

Le dossier :
IA, télémédecine et avenir

**Vitamine D, rétine et métabolisme phosphocalcique :
regards croisés**

Comment bien réussir une adaptation chez le myope presbyte ?

Surface oculaire et chirurgie réfractive

DMLA atrophique : la nouvelle frontière ?



LIB3RTÉ

DANS LE TRAITEMENT DE L'OMD* CHRONIQUE



ILUVIEN®

ILUVIEN 190 microgrammes,
implant intravitréen avec applicateur
Acétonide de fluocinolone

* CEDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE >= 3 ans

ILUVIEN® est indiqué dans le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'oedème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante**.

ILUVIEN® est indiqué dans la prévention de la rechute de l'uvéïte non infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'oeil**.

** voir Propriétés pharmacodynamiques

ILUVIEN® est le premier médicament ayant une AMM dans les formes chroniques répondant insuffisamment à la photocoagulation au laser ou au ranibizumab. C'est un traitement de dernière intention chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle liée à un œdème maculaire diabétique chronique insuffisamment répondre aux autres traitements disponibles (photocoagulation au laser, ranibizumab) et malgré l'optimisation de la prise en charge du diabète et de l'hypertension artérielle. L'intérêt clinique d'ILUVIEN® est inconnu chez les patients en échec du ranibizumab. Le traitement par ILUVIEN® pourra être proposé aux patients non répondeurs aux traitements par anti-VEGFs. Ce traitement de longue durée pourrait logiquement être proposé aux patients pour lesquels une efficacité des corticoïdes intravitréens de courte durée a déjà été démontrée, et n'ayant pas présenté d'hypertonie oculaire sévère lors des précédents traitements par corticoïdes.

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

Liste I - Code CIP : 34009 222 858 1 8

Cette présentation est agréée aux collectivités - Taux de remboursement : 30%

Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la fiche d'information thérapeutique. Ce médicament peut être pris en charge ou remboursé par l'Assurance Maladie dans les cas suivants : Traitement de la baisse d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles (photocoagulation au laser, ranibizumab) est jugée insuffisante et malgré l'optimisation de la prise en charge du diabète.

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



148, Avenue G. Guynemer - 06700 Saint-Laurent du Var
Tél. : 04 93 19 54 03 - www.horus-pharma.fr


APPORTEUR DE SOLUTIONS

13^{es}

JOURNÉES INTERACTIVES
DE FORMATION DE RÉALITÉS
OPHTHALMOLOGIQUES



Jeudi 16 et Vendredi 17 décembre 2021

NEWCAP Event Center-Paris

Brèves

Adaptation aux variations de luminosité : un paramètre utile aux stades précoces de la DMLA

CHEN KG, ALVAREZ JA, YAZDANIE M *et al.* Longitudinal study of dark adaptation as a functional outcome measure for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2019;126:856-865.

L'acuité visuelle est régulièrement utilisée comme critère de jugement dans les études sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Malgré son caractère intuitif pour les patients et la facilité de mesure, ce paramètre a des limites. Il reste souvent stable aux stades de la maculopathie liée à l'âge (MLA), de même qu'aux stades précoces de l'atrophie géographique avec épargne centrale.

Au contraire, la baisse de l'adaptation aux variations de la luminosité, régulièrement décrite par nos patients comme "le besoin de davantage de lumière pour lire", est signalée dès les stades de la MLA, ce qui peut lui donner un intérêt pour quantifier l'évolution de la maladie. Plusieurs auteurs ont montré l'intérêt de mesurer l'adaptation aux variations de la luminosité (*Dark Adaptation* ou DA) liée à la fonction des bâtonnets périphériques [1, 2]. D'autres ont montré une diminution de la DA chez les patients ayant des pseudo-drusen réticulés (SDD) et chez les patients ayant une forme intermédiaire de DMLA [3].

Dans cette étude observationnelle, les auteurs ont évalué la DA en mesurant sur 4 ans l'évolution du temps de récupération des bâtonnets (TRB) chez 77 patients avec divers stades de MLA ou DMLA. Ce TRB était défini comme le temps nécessaire pour que la sensibilité visuelle récupère la détection d'un stimulus de 0,005 cd/m² après un éblouissement. Les auteurs ont corrélié l'évolution de la DA avec le niveau de gravité de DMLA (drusen, migrations pigmentaires, DMLA tardive et SDD). En outre, un questionnaire évaluant la gêne visuelle subjective en conditions de faible luminance (QFL) a été rempli par les patients de manière annuelle.

L'étude montre que l'allongement du TRB était corrélé au stade initial de gravité de la DMLA ($p < 0,026$) et aux stades affectés chaque année en fonction de l'évolution des patients ($p < 0,0011$). Les yeux qui ont développé des SDD au cours du suivi ont aussi montré des taux d'allongement du TRB plus élevés que les autres ($p < 0,0001$). Enfin, pendant les 4 ans de l'étude, les allongements du TRB étaient significativement corrélés aux diminutions des scores du QFL (score moyen total, $p = 0,0032$).

Selon les auteurs, l'allongement du TRB, qui mesure la baisse d'adaptation aux variations de la luminosité, peut être considéré comme un paramètre fonctionnel fiable aux stades précoces de la DMLA, alors que l'acuité visuelle reste encore stable. Ce paramètre pourrait être utilisé dans les études cliniques sur la DMLA en appoint des mesures de l'acuité visuelle. Le TRB pourrait donc refléter l'état de santé des bâtonnets périphériques

et son allongement serait logiquement corrélé à la perte de bâtonnets aux stades précoces de la DMLA. La disposition des SDD en regard des zones de plus grande densité de ces bâtonnets est aussi cohérente avec ces notions.

Depuis la publication de l'article de Katherine Chen, deux études au moins ont utilisé ce TRB. Une première étude sur les télangiectasies maculaires de type II montre que la DA est significativement altérée chez ces patients [4]. Les auteurs expliquent cette association par la réduction du pigment maculaire et le dysfonctionnement des bâtonnets. Une autre étude a évalué l'intérêt d'une illumination à 670 nm (photobiomodulation) répétée chez 31 patients avec une forme intermédiaire de DMLA [5]. L'évolution anatomique et fonctionnelle de ces patients a été comparée à celle de 11 volontaires sains appariés pour l'âge. Chez les yeux atteints de DMLA intermédiaire, aucune amélioration significative des changements fonctionnels ou structurels n'a été observée jusqu'à 12 mois. Pour ces auteurs britanniques, les résultats de cette étude pilote montrent que la photobiomodulation avec irradiation à 670 nm n'a eu aucun effet chez les patients au stade de DMLA intermédiaire.

Enfin, une méta-analyse publiée il y a quelques mois, reprenant les résultats de 48 études réalisées entre 2006 et 2020, confirme l'intérêt de la mesure du TRB chez les patients atteints de DMLA [6]. Vingt de ces études ont utilisé l'appareil AdaptDx (MacuLogix, Hummelstown, PA, États-Unis), comme c'était le cas dans l'étude de Katherine Chen.

Le caractère intuitif des images d'OCT allié à la simplicité de la mesure de l'acuité, même en ETDRS, est peut-être associé au caractère "OCT-centrique" des études qui concernent la rétine médicale ou chirurgicale depuis ces 15 dernières années. La validation d'un paramètre fonctionnel dont les variations sont plus précoces que celle de l'acuité semble avoir un réel intérêt pour affiner ces études.

BIBLIOGRAPHIE

1. YING GS, MAGUIRE MG, LIU C *et al.*; Complications of Age-related Macular Degeneration Prevention Trial Research Group. Night vision symptoms and progression of age-related macular degeneration in the Complications of Age-related Macular Degeneration Prevention Trial. *Ophthalmology*, 2008;115:1876-1882.
2. OWSLEY C, HUISINGH C, CLARK ME *et al.* Comparison of visual function in older eyes in the earliest stages of age-related macular degeneration to those in normal macular health. *Curr Eye Res*, 2016;41:266-272.
3. OWSLEY C, CLARK ME, MCGWIN G. Natural history of rod-mediated dark adaptation over 2 years in intermediate age-related macular degeneration. *Transl Vis Sci Technol*, 2017;6:15.

4. TZARIDIS S, HESS K, HEEREN TFC *et al.* Dark adaptation in macular telangiectasia type 2. *Retina*, 2020;40:2018-2025.
5. GREWAL MK, SIVAPATHASUNTHARAM C, CHANDRA S *et al.* A pilot study evaluating the effects of 670 nm photobiomodulation in healthy ageing and age-related macular degeneration. *J Clin Med*, 2020;9:1001.
6. HIGGINS BE, TAYLOR DJ, BINNS AM *et al.* are current methods of measuring dark adaptation effective in detecting the onset and progression of age-related macular degeneration? A systematic literature review. *Ophthalmol Ther*, 2021;10:21-38.

Rétinologues vs IA pour la détection des fluides intrarétiniens

KEENAN TDL, CLEMONS TE, DOMALPALLY A *et al.* Retinal specialist versus artificial intelligence detection of retinal fluid from OCT: age-related eye disease study 2: 10-year follow-on study. *Ophthalmology*, 2021;128:100-109.

Le rythme des traitements des formes exsudatives de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est avant tout basé sur l'analyse des images d'OCT et la détection des signes d'activité néovasculaire, principalement représentés par la présence de fluides intrarétiniens (micro-logettes d'œdème) et de fluides sous-rétiniens (détachement séreux rétinien [DSR]).

En pratique, l'interprétation des images d'OCT est souvent rapide, conduisant à une décision de retraitement avec un rythme adapté à la reprise des signes d'activité néovasculaire ou au contraire à une surveillance simple. Pour certains auteurs, l'utilisation de l'OCT s'est révélée un peu décevante en pratique courante avec, pour la DMLA exsudative, des résultats de "vraie vie" souvent inférieurs à ceux des essais cliniques. Lors de ces essais, le seul élément permettant de guider les retraitements était pourtant la simple mesure de l'épaisseur rétinienne en OCT.

