. Il était toutefois impossible d'éliminer l'influence d'un biais subjectif étant donné le caractère non masqué des études et l'*a priori* positif pouvant avantager le SMILE en tant que technique supposée moins propice à induire ou accentuer une sécheresse oculaire postopératoire. Au final, cette méta-analyse suggère que la sécheresse induite par le SMILE et le LASIK est transitoire et qu'un retour à la normale survient vers le 6<sup>e</sup> mois pour les critères objectifs. Les patients opérés en SMILE pourraient avoir un meilleur ressenti et des symptômes de sécheresse réduits au cours des premières semaines postopératoires.

>>> La seconde méta-analyse portait sur une comparaison globale des résultats fonctionnels et de la sécurité du SMILE et du FS-LASIK [2]. Après une revue extensive de la littérature, 12 études (3 essais cliniques randomisés, 9 études de cohortes) ont été retenues sur un recueil qui comportait 186 études considérées à l'inclusion, soit un total cumulé de 1 076 yeux (567 opérés en SMILE et 509 opérés en FS-LASIK). Aucun patient n'a perdu plus d'une ligne de meilleure acuité visuelle corrigée avec l'une ou l'autre de ces techniques. Aucune différence statistiquement significative en matière d'acuité visuelle non corrigée ou de précision réfractive n'a été retrouvée en postopératoire. Une moindre réduction de la sensibilité cornéenne a été retrouvée pour le groupe SMILE.

Des études comparatives ciblées ont été menées pour évaluer les variations de paramètres reliés à la biomécanique oculaire comme l'hystérèse cornéenne (instrument *Ocular Response Analyzer*, Reichert, USA) ou les caractéristiques de la déformation cornéenne sous la contrainte d'un jet d'air enregistrées grâce à une imagerie Scheimpflug dynamique (instrument Corvis ST, OCULUS, Allemagne). Des mesures pré- et pos-

topératoires avec l'instrument Corvis ST ont été réalisées en pré- et postopératoire dans une étude [3] portant sur deux groupes, l'un de 48 yeux opérés en LASIK et l'autre de 44 yeux opérés en SMILE. L'équivalent sphérique était de  $-3.23 \pm 1.64$  D (groupe FS-LASIK) et  $-4.83 \pm 1.63$  D (groupe SMILE). Tous les paramètres explorés étaient modifiés après la réalisation de la procédure réfractive, quel que soit son type. La valeur des paramètres fournis par les instruments pour apprécier certaines propriétés biomécaniques de la cornée, comme l'hystérèse cornéenne, est sensible à l'influence de nombreuses variables telles que l'épaisseur cornéenne ou la pression intraoculaire.

Après appariement pour la pression intraoculaire, la valeur initiale de la pachymétrie et la variation d'épaisseur de la cornée (profondeur d'ablation ou épaisseur du lenticule retiré en SMILE), aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux techniques. Cette étude avait pour particularité de bénéficier d'une méthodologie qui visait à réduire l'influence de variables associées (épaisseur cornéenne, pression intraoculaire). Elle n'a pas permis d'objectiver de différence entre le SMILE et le FS-LASIK. Des cas d'ectasie après SMILE ont été rapportés [4, 5] et il semble aujourd'hui très probable que l'impact biomécanique du SMILE ne soit pas significativement différent de celui du LASIK. Cela tient probablement au fait que la réduction de la résistance biomécanique découle principalement du retrait d'un certain volume cornéen au sein du stroma cornéen, qui est à peu près identique entre les deux techniques (mais ôté en bloc en SMILE, alors que progressivement photoablaté en LASIK).

Au final, l'étude approfondie de la littérature médicale ne semble pas produire d'éléments déterminants pour le choix d'une technique plutôt que l'autre : en dehors peut-être de l'existence d'un risque élevé de sécheresse oculaire pos-

topératoire immédiat, les différences entre LASIK et SMILE s'estompant au-delà du 6<sup>e</sup> mois. Le LASIK demeure la technique de loin la plus pratiquée en chirurgie réfractive cornéenne. Malgré l'attrait de la nouveauté, l'absence de supériorité nette du SMILE en termes de résultat visuel, de confort et de sécurité, ainsi que certaines limitations techniques expliquent certainement que cette technique n'ait pas supplanté les méthodes photoablatives (LASIK et PKR).

## BIBLIOGRAPHIE

1. SHEN Z, ZHU Y, SONG X *et al.* Dry Eye after Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) versus Femtosecond Laser-Assisted in Situ Keratomileusis (FS-LASIK) for Myopia: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 2016;11:e0168081.
2. AĞCA A, DEMİROK A, YILDIRIM Y *et al.* Refractive lenticule extraction (ReLEx) through a small incision (SMILE) for correction of myopia and myopic astigmatism: current perspectives. *Clin Ophthalmol*, 2016;10:1905-1912.
3. SEFAT SM, WILTFANG R, BECHMANN M *et al.* Evaluation of Changes in Human Corneas After Femtosecond Laser-Assisted LASIK and Small-Incision Lenticule Extraction (SMILE) Using Non-Contact Tonometry and Ultra-High-Speed Camera (Corvis ST). *Curr Eye Res*, 2016;41:917-922.
4. MATTILA JS, HOLOPAINEN JM. Bilateral Ectasia After Femtosecond Laser-Assisted Small Incision Lenticule Extraction (SMILE). *J Refract Surg*, 2016;32:497-500.
5. RANDLEMAN JB. Ectasia After Corneal Refractive Surgery: Nothing to SMILE About. *J Refract Surg*, 2016;32:434-435.

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



**Indication remboursée :**  
**TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA SÉCHERESSE OCULAIRE**  
 avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en 3<sup>e</sup> intention après échec  
 des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

**Systane®**  
**ULTRA**  
 Flacon 10 mL



**Systane®**  
**ULTRA UD**  
 Unidoses (0,7 mL), boîte de 30



# DYNAMIQUE PAR NATURE

**Systane® Ultra et Ultra UD, la science du confort**

\*United States Patent. Asgharian. Patient No.: US 6,403,609 B1. Date of Patent: Jun. 11, 2002

**SYSTANE® ULTRA et SYSTANE® ULTRA UD Gouttes oculaires lubrifiantes** sont indiqués dans le traitement de l'œil sec pour le soulagement temporaire des brûlures et des irritations dues à la sécheresse oculaire. **SYSTANE® ULTRA** peut être aussi utilisé pour hydrater les lentilles de contact en silicone hydrogel et les lentilles de contact souples traditionnelles (hydrophiles) en cas d'irritation légère, de gêne oculaire et de vision floue. **SYSTANE® ULTRA UD** est sans conservateur. Veuillez lire attentivement les instructions figurant dans la notice et sur l'étiquetage. Conditions de prise en charge : Indication remboursée : Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. Modalités de prescription : Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique. Flacon de 10 ml : Prise en charge LPPR : 10,35 €, Prix limite de vente : 13,05 €. Boîte de 30 unidoses : Prise en charge LPPR : 4,60 €. Dispositifs médicaux de classe IIb (Systane® Ultra) et de classe IIa (Systane® Ultra UD) - Organisme notifié : 0123 TÜV SÜD - Fabricant : Alcon Laboratories, Inc. Gamme Alcon Pharmaceuticals

**Alcon** A Novartis  
 Division