L'amélioration continue des systèmes d'OCT et de l'interprétation des images permet maintenant d'analyser de façon plus

fine l'activité néovasculaire comme le pronostic. La présence de fluides intrarétiniens a par exemple un impact négatif sur l'évolution de l'acuité visuelle. La présence de fluides sous-rétiniens est au contraire associée à un pronostic visuel moins péjoratif et à un taux de progression plus faible vers l'atrophie géographique. D'autres marqueurs OCT ont été identifiés, en particulier pour affiner notre évaluation du pronostic visuel [1].

Par ailleurs, l'intelligence artificielle est récemment apparue comme un élément qui permettrait de tirer un meilleur parti des images d'OCT réalisées au quotidien. Dans l'étude publiée par Keenan *et al.*, les auteurs ont repris les images OCT des participants de l'étude AREDS-2 [2] pour comparer les performances de rétinologues avec celles d'un logiciel d'analyse des images utilisant l'intelligence artificielle (NOA) afin de détecter et quantifier la présence de fluides intra- ou sous-rétiniens (**fig. 1**). Les images des patients de l'étude AREDS-2 recrutés entre 2006 et 2008 avaient été analysées par un centre de lecture et le résultat de ce *grading* a été considéré comme le standard, auquel la nouvelle analyse par les rétinologues et le logiciel a été comparée. Un total de 1 127 yeux de 651 participants de l'étude a été repris et les images d'OCT ont été évaluées séparément pour la présence/l'absence de liquides intra- et sous-rétiniens.

Le module Notal OCT Analyser (NOA, Notal Vision, Israël) est un logiciel qui permet d'analyser et de quantifier les fluides intrarétiniens sur les images d'OCT. Ce logiciel avait été testé sur 142 cubes maculaires produits par le Cirrus (Zeiss, États-Unis). Dans cette étude réalisée en 2016 au Royaume-Uni, le logiciel s'était avéré aussi sensible que 3 spécialistes de la rétine pour détecter la présence de fluides intra- ou sous-rétiniens [3].

Sur les 1 127 yeux, on relevait la présence de fluides rétinien dans 32,8 % des cas et le comparatif entre rétinologues et le logiciel NOA concernant la précision, la sensibilité et la spécificité est reporté dans le **tableau I**. Les auteurs relèvent que les spécialistes de la rétine ont eu une précision imparfaite et une faible sensibilité pour la détection du liquide rétinien, en

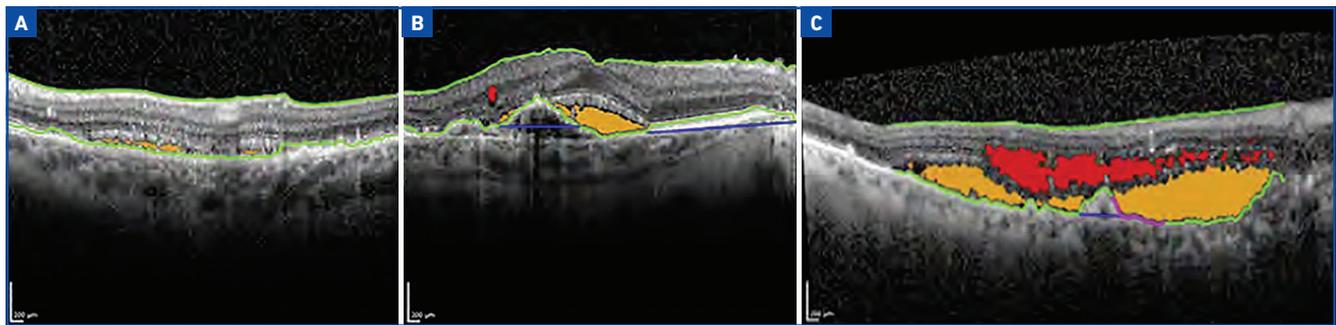


Fig. 1 : Exemples d'images OCT analysées par le logiciel NOA avec des pseudo-couleurs associées aux fluides; **rouge** pour le liquide intrarétinien, **orange** pour le liquide sous-rétinien. **A :** on repère un DSR plan. Le logiciel est en outre capable de mesurer les quantités de fluides. **B :** le volume total des fluides est de 136 nL. **C :** le volume est de 3374 nL (d'après Keenan TDL *et al.* *Ophthalmology*, 2021;128:100-109).

Brèves

	Précision		Sensibilité		Spécificité	
	Rétinologues	NOA	Rétinologues	NOA	Rétinologues	NOA
Détection de fluides	0,805	0,851	0,468	0,822	0,970	0,865
Détection des fluides intrarétiniens	0,815	0,877	0,403	0,763	0,978	0,922
Détection des fluides sous-rétiniens	0,946	0,863	0,583	0,940	0,973	0,857

Tableau 1 : Comparatifs entre les mesures par les rétinologues et le logiciel NOA (1 127 yeux, d'après Keenan TDL *et al.* *Ophthalmology*, 2021;128:100-109).

particulier pour les fluides intrarétiniens. La détection basée sur l'intelligence artificielle permettait d'atteindre un niveau de précision plus élevé. La **figure 1** illustre en outre cette précision à mesurer les fluides, avec des mesures en nanolitres qui n'avaient jusqu'ici jamais été utilisées sur les images d'OCT.

Ainsi, l'outil logiciel utilisé par les auteurs pourrait aider les rétinologues à détecter et analyser le liquide rétinien avec des conséquences pratiques utiles pour les patients. Il restera bien sûr à tester les performances du logiciel NOA sur différents systèmes d'OCT et à montrer son utilité dans la pratique courante.

- Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration : the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*, 2013;309: 2005-2015.
- CHAKRAVARTHY U, GOLDENBERG D, YOUNG G *et al.* Automated identification of lesion activity in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2016;123:1731-1736.

BIBLIOGRAPHIE

- SCHMIDT-ERFURTH U, WALDSTEIN SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2016;50:1-24.



T. DESMETTRE

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

COMITÉ DE RÉDACTION

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr T. Desmettre, Dr D. Gatinel

CONSEILLER DE LA RÉDACTION

Dr T. Amzallag

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Anglade, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

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

IMPRIMERIE

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

Sommaire

Mai 2021

n° 281



BRÈVES

6 Adaptation aux variations de luminosité : un paramètre utile aux stades précoces de la DMLA

Rétinologues vs IA pour la détection des fluides intrarétiniens
T. Desmettre

LE DOSSIER

IA, télémédecine et avenir

11 Éditorial

J.-F. Korobelnik

12 Opticiens et IA : quels rôles peut-on envisager ?

É. Gardea

16 Évaluation des phénomènes exsudatifs rétinien : que faut-il attendre de l'IA ?

S. Bonnin

20 L'intelligence artificielle va-t-elle remplacer les ophtalmologistes ?

S. K. Wagner

25 La télé-ophtalmologie

A. Philipponnet

31 En pratique, on retiendra

INTERVIEW

33 Vitamine D, rétine et métabolisme phosphocalcique : regards croisés

P. Fardellone, T. Desmettre

REVUES GÉNÉRALES

39 Comment bien réussir une adaptation chez le myope presbyte ?

C. Peyre

45 Surface oculaire et chirurgie réfractive

A. Auger, P.-J. Pisella

53 DMLA atrophique : la nouvelle frontière ?

Y. Le Mer

Un bulletin d'abonnement est en page 43.
Image de couverture :
©vs148@shutterstock.com

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

Le dossier – IA, télémédecine et avenir

Éditorial



J.-F. KOROBELNIK
CHU de BORDEAUX.

La notion d'intelligence artificielle (IA) est très répandue dans les médias, dans la communauté médicale, mais de quoi s'agit-il exactement ?

S'agit-il de remplacer le médecin en établissant des diagnostics ?

S'agit-il d'aider le médecin face au patient en suggérant des traitements ?

S'agit-il d'améliorer les examens (imagerie, son...) pour être plus sensible ?

En fait, c'est tout cela et bien plus.

La réfraction pourra très bientôt être réalisée de façon totalement autonome, dans un cabinet d'ophtalmologiste, dans une maison de santé et, pourquoi pas, directement chez un opticien. **Étienne Gardea** présente cette révolution.

Pour les examens OCT de la rétine maculaire, la détection de liquide et sa quantification sont une réalité. Cela va se généraliser et modifier fortement notre approche des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) humide. **Sophie Bonnin** nous le détaille.

Une fois le diagnostic établi, peut-on prédire le risque évolutif ? Actuellement, cette prédiction est fondée sur l'expérience du praticien. Mais demain ? Le dépistage de la rétinopathie diabétique, un enjeu majeur de santé publique, va bénéficier de l'IA pour se développer et s'automatiser. **Siegfried Wagner** nous dit comment.

Bien sûr, dans le contexte épidémique actuel, se déplacer peut devenir problématique pour un patient. La télémédecine a donc bénéficié d'un booster depuis début 2020 et se développe à grande vitesse, y compris en ophtalmologie. Comment ? Dans quels cas ? **Alexandre Philipponnet** nous dit tout.

Bonne lecture.

I Le dossier – IA, télémédecine et avenir

Opticiens et IA : quels rôles peut-on envisager ?

RÉSUMÉ : L'IA permet des évolutions dans de nombreux corps de métiers, dont le domaine de la santé visuelle. Qu'il s'agisse de progiciels ou de machines innovantes, elle peut influencer la profession optique, notamment en cette période de crise sanitaire.

Afin de répondre à la problématique consistant à savoir ce que l'IA peut apporter à l'opticien, nous décrivons d'abord les différentes facettes du métier d'opticien tel qu'on l'envisage actuellement, puis nous évoquons les avancées de l'intelligence artificielle en ophtalmologie et, enfin, nous envisageons les possibilités de mise en place de tels systèmes chez l'opticien. Étant donné le caractère nouveau et inédit de ces implémentations, il est important de s'interroger sur les problématiques afférentes directement liées à l'utilisation de l'IA en optique touchant aux cotations, à la notion de responsabilité et aux dérives possibles de tels aménagements.



É. GARDEA
Ophtalmologiste, ROUEN,
Président fondateur de la société
Eyeneed.

Les opticiens sont des professionnels de la vision. Leur activité principale est l'équipement optique des patients mais cette activité peut être amenée à évoluer avec l'arrivée des nouvelles technologies automatisées. Cet article repose sur des hypothèses et un avis personnel de l'auteur sur l'évolution de la filière visuelle.

Le rôle de l'opticien actuellement

Aujourd'hui, le rôle de l'opticien s'ancre principalement dans la vente et le conseil auprès de ses clients. L'optique fait partie d'un marché très concurrentiel et, entre le plan marketing, la communication, la gestion de stocks et l'originalité des produits présentés, l'opticien consacre une grande partie de son temps à la vente. Cependant, les syndicats d'opticiens ont à cœur de promouvoir leurs adhérents en tant que professionnels de santé et de la vision (via le label Experts en santé visuelle notamment).

L'opticien dispose des compétences et du matériel nécessaires pour contrôler

l'acuité visuelle des patients et peut donc être amené à le faire. Le contrôle de l'acuité en question, s'il veut être qualitatif, nécessite plusieurs éléments :

- des ressources en personnel ;
- une salle d'examen dédiée ;
- l'obligation légale de remonter l'information à l'ophtalmologiste référent en cas de changement de réfraction.

Depuis la modification de la loi en 2019, l'opticien a le droit d'adapter la correction optique du patient selon l'âge de ce dernier :

- si l'ordonnance a moins d'1 an avant 16 ans ;
- si l'ordonnance a moins de 5 ans entre 16 et 42 ans ;
- si l'ordonnance a moins de 3 ans au-delà de 42 ans.

Néanmoins, plusieurs facteurs limitent la place de l'examen réfractif réalisé chez l'opticien. D'abord, la méconnaissance du grand public sur les attributions et les capacités de l'opticien freine l'examen réfractif en magasin : le réflexe en cas de renouvellement d'ordonnance est toujours de se rendre chez l'ophtalmologiste, malgré des délais de rendez-vous

importants. Ensuite, le manque de temps et de personnel dédiés à l'examen réfractif limite les possibilités pour un opticien de prioriser l'aspect "santé" consacré à la réfraction sur l'aspect "vente". En effet, lorsqu'une équipe doit accueillir, renseigner, conseiller les patients et préparer leurs lunettes, elle ne peut pas réaliser de contrôle de la vue. L'effet est d'autant plus exacerbé si les contrôles de la vue ne font pas l'objet d'une prise de rendez-vous au préalable.

Si le recours au rendez-vous s'est quelque peu développé par la force des choses en cette période de crise sanitaire, où les déplacements sont chronométrés et doivent faire l'objet d'une justification, ce n'était jusqu'alors pas un automatisme, qu'il s'agisse de choisir de nouvelles lunettes ou de procéder à un examen de la vue.

L'intelligence artificielle en ophtalmologie

L'intelligence artificielle (IA) en ophtalmologie arrive rapidement dans deux grands domaines. Le premier consiste en l'analyse d'images. Effectivement, plusieurs sociétés françaises et internationales proposent actuellement une analyse guidée par intelligence artificielle de rétino-graphies du fond d'œil. Pour en citer quelques-unes :

- OphtAI : www.ophtai.com/fr ;
- aiVision : www.aivision.health ;
- Eyenuk : www.eyenuk.com/en/.

Pour une description détaillée des possibilités de l'intelligence artificielle en ophtalmologie, l'article "*Applications of artificial intelligence in ophthalmology: general overview*" publié dans le *Journal of Ophthalmology* en 2018 expose les applications des différents algorithmes [1].

Les algorithmes développés par ces sociétés sont capables de délivrer une aide au diagnostic de la pathologie du fond d'œil comme par exemple le dia-

bète, le glaucome ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Toutes ces sociétés ont développé des algorithmes puissants qui peuvent profiter à l'ensemble des professionnels de la santé visuelle en optimisant l'analyse des rétino-graphies. Il existe également des solutions – non commercialisées pour le moment – permettant d'analyser des OCT et de fournir différentes analyses sur les maladies oculaires (Google Alphabet).

Le second grand versant de l'intelligence artificielle en ophtalmologie concerne la réfraction guidée. Plusieurs sociétés proposent actuellement des dispositifs médicaux automatisés : on citera par exemple l'Eye Refract de Luneau Technology, le TS 610 de Nidek ou le Chronos de Topcon (*fig. 1*). Leur grande originalité consiste en leur simplicité d'utilisation et de mise en place : non opérateur-dépendants et pilotables à distance. Ils offrent ainsi un gain de temps et d'espace considérables. Leurs réfractations reproductibles à l'infini prennent également compte de la subjectivité vécue par le patient pour offrir des résultats beaucoup plus fiables et reproductibles.

Aux côtés de ces systèmes tout-en-un, on voit l'arrivée de nouveaux systèmes entièrement autonomes, comme SiView qui autonomise une chaîne de réfraction grâce à la connexion d'un simple boîtier ou GlassPop qui délègue complètement la réalisation de la réfraction au patient.

On constate donc un glissement de l'acte de réfraction vers une automatisation opérée par la machine.

Mise en place chez un opticien

Les opticiens en France sont actuellement 35 000, disséminés sur 12 000 points de vente avec une répartition homogène sur le territoire national. Il est donc légitime de s'interroger sur l'installation de ce type de machines

chez l'opticien. Imaginons-nous une salle confidentielle dédiée chez un opticien, laquelle accueillerait les patients, leur permettant de réaliser un examen automatisé de la réfraction, du segment antérieur et de son fond d'œil.



Fig. 1A : Eye Refract de la société Luneau Technology. B : TS 610 de la société Nidek. C : Chronos de la société Topcon.

■ Le dossier – IA, télémedecine et avenir

Nous aborderons dans la discussion les risques de dérive entre une activité de dépistage au sein d'un point de vente et la commercialisation d'un équipement optique en aval dudit dépistage. Mais, pour le moment, attardons-nous uniquement sur l'hypothèse proposée : un patient serait alors en capacité de se rendre chez un professionnel de la vue proche de chez lui, avec ou sans rendez-vous, et pourrait en toute simplicité bénéficier d'un examen de la réfraction et d'un *screening* de son anatomie oculaire.

Si l'on ne s'attache qu'à l'apport de ce parcours en termes de santé publique, alors le patient est entièrement gagnant car le dépistage de pathologies ne dépendrait plus des délais d'attente pour obtenir un rendez-vous chez un spécialiste. Effectivement, le système serait à même de détecter une baisse de vision, une hypertension oculaire ou une pathologie au niveau du fond d'œil.

■ Discussion

Si le bénéfice pour le patient est assez évident en termes de recours aux soins et de dépistage, plusieurs points nécessitent d'être discutés.

Une question capitale est le parcours de soins du patient en cas de détection d'une anomalie : comment le patient est-il orienté vers un médecin et dans quel délai ? Il existe une vraie nécessité, en amont, de constituer un réseau médical pour que le patient puisse être redirigé dans les meilleurs délais possible vers un médecin.

Une autre interrogation est la cotation de ce nouveau type d'examen. En effet, si nous laissons la place et l'autonomie à une machine pour assurer l'examen, quelle cotation retenir pour celui-ci ? Doit-elle être portée par la Sécurité sociale ou alors par le patient ?

Interrogeons-nous sur les possibles dérives entre une activité de dépistage au sein d'un point de vente et la commercialisation d'équipements optiques par l'opticien. Le patient doit rester libre au final de choisir son opticien et son équipement optique. La délivrance de l'ordonnance *in fine* ne doit en aucun cas se faire directement auprès de l'opticien mais bien auprès du patient.

Un notion capitale soulevée par les machines automatisées et l'intelligence artificielle est la notion de responsabilité : certes, l'automatisation permet de rêver en termes d'accès aux soins mais, en cas d'erreur de mesure de réfraction ou en cas d'erreur d'interprétation de mesures, qui porte la responsabilité médicale ? S'agit-il du constructeur de la machine, de la personne qui a installé la machine ou de la personne chez qui la machine est installée ? Cette problématique est capitale et doit être débattue avant d'imaginer un parcours de soins où la machine est complètement autonome.

Enfin, comme nous le disions plus haut, nous pouvons nous interroger sur le lieu d'implantation de ces machines. Si la logique nous pousse à imaginer une implantation au sein des points de vente d'optique du fait de leur importance numérique, de leur répartition homo-

gène et de la notion de professionnels de la vue, nous pouvons nous interroger sur le fait de placer ces machines au sein des maisons de santé, des agences postales, des pharmacies, des aéroports, des usines, des entreprises... À partir du moment où l'unité est autonome, toutes les implantations sont possibles.

■ Conclusion

L'intelligence artificielle en ophtalmologie ne correspond plus à des hypothèses de science-fiction mais bien à une réalité. Le sens de l'histoire nous laisse imaginer son intégration dans notre pratique dans les années à venir. Si le remplacement du médecin est encore de l'ordre du fantasme, il est certain que cette technologie aura un impact différent en comparaison des technologies précédentes car elle touche le cœur même de l'activité médicale : l'interprétation et le diagnostic. Le débat de notre complémentarité avec la machine doit être débuté dès maintenant car, si les promesses sont alléchantes – gain de temps, augmentation de productivité, facilitation d'accès aux soins... –, de nombreux points peuvent être la source de perte de chance et de conflits d'intérêts.

BIBLIOGRAPHIE

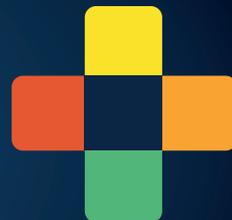
1. LU W, TONG Y, YU Y *et al.* Applications of artificial intelligence in ophthalmology: general overview. *J Ophthalmol*, 2018;2018:5278196.

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

2^e édition



Vision glaucome



Au cas par cas

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

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

Webconférence

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

le 8 juin 2021
de 20h30 à 22h00



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

Inscription obligatoire. Site réservé aux professionnels de santé.



EN PARTENARIAT AVEC

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

BAUSCH + LOMB

I Le dossier – IA, télémédecine et avenir

Évaluation des phénomènes exsudatifs rétiniens : que faut-il attendre de l'IA ?

RÉSUMÉ : L'OCT est utilisé de façon quotidienne pour évaluer la présence d'exsudation rétinienne. La mesure la plus souvent utilisée pour quantifier la sévérité de l'exsudation est l'épaisseur maculaire centrale, mais celle-ci reflète de façon variable et inexacte le volume de fluide intrarétinien. La détection automatisée du liquide intra- et/ou sous-rétinien pourrait donc être d'une grande aide en pratique clinique, en diminuant le temps d'interprétation des différentes coupes. Et la quantification automatisée de cette exsudation est, elle, un progrès majeur dans la précision de l'interprétation des OCT. L'utilisation de ces algorithmes permet par ailleurs d'envisager une prédiction de la charge thérapeutique et d'analyser les critères essentiels qui la déterminent.



S. BONNIN
Fondation Rothschild, PARIS.

Les phénomènes exsudatifs rétiniens, plus précisément l'œdème maculaire et/ou le liquide sous-rétinien, sont mis en évidence en pratique clinique quotidienne grâce à l'OCT. Nos OCT évoluent constamment et incluent peu à peu des algorithmes utilisant l'intelligence artificielle (IA), qui facilitent l'interprétation des scans et parfois le diagnostic. Plus récemment, les données extraites d'un grand nombre d'images, combinées aux données cliniques et thérapeutiques, permettent d'envisager une prédiction de la charge thérapeutique et la détermination des facteurs anatomiques influant le traitement.

L'OCT est apparu dans les années 1990, les premiers algorithmes d'analyses des images ont pu être mis au point dès la commercialisation des OCT de type *Spectral domain* grâce à une amélioration suffisante de la qualité des images. Dès 2009 ont été proposées les premières segmentations automatisées des couches rétiniennes [1]. Puis, en 2010, une première approche de détection automatisée du liquide intra- et/ou sous-rétinien a été publiée : elle utilisait alors des algorithmes basés sur la texture rétinienne [2]. Depuis ces travaux, nous avons assisté à une amélioration constante des algo-

rithmes disponibles. Certains sont déjà utilisés quotidiennement, d'autres sont en cours de développement et pourraient révolutionner demain la prise en charge des maladies rétiniennes.

De façon plus générale, l'IA, notamment l'apprentissage profond (*deep learning*), est de plus en plus utilisée en médecine, que ce soit en pratique clinique ou dans le cadre de protocoles de recherche. Le champ de l'imagerie constitue l'application la plus importante et la plus efficace des analyses liées à l'IA [3]. L'ophtalmologie, plus particulièrement la connaissance des pathologies rétiniennes, profite pleinement de ces avancées : sont ainsi développés des algorithmes concernant la classification des pathologies, la segmentation des structures rétiniennes, la détection du liquide sous-rétinien et enfin des algorithmes prédictifs de la sévérité de certaines pathologies rétiniennes.

Segmentation des couches rétiniennes et détection du fluide intra- et/ou sous-rétinien

Plusieurs équipes ont développé des algorithmes de segmentation des

couches rétiniennes ou de détection du liquide intra- et/ou sous-rétinien [4, 5]. Ces études proposent la segmentation d'un nombre variable de couches rétiniennes [6, 7]. Les évaluations sont effectuées sur un jeu de données parfois assez limité en quantité et diverses pathologies non exhaustives. Pour exemple, 50 volumes OCT (3 000 images) dont 25 provenant de patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ont été utilisés par Shah *et al.* pour entraîner un algorithme à segmenter 3 couches rétiniennes [7].

Comme pour la segmentation rétinienne, la localisation et l'estimation du volume des poches de liquide intra- et/ou sous-rétinien font aussi l'objet de la mise au point d'algorithmes, avec pour objectif une modernisation de la prise en charge de nos patients.

De la détection binaire de l'exsudation rétinienne à la quantification du volume du liquide intra- et/ou sous-rétinien

Les progrès récents dans la segmentation des photographies couleur et des OCT montrent des performances équivalentes entre les classifications manuelles (réalisées par des ophtalmologistes) et les algorithmes d'apprentissage automatique [5]. Ainsi, Chakravarthy *et al.* ont décrit les performances d'un algorithme de détection automatique de l'exsudation intrarétinienne [8] (**fig. 1**). Une sélection de 155 OCT de patients suivis pour une DMLA a été analysée. En testant la classification des rétiniologues et en la comparant à celle de l'algorithme, la précision était de 91 %, la sensibilité de 92 % et la spécificité de 91 %. Ces résultats sont très bons si l'on considère que certaines études rapportent une concordance de l'ordre de 80 % entre la classification réalisée par des ophtalmologistes et le centre de lecture. Cette étude a montré que la concordance entre l'algorithme et les

rétiniologues était extrêmement haute. La détection automatique du fluide est donc un outil potentiel puissant utile en pratique clinique.

Il s'agissait, dans cette étude, d'une détection binaire de la présence de fluide, mais l'évaluation quantitative de l'œdème et du liquide sous-rétinien est aussi particulièrement importante et peut être envisagée grâce à l'IA. En effet, la mesure de l'œdème rétinien la plus souvent utilisée est l'épaisseur maculaire centrale, qui est un reflet assez inexact du volume de l'œdème...

La quantification automatisée du liquide sous-rétinien a été récemment proposée par l'équipe de Vienne [4] : l'algorithme proposé utilise un réseau neuronal convolutif avec une architecture codeur-décodeur pour identifier le fluide intrarétinien et le fluide sous-rétinien (**fig. 2**). L'encodeur associe une image OCT à une représentation abstraite. Le décodeur, à son tour, relie cette intégration à une image d'étiquette de résolution d'entrée complète. Dans cette représentation, le liquide intra-

rétinien est marqué en vert, le liquide sous-rétinien en bleu et le tissu rétinien non fluide en rouge. Les zones d'arrière-plan sont en noir.

La base de données utilisée était constituée de 1 200 OCT de patients suivis pour une DMLA, un œdème maculaire diabétique ou une occlusion veineuse. Et deux types d'OCT différents ont été utilisés : Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) et Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), ce qui est particulièrement intéressant car l'efficacité de l'algorithme dépend de la base de données. Cette méthode diagnostique automatisée basée sur l'apprentissage profond a atteint une précision optimale pour la détection et la quantification du liquide intrarétinien pour les 3 maculopathies étudiées. La détection du fluide sous-rétinien était elle aussi très précise, avec de meilleures performances dans la DMLA et les occlusions veineuses rétiniennes que dans l'œdème maculaire diabétique.

Ce travail a confirmé une corrélation linéaire entre les méthodes automatique ou manuelle de localisation et de

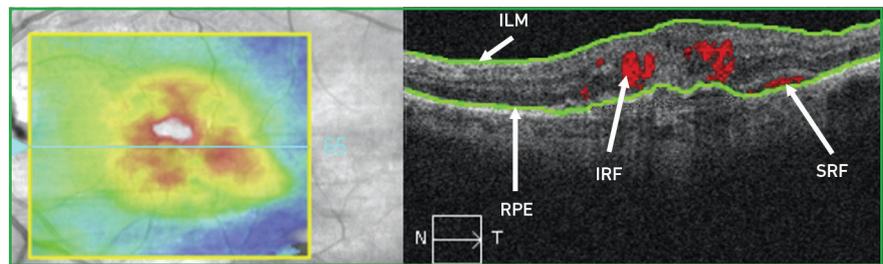


Fig. 1 : B-scan représentatif montrant le fluide sous-rétinien et le fluide intrarétinien (en rouge). L'algorithme surligne la membrane limitante interne et l'épithélium pigmentaire (lignes vertes, d'après [8]).

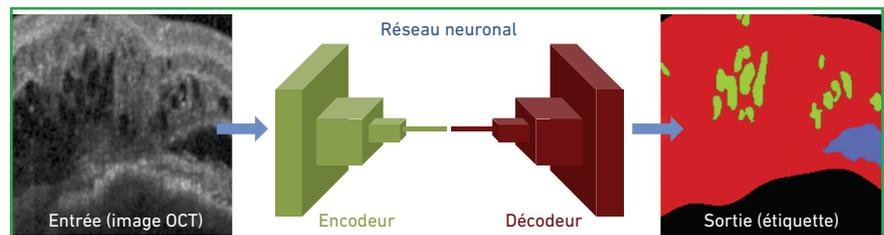


Fig. 2 : Illustration de la méthode automatisée. L'approche se compose d'un réseau neuronal convolutif avec une architecture encodeur-décodeur pour identifier le liquide intrarétinien et sous-rétinien. L'encodeur caractérise l'image OCT en une représentation abstraite. Le décodeur, à son tour, caractérise cette structure en une image figurant ces données. Le liquide intrarétinien est marqué en vert, le liquide sous-rétinien en bleu et le reste du tissu rétinien en rouge (d'après [4]).

I Le dossier – IA, télémédecine et avenir

détection du liquide (coefficient moyen de corrélation Pearson de 0,90 pour le liquide intrarétinien et de 0,96 pour le liquide sous-rétinien).

Quels sont les intérêts de la détection et de la quantification automatisées du liquide intra- et sous-rétinien ?

La détection automatique du fluide est une aide en pratique clinique : pour exemple, un tel algorithme pourrait permettre de diminuer le temps d'examen de tous les B-scans d'un cube maculaire, en donnant une indication sur la présence ou non d'exsudation rétinienne.

Cette détection automatique a aussi un intérêt pour le suivi à domicile de nos patients. C'est d'ailleurs l'intérêt de l'algorithme utilisé par Chakravarthy *et al.* [8] et développé par la société Notal qui commercialise un appareil OCT portable qui, couplé à l'IA, permet de suivre régulièrement les patients à domicile et d'alerter l'ophtalmologiste si nécessaire.

La quantification pourrait permettre de définir de nouveaux biomarqueurs rétiens, de différencier différents types de liquides et leurs valeurs prédictives potentielles.

L'IA permet-elle de personnaliser le traitement des pathologies rétiniennes ?

1. Prédiction de la charge thérapeutique dans la DMLA

Bogunovic *et al.* ont réalisé une analyse *post hoc* des données de l'étude HARBOR pour prédire la charge de traitement nécessaire dans la DMLA néovasculaire [9]. Ils ont utilisé les données de 2 ans des patients suivis dans le bras *pro re nata* (PRN) de l'étude : cela incluait les données démographiques, l'acuité visuelle initiale et les images OCT initiales à M1 et M2, dont les

caractéristiques "spatio-temporelles" ont été quantifiées par segmentation automatique.

Sur les 317 patients éligibles pendant cette phase PRN, 71 patients avaient un besoin "faible" d'injections (≤ 5) et

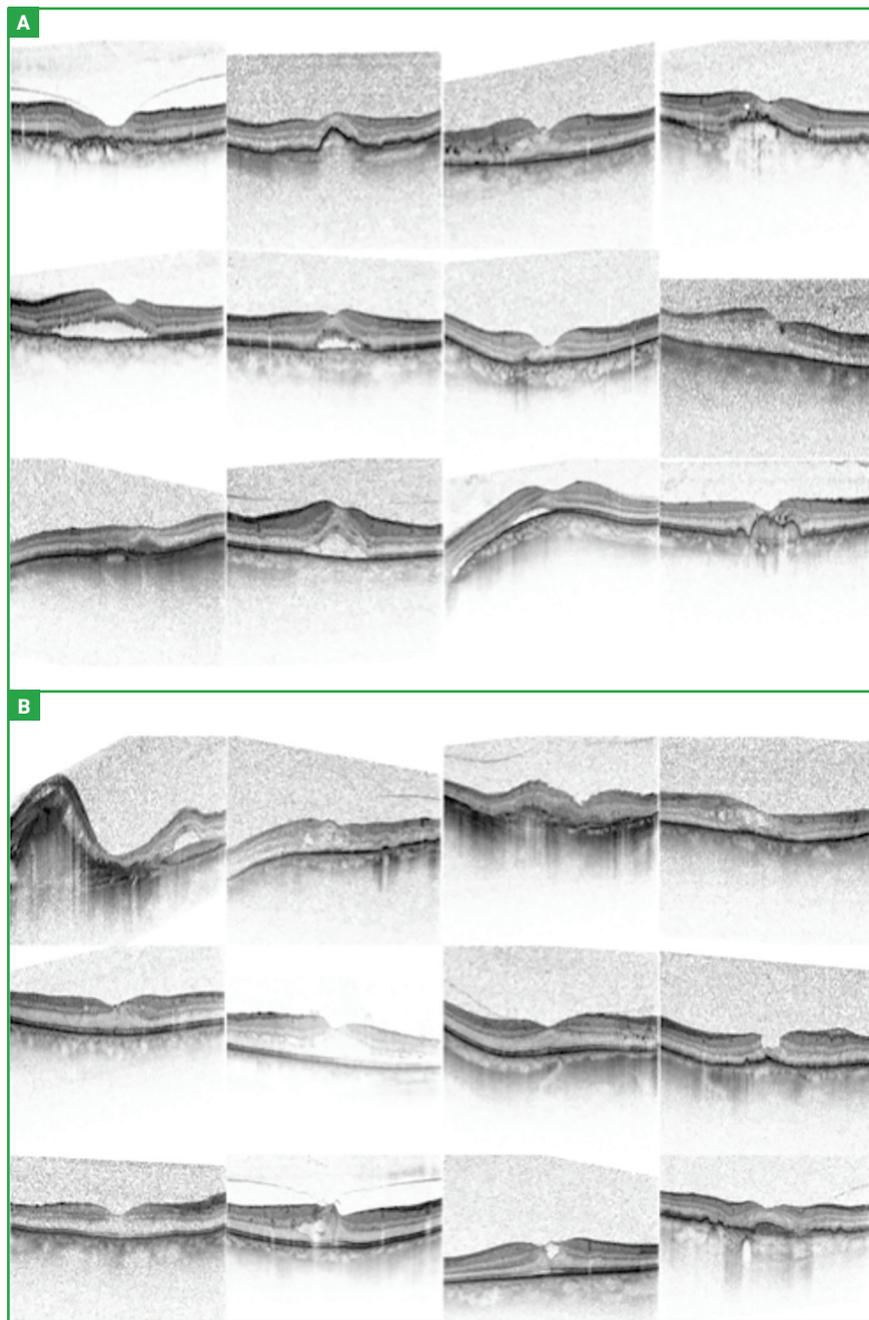


Fig. 3 : OCT B-scans issus de la base de données de validation montrant des prédictions "fausses" : échantillon de faux positifs (A) et de faux négatifs (B). A : concernant les faux positifs, la majorité des scans montre des pathologies rétiniennes incluant des lésions qui pourraient correspondre à des drusen ou des néovaisseaux choroïdiens. Cependant, pour certains scans, aucune raison évidente n'explique pourquoi les scans ont été classés de façon incorrecte dans le groupe "injection". B : les images qui ont été faussement classées dans le groupe "pas d'injection" ressemblent pour la plupart à celles du groupe "pas d'injection". Même les scans ayant du fluide intrarétinien ne peuvent pas être facilement classés sans d'autres informations cliniques (d'après [10]).

70 patients nécessitaient un nombre d'injections plus important (16 ou plus). L'algorithme pouvait prédire la nécessité "faible" ou "élevée" d'injections d'anti-VEGF chez ces patients avec une AUC de 0,7 et 0,77 respectivement. Un rétino-logue a aussi classé les patients selon ces 2 catégories de traitement en utilisant les images initiales.

Concernant la prédiction d'une faible nécessité d'injections, le modèle avait une sensibilité et une spécificité de 58 et 71 % respectivement, alors que le rétino-logue avait une sensibilité de 41 % et une spécificité de 84 %. Pour la prédiction d'une forte nécessité d'injections, le modèle avait une sensibilité et une spécificité de 71 et 70 % respectivement, alors que le rétino-logue avait une sensibilité de 37 % et une spécificité de 84 %. Le critère le plus pertinent pour la prédiction de cette charge d'injections était le volume du liquide sous-rétinien dans les 3 mm centraux, avec la valeur prédictive la plus élevée au 2^e mois.

Ces résultats sont très intéressants, même si potentiellement difficiles à comparer à la prédiction humaine dans ce cas car elle n'est pas habituelle en pratique clinique.

2. Prédiction de l'indication du traitement anti-VEGF basé sur l'OCT

Prahs *et al.* ont publié en 2018 un algorithme évaluant l'indication d'une injection intravitréenne d'anti-VEGF à partir d'un scan OCT [10]. Au total, 183 402 scans ont été exportés, référencés et "croisés" avec les données des registres médicaux concernant les injections intravitréennes. Si une injec-

tion était réalisée dans les 21 jours suivant l'acquisition de l'image, les images correspondantes étaient attribuées au groupe "injection" et, de la même façon, une grande quantité d'images a été attribuée à un groupe "pas d'injection". Un réseau neuronal convolutif a été entraîné avec succès à partir de cette base de données, permettant d'obtenir une précision de prédiction de 95,5 % sur le set de validation.

En entraînant ce réseau neuronal sur des données historiques, cet algorithme peut aider le clinicien dans une prise de décision thérapeutique. Cependant, cela ne constitue pas une recommandation et seul le clinicien peut confirmer l'indication thérapeutique. Des échantillons des images classifiées de façon incorrecte (faux positifs et faux négatifs) sont d'ailleurs proposés dans la **figure 3** et permettent de comprendre les limites de cet algorithme.

Conclusion

Ces différents travaux et leur progression montrent l'intérêt des algorithmes pour améliorer et accompagner notre pratique clinique quotidienne. L'ophtalmologiste reste bien sûr essentiel à la prise en charge du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. GARVIN MK, ABRÁMOFF MD, WU X *et al.* Automated 3-D intraretinal layer segmentation of macular spectral-domain optical coherence tomography images. *IEEE Trans Med Imaging*, 2009;28:1436-1447.
2. QUELLEC G, LEE K, DOLEJSI M *et al.* Three-dimensional analysis of retinal layer

texture: identification of fluid-filled regions in SD-OCT of the macula. *IEEE Trans Med Imaging*, 2010;29:1321-1330.

3. JIANG F, JIANG Y, ZHI H *et al.* Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol*, 2017;2: 230-243.
4. SCHLEGL T, WALDSTEIN SM, BOGUNOVIC H *et al.* Fully Automated detection and quantification of macular fluid in OCT using deep learning. *Ophthalmology*, 2018;125:549-558.
5. SCHMIDT-ERFURTH U, SADEGHIPOUR A, GERENDAS BS *et al.* Artificial intelligence in retina. *Prog Retin Eye Res*, 2018; 67:1-29.
6. FANG L, CUNEFARE D, WANG C *et al.* Automatic segmentation of nine retinal layer boundaries in OCT images of non-exudative AMD patients using deep learning and graph search. *Biomed Opt Express*, 2017;8:2732-2744.
7. SHAH A, ZHOU L, ABRÁMOFF MD *et al.* Multiple surface segmentation using convolution neural nets: application to retinal layer segmentation in OCT images. *Biomed Opt Express*, 2018;9: 4509-4526.
8. CHAKRAVARTHY U, GOLDENBERG D, YOUNG G *et al.* Automated identification of lesion activity in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2016;123:1731-1736.
9. BOGUNOVIC H, WALDSTEIN SM, SCHLEGL T *et al.* Prediction of anti-VEGF treatment requirements in neovascular AMD using a machine learning approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:3240-3248.
10. PRAHS P, RADECK V, MAYER C *et al.* OCT-based deep learning algorithm for the evaluation of treatment indication with anti-vascular endothelial growth factor medications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018;256:91-98.

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

■ Le dossier – IA, télémédecine et avenir

L'intelligence artificielle va-t-elle remplacer les ophtalmologistes ?

RÉSUMÉ : Les modèles de prédiction clinique intégrant des techniques modernes d'intelligence artificielle (IA), telles que le *deep learning*, ont permis d'obtenir une précision de diagnostic à l'échelle humaine grâce à une série de techniques de classification par imagerie. L'ophtalmologie a été à la pointe de ces développements avec le tout premier modèle d'IA autonome approuvé par la FDA en 2018 pour la détection de la rétinopathie diabétique.

Le déploiement de ces modèles pose cependant un certain nombre de défis. La généralisation de leur utilisation pourra en particulier contraster avec un éventail très ciblé des indications utiles. L'IA est susceptible de transformer les modes traditionnels de prestation de soins et cette transformation se fera sans aucun doute en conjonction avec les progrès des approches numériques de la santé, telles que la télémédecine. Ces technologies ne remplaceront pas les ophtalmologistes, mais les cliniciens devront s'adapter à l'évolution du paysage des soins numériques pour tirer le meilleur parti de ces avantages potentiels.



S. K. WAGNER
Moorfields Eye Hospital, LONDRES,
Royaume-Uni.

■ En préambule

L'explosion quantitative des données numériques, associée à une amélioration sans précédent des ressources de calcul permises par des techniques informatiques en plein essor, a permis d'ouvrir la médecine à la recherche en intelligence artificielle (IA). Les succès retentissants de l'IA médicale pour utiliser ce qu'il est coutume d'appeler les "*big data*" ont surtout été médiatisés au cours de la dernière décennie, mais on peut rappeler ici que le terme IA a été inventé pour la première fois lors d'un atelier d'été au Dartmouth College en 1956 pour désigner un comportement intelligent observé au niveau de machines ou de logiciels.

Actuellement, la compréhension des nuances de la recherche en IA nécessite l'utilisation de deux autres termes clés : l'apprentissage machine (*machine learning*) et un sous-domaine particulier appelé apprentissage profond (ou

deep learning et ce terme sera conservé dans cet article [NDT]). Alors que les algorithmes informatiques traditionnels nécessitent la composition détaillée de règles sous la forme d'une recette, l'apprentissage machine implique l'exécution d'une tâche donnée sans programmation explicite mais plutôt par "expérience" acquise lors de l'intégration de nombreuses données avec un processus d'apprentissage.

Le *deep learning* est l'une des techniques d'apprentissage machine basées sur l'architecture des réseaux de neurones biologiques et qui est à l'origine de nombreuses études en IA aujourd'hui à la une des journaux. Bien qu'il persiste des controverses autour de l'avantage du *deep learning* par rapport aux anciennes techniques de modélisation statistique comme la régression logistique, le *deep learning* excelle probablement dans la cartographie des types de données en haute dimension, telles que les images médicales.

Ces dernières années, les performances des modèles d'IA médicale ont atteint des niveaux impressionnants, en particulier dans le domaine de la classification des images : la catégorisation d'une image donnée, qui indique généralement le diagnostic, l'urgence de la prise en charge ou le pronostic. La précision diagnostique des modèles d'IA a été comparable et, dans certains cas, a même dépassé les performances des humains dans des domaines allant de la mammographie à l'interprétation des radiographies pulmonaires. Des résultats similaires ont été observés en ophtalmologie concernant le diagnostic de la rétinopathie diabétique (RD) à partir de photographies de la rétine ou l'urgence de la prise en charge des patients basée sur les images d'OCT. Ces résultats, correspondant à des tâches de classification, ont suscité l'inquiétude de nombreux professionnels de la santé quant à la possibilité du remplacement des praticiens par de tels processus automatisés.

En effet, les analyses des effectifs, comme le rapport McKinsey 2017, suggèrent que, d'ici 2030, entre 75 et 375 millions de travailleurs seront amenés à changer de profession [1]. Geoffrey Hinton, que beaucoup considèrent comme le fondateur du *deep learning* moderne, a annoncé la réorientation imminente des domaines médicaux fortement dépendants de la classification des images : *“il est tout à fait évident que nous devrions arrêter de former des radiologues”*. Alors que l'ophtalmologie est devenue l'une des spécialités qui bénéficie le plus des données d'imagerie à haute résolution acquises en routine, cette déclaration devrait-elle être modifiée pour y inclure les ophtalmologistes ? Il ne fait aucun doute que l'IA va transformer l'avenir de la prestation de soins, transformation rendue possible par la télémédecine et d'autres applications numériques dans le domaine de la santé. Cependant, cette évolution prévisible doit être relativisée en faisant intervenir plusieurs notions comme la complexité des tâches à accomplir ou l'environnement du déploiement des modèles d'IA.

Les résultats des études en IA médicale peuvent être difficiles à interpréter étant donné l'hétérogénéité de la nomenclature, de la présentation des résultats et des procédures de déclaration incomplètes. Les lignes directrices récentes et émergentes, telles que l'extension CONSORT-AI, visent à homogénéiser la nomenclature pour rendre ces études comparables [2]. En outre, alors qu'un certain nombre d'études prospectives évaluant leur utilisation dans un cadre clinique commencent à voir le jour, la grande majorité des recherches implique une évaluation de la précision du diagnostic dans les données collectées en routine, qui peuvent ne pas être représentatives de la population dans laquelle ces modèles seront déployés en pratique clinique courante.

Le débat sur l'éventuel remplacement des médecins par l'IA est un sujet fréquent et controversé qui concerne des domaines allant de la relation médecin-patient à la précision du diagnostic, en passant par les économies potentielles. Certaines de ces questions, qui concernent notamment l'ophtalmologie, sont abordées ici en mettant l'accent sur la classification des images et la rétinopathie diabétique à titre d'exemple.

■ Tempérer les attentes

Avril 2018 a été un moment clé concernant le développement de l'IA en ophtalmologie, avec l'approbation par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis du tout premier dispositif médical autonome d'IA concernant la rétinopathie diabétique. En 2020, l'application a été reconnue par l'*American Diabetes Association* pour le dépistage de la RD [3].

Aux États-Unis, on considère que la moitié environ des patients atteints de diabète n'a pas les moyens de consulter un ophtalmologiste tous les ans. L'équipe de l'IDx-DR a mis au point un modèle de *deep learning* pour le dépistage auto-

maté de la rétinopathie diabétique, avec lequel un médecin généraliste peut envoyer des photographies de la rétine sur un serveur pour solliciter une interprétation. La FDA a accordé cette autorisation sur la base d'une étude de précision du diagnostic démontrant une sensibilité de 87,2 % (IC 95 % : 81,8-91,2 %) et une spécificité de 90,7 % (IC 95 % : 88,3-92,7 %) [4].

Si l'IDx-DR apporte certainement une solution innovante à un besoin non satisfait de dépistage de la RD aux États-Unis, certaines considérations clés soulignent l'importance de reconnaître l'un des principaux obstacles à l'intégration de l'IA dans les soins de santé : le caractère “ciblé”.

L'IA est en effet plus performante lorsqu'elle se concentre sur une tâche unique et ciblée. Dans cet exemple, les indications d'utilisation de l'IDx-DR précisent que le dispositif est destiné aux patients présentant *“une rétinopathie diabétique modérée ou plus avancée”*, que les adultes âgés d'au moins 22 ans ne doivent pas présenter de symptômes visuels et, surtout, qu'ils ne doivent jamais avoir été diagnostiqués comme porteurs d'une rétinopathie diabétique. La présence d'un seul microanévrisme lors de la dernière visite invaliderait donc l'éligibilité d'un patient à l'utilisation de l'IDx-DR. L'appareil utilisé doit être une caméra rétinienne spécifique, le Topcon TRC-NW400 [5]. Enfin, l'IDx-DR n'est pas destiné à détecter les maladies oculaires concomitantes et les fabricants recommandent d'ailleurs, étant donné le risque accru de glaucome chez les patients atteints de diabète, que ces derniers continuent à consulter un ophtalmologiste pour le dépistage du glaucome. L'intégration de ce dispositif dans les systèmes de soins devient donc moins évidente quand les patients peuvent avoir un examen régulier avec des ophtalmologistes ou même des optométristes qui fournissent une évaluation ophtalmique générale complète concernant une série

Le dossier – IA, télé-médecine et avenir

de pathologies oculaires, de la cataracte à la rétinopathie diabétique en passant par le glaucome.

Même lorsque les modèles d'IA médicale démontrent ou dépassent une précision "à l'échelle humaine", il se peut que l'on ne puisse pas extrapoler une efficacité significative de ces modèles s'ils sont déployés en pratique clinique courante.

Parmi les premières publications à fort impact qui ont mis en évidence la puissance de l'IA figure un modèle de classification pour la détection de la RD et de l'œdème maculaire diabétique par la photographie de la rétine rapporté par Google en 2016 [6]. Dans le cadre de la détection de la RD, le modèle a obtenu une aire sous la courbe (ASC) de 0,991 (IC 95 % : 0,988-0,993) dans un ensemble de données, un résultat indéniablement impressionnant. Cependant, au début de l'année, un rapport publié sur l'expérience d'utilisation de cette technologie dans une série de cliniques en Thaïlande a révélé des difficultés dans la logistique du déploiement [7]. Dans de nombreux modèles d'IA médicale, le seuil d'un résultat positif est ajusté de telle sorte que la sensibilité est optimisée, au prix d'un plus grand nombre de faux résultats positifs. En conséquence, les patients peuvent avoir besoin de tests de suivi supplémentaires. Dans l'évaluation du modèle de Google, les chercheurs ont noté que les infirmières signalaient souvent aux patients la nécessité de se rendre dans un hôpital plus éloigné pour une évaluation complémentaire en cas de résultat positif. Dans une clinique, cela a été considéré comme l'un des facteurs responsables du fait que seulement 50 % des patients consentent à une classification basée sur l'IA. Un tel problème a probablement des ramifications plus importantes pour les pays à revenus faible et moyen, mais peut poser des problèmes pour tout établissement de soins de proximité, où un résultat de dépistage positif implique un déplacement onéreux vers un établissement régional.

Les critères de qualité des images constituent un autre facteur limitant. Dans le rapport original, comme dans de nombreuses autres études sur l'IA en ophtalmologie, les images ont été évaluées par des ophtalmologistes pour déterminer si elles pouvaient être classées et seules celles jugées adéquates, bonnes et excellentes ont été incluses. Dans l'étude du système de Google, des infirmières ont déclaré que des images qu'elles jugeaient lisibles par l'homme étaient rejetées par le système, ce qui représentait une certaine frustration.

Enfin, si une connexion Internet à haut débit est habituellement disponible dans les établissements de soins des pays à revenu élevé, ce n'est pas toujours le cas sur l'ensemble de la planète. Un test a été réalisé en Thaïlande, où une clinique a subi une perte de connexion de deux heures. Le fait qu'un service entier, comme le dépistage de la rétinopathie diabétique, puisse dépendre de la disponibilité d'une connexion internet fiable peut impliquer le réaménagement des infrastructures de certaines institutions.

Un argument habituel en faveur du remplacement des cliniciens par des outils d'IA est la perception d'économies de coûts qui pourraient résulter de la mise en œuvre d'un système automatisé. L'analyse comparative pertinente peut cependant être difficile. Au niveau le plus simple, on peut comparer le nombre de patients évalués dans une période donnée par un clinicien vs un modèle d'IA, mais cela ne tient pas compte des coûts indirects liés aux résultats faussement positifs, de la mise en place d'une infrastructure et du contrôle de qualité du modèle.

À Singapour, les patients atteints de diabète sont évalués dans le cadre du *Singapore Integrated Diabetic Retinopathy Programme* (SIDRP), un système de stockage et de transmission basé sur la téléophtalmologie dans lequel des évaluateurs qualifiés, plutôt que des ophtalmologistes, évaluent les images. Une analyse de modélisation écono-

mique d'un modèle de détection de la rétinopathie diabétique, mis au point par un groupe de Singapour, montre une économie de 15 \$ par an et par patient lorsque le modèle d'IA est utilisé de manière semi-automatisée (62 \$) par rapport à la classification humaine traditionnelle (77 \$) [8]. Une comparaison directe avec les ophtalmologistes n'a pas eu lieu mais, auparavant, le SIDRP s'est avéré rentable par rapport à l'évaluation par un médecin généraliste (et non par un ophtalmologiste). Aux États-Unis, l'évaluation économique d'un modèle d'IA pour la classification des RD n'a pas été jugée rentable par rapport à l'évaluation traditionnelle par un professionnel des soins oculaires dans le scénario de base (10,85 \$ contre 8,20 \$ pour le diabète de type 2), mais elle a excellé dans les scénarios où l'adhésion au dépistage était de 23 % ou plus [3]. La rentabilité avérée des systèmes autonomes n'est donc pas évidente, bien que ce soit l'un des avantages potentiels les plus fréquemment cités de l'intégration de l'IA dans les systèmes de soins de santé.

Intelligence artificielle ou augmentation de l'intelligence ?

C'est surtout à partir des années 1950 que l'armée américaine a commencé à explorer les moyens d'améliorer "l'efficacité intellectuelle de chaque être humain". Ce concept, appelé augmentation de l'intelligence (AI), a été développé en tandem avec l'évolution des systèmes d'IA où les performances des cliniciens peuvent être augmentées à l'aide de techniques de modélisation modernes.

Pour de nombreux chercheurs en IA médicale, plutôt que de remplacer les cliniciens, l'IA devrait plutôt être utilisée pour améliorer les modèles plus traditionnels de prestations de soins de santé. L'un des rares essais contrôlés randomisés en double aveugle dans le domaine de l'apprentissage médical approfondi a été publié au début de cette

année dans le domaine de la gastro-entérologie. Après des résultats prometteurs dans des essais pilotes, Wang *et al.* ont évalué l'incorporation d'un système d'alarme basé sur le *deep learning* pour la détection de polypes pendant la coloscopie. En bref, le système évalue de manière synchrone les données vidéo entrantes pendant la coloscopie en émettant une boîte d'alerte visuelle et une alarme sonore correspondante lorsqu'un adénome est détecté. Le taux de détection des adénomes était plus élevé chez les patients pour lesquels le modèle AI était utilisé (34 contre 28 % sans l'AI), la plupart des adénomes reclassés présentant une taille plus petite, une forme plate ou étant cachés dans les plis du côlon.

Cependant, toutes les expériences de collaboration entre l'homme et l'IA de ce genre n'ont pas été positives. Alors que d'autres rapports ont montré que les performances humaines peuvent effectivement être améliorées par l'IA, en particulier pour les personnes moins expérimentées, les cliniciens peuvent également être faussement rassurés par les décisions de l'IA. Un rapport distinct dans le domaine de la dermatologie, dans lequel les chercheurs ont délibérément modifié le résultat d'un modèle d'IA pour poser un faux diagnostic, a montré que même des cliniciens expérimentés peuvent être nettement moins performants dans ces scénarios [9].

L'amélioration des capacités humaines par l'IA n'a pas encore été évaluée de manière systématique en ophtalmologie, mais on pourrait envisager un scénario dans lequel l'interprétation de l'OCT maculaire par les ophtalmologistes pourrait être améliorée par l'inclusion d'un modèle d'IA pour la détection des caractéristiques de la maladie, conformément aux cartes de segmentation vues dans les travaux du Moorfields Eye Hospital et de DeepMind [10]. L'une des pistes potentielles pour l'IA en ophtalmologie est la personnalisation de la gestion de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

(DMLA) en OCT en utilisant la détection de biomarqueurs basée sur le *deep learning*. La reconnaissance de la valeur pronostique de distributions spécifiques du liquide intrarétinien par rapport au liquide sous-rétinien, qui ont des implications pronostiques différentes, peut être effectuée par des méthodes d'IA et peut permettre aux ophtalmologistes, par exemple, d'adapter les intervalles de traitement par injections intravitréennes à chaque patient [11].

On peut également considérer l'inverse de la question, savoir si l'IA remplacera les ophtalmologistes : l'IA ajoutera-t-elle de nouveaux rôles à l'ophtalmologiste ou à l'optométriste ? Beaucoup ont été surpris par les résultats du Google Brain 2018, dont l'objectif initial était d'extraire les facteurs de risque cardiovasculaire des photographies de la rétine [12]. Leur modèle de *deep learning* a prédit l'âge du patient à partir d'une seule photographie de la rétine avec une erreur absolue moyenne de 3,26 ans ! Compte tenu des associations connues entre la tortuosité vasculaire de la rétine et le calibre, ce résultat n'est peut-être pas très surprenant, mais le modèle a également été capable de classer le sexe biologique avec une précision remarquable (ASC de 0,97). Si les ophtalmologistes et les médecins non ophtalmologistes sont conscients du vieil adage selon lequel l'œil est une fenêtre sur l'âme, l'IA pourrait permettre d'illustrer cette interaction de manière plus puissante et plus quantitative.

À partir de 2020, des modèles de *deep learning* ont été rapportés pour la stratification du risque de maladie cardiovasculaire et la détection de divers troubles systémiques, allant de l'insuffisance rénale chronique à l'anémie [13, 14]. Cependant, l'interprétation de ces images peut être difficile en présence de comorbidités (RD et maladies cardiovasculaires) et de maladies non liées (détection de l'anémie chez les personnes atteintes de glaucome primaire à angle ouvert). Il est donc possible que l'IA débloque une nouvelle catégorie

potentielle de répartition des patients et d'indications diverses nécessitant une évaluation ophtalmique.

■ Conclusion

L'impact des technologies de l'IA dans le domaine de la santé se concrétise avec les résultats des premières études comparatives prospectives et l'obtention d'autorisations de mise sur le marché. L'efficacité des modèles dépendra de la tâche particulière et du scénario de déploiement probable, mais la détermination de la valeur de l'IA dans l'évaluation et la gestion des patients exige beaucoup plus que de simplement atteindre ou dépasser la précision diagnostique des humains.

De nombreux aspects n'ont pas été pris en compte ici : qu'en est-il du rôle de l'IA dans l'anamnèse ou la chirurgie ? L'IA pourra-t-elle un jour imiter les éléments humains cruciaux de l'interaction entre le patient et le médecin, tels que le développement de rapports et l'interaction ? Les ophtalmologistes devront-ils superviser les résultats de l'IA et quelles en seront les implications juridiques ? Bien que l'IA soit très prometteuse pour la démocratisation et l'amélioration de l'efficacité des soins de santé, de nombreuses questions restent encore sans réponse. Les ophtalmologistes ne seront pas remplacés par l'IA, mais il est probable que nos méthodes traditionnelles de prestations de soins seront transformées, non seulement par l'IA mais aussi par la maturation d'autres solutions numériques de santé, comme la télémédecine.

Traduit de l'anglais par le Dr Thomas Desmettre.

BIBLIOGRAPHIE

1. McKinsey Institute. Jobs lost, jobs gained: What the future of work will mean for jobs, skills, and wages. 2017. Disponible sur www.mckinsey.com/featured-insights/future-of-work/

I Le dossier – IA, télémédecine et avenir

- jobs-lost-jobs-gained-what-the-future-of-work-will-mean-for-jobs-skills-and-wages. Accédé le 25/11/2020.
- LIU X, CRUZ RIVERA S, MOHER D *et al.* Reporting guidelines for clinical trial reports for interventions involving artificial intelligence: the CONSORT-AI extension. *Nat Med*, 2020;26:1364-1374.
 - WOLF RM, CHANNA R, ABRAMOFF MD *et al.* Cost-effectiveness of autonomous point-of-care diabetic retinopathy screening for pediatric patients with diabetes. *JAMA Ophthalmol*, 2020;138:1063-1069.
 - ABRAMOFF MD, LAVIN PT, BIRCH M *et al.* Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *NPJ Digit Med*, 2018;1:39.
 - Digital Diagnosis: IDX-DR indication for use: dxs.ai/products/idx-dr/indications-for-use/
 - GULSHAN V, PENG L, CORAM M *et al.* Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA*, 2016;316:2402-2410.
 - BEEDE E, BAYLOR E, HERSCH F *et al.* A human-centered evaluation of a deep learning system deployed in clinics for the detection of diabetic retinopathy. Proceedings of the 2020 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems. Honolulu, HI, USA: Association for Computing Machinery, 2020:1-12.
 - XIE Y, NGUYEN QD, HAMZAH H *et al.* Artificial intelligence for teleophthalmology-based diabetic retinopathy screening in a national programme: an economic analysis modelling study. *Lancet Digit Health*, 2020;2:e240-e249.
 - TSCHANDL P, RINNER C, APALLA Z *et al.* Human-computer collaboration for skin cancer recognition. *Nat Med*, 2020;26:1229-1234.
 - DE FAUW J, LEDSAM JR, ROMERA-PAREDES B *et al.* Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nat Med*, 2018;24:1342-1350.
 - MORAES G, FU DJ, WILSON M *et al.* Quantitative analysis of OCT for neovascular age-related macular degeneration using deep learning. *Ophthalmology*, 2020 [online ahead of print].
 - POPLIN R, VARADARAJAN AV, BLUMER K *et al.* Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nat Biomed Eng*, 2018;2:158-164.
 - MITANI A, HUANG A, VENUGOPALAN S *et al.* Detection of anaemia from retinal fundus images via deep learning. *Nat Biomed Eng*, 2020;4:18-27.
 - SABANAYAGAM C, XU D, TING DSW *et al.* A deep learning algorithm to detect chronic kidney disease from retinal photographs in community-based populations. *Lancet Digit Health*, 2020;2:e295-e302.

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

PureVision Toric s'arrête, Ultra pour astigmatés prend le relais

Bausch + Lomb lance Ultra, une lentille de dernière génération pour les porteurs astigmatés.

Sa technologie MoistureSeal, barrière anti-déshydratation, octroie un confort constant de la pose au retrait. Ultra maintient ainsi sa mouillabilité en surface comme en son cœur à un niveau élevé (95 %), pendant 16 h de port. L'OpticAlign Design, composé d'un prisme et d'un péri-ballast, permet d'offrir aux porteurs une vision stable en toutes circonstances. Dans 95 % des cas, la rotation de la lentille est $\leq 5^\circ$.

Ultra pour astigmatés est disponible dans une gamme de paramètres étendue :

-9,00 à -6,00 D par 0,50 D ;
-6,00 à +6,00 D par 0,25 D.

Cylindres : -0,75/-1,25/-1,75/-2,25/-2,75 D. Axes : 10 à 180° par 10°.

Toute la gamme Ultra – Ultra pour astigmatés, Ultra pour presbytes et Ultra multifocale pour astigmatés – est disponible en boîte de 6 lentilles à la vente et en blisters unitaires à l'essai.

J.N.

D'après un communiqué de Bausch + Lomb

Le dossier – IA, télé-médecine et avenir

La télé-ophtalmologie

RÉSUMÉ : La télé-ophtalmologie se développe de jour en jour et prend une place de plus en plus importante dans les organisations actuelles et à venir. Les médecins se retrouvent pris entre plusieurs feux : la demande des patients pour des délais de rendez-vous toujours plus rapides, le développement de technologies de transmissions de données, la présence d'entreprises qui proposent une gamme de services étendus pour la mise en place de télé-soins, les pouvoirs publics qui favorisent l'émergence du télé-soin sans vraiment en donner les moyens aux acteurs locaux, et l'impératif de qualité du soin et la responsabilisation du soignant vis-à-vis de ses examens.

Il paraît important de faire un point sur les origines de la télé-médecine mais aussi sur les possibilités qui en découlent aujourd'hui. On constate un grand écart entre les possibilités théoriques de la télé-ophtalmologie et ses applications pratiques très encadrées par le législateur.

Que peut-on mettre en place à l'échelle individuelle ? Avec qui ? Comment faire ? Pour quelle rémunération ? Quelles sont les perspectives de développement des différents actes ? Voici autant de questions qui reviennent souvent lorsque l'on discute avec nos confrères et consœurs et qui sont abordées dans cet article.



A. PHILIPPONNET
Ophtalmologiste, FORCALQUIER.

Si la télé-ophtalmologie connaît ces dernières années – *a fortiori* ces derniers mois avec l'épidémie de COVID-19 – un engouement croissant, tant de la part des professionnels de santé que des pouvoirs publics et des patients, il paraît important de faire un point sur ses origines ainsi que la manière dont elle s'est développée en France et les perspectives qui s'offrent à nous quant à la mise en place de ces nouveaux outils.

Que signifie la télé-ophtalmologie ? On pourrait suggérer comme définition le fait de proposer une expertise médicale ophtalmologique pour un patient qui consulte à distance du médecin qui rend l'avis. Au fond, cela existe sans doute depuis l'avènement de la médecine, avec les conseils que peuvent donner des experts sur description d'un cas, les courriers adressés à son médecin ou à un confrère, plus récemment les appels téléphoniques de patients ou de praticiens, les envois de photos papier puis numériques, la structuration de demandes d'avis avec imagerie multimodale et

contextualisation clinique, les vidéo-conférences, et cela évoluera encore au fil des progrès des technologies de l'information et des communications [1].

Les progrès récents liés au développement d'internet et des modes d'examen, qui font la part belle à l'imagerie numérique, ont amélioré considérablement la précision des avis que l'on pouvait rendre et cela a été perçu comme un nouvel outil dans l'arsenal de l'offre de soin pour améliorer l'accessibilité au soin des patients ayant des difficultés à consulter des praticiens, par ailleurs trop peu nombreux et mal répartis sur le territoire [2, 3]. On verra par la suite que les modalités d'organisation de ces filières à distance pourraient tomber, en ce qui concerne l'ophtalmologie, dans les mêmes écueils que ceux de la filière dite classique.

En France, comme dans les autres pays du monde, une législation particulière a été créée pour encadrer ces pratiques qui, par leur nouveauté et leur nature dématérialisée, pouvaient ouvrir la

Le dossier – IA, télémédecine et avenir

voie à des abus ou des dérives difficilement contrôlables par les pouvoirs publics [4]. En effet, la création de consultations dématérialisées a ouvert la porte à de nombreuses entreprises ou start-up dont certaines auraient pu voir, dans cette modification de l'accès au soin, une certaine ouverture du marché médical jusque-là sous contrôle exclusif des médecins. N'avez-vous pas reçu des prospectus, des appels téléphoniques, des mails, provenant de sociétés diverses et variées qui nous permettraient de nous lancer dans le monde de la télémédecine, et ce dès la validation par la caisse primaire d'Assurance Maladie (CPAM) des premières prises en charge du dépistage de la rétinopathie diabétique [5-7] ?

Cet encadrement législatif aurait permis de limiter les dérives grâce à sa complexité et la très faible rémunération des actes. Il a en revanche largement freiné la mise en place de protocoles structurés et nécessaires par les médecins de terrain [8].

Actuellement en France, plusieurs cadres sont accessibles à une prise en charge par l'Assurance Maladie :

- la téléconsultation qui consiste en une vidéoconférence entre le patient et le praticien ;
- la télé-expertise qui permet à un praticien de solliciter sur pièce l'avis d'un confrère ou d'une consœur.

Des protocoles sont spécifiques à l'ophtalmologie :

- le protocole RNO (renouvellement optique) qui permet, sous couvert du respect d'un cahier des charges strict, un renouvellement de l'équipement optique à distance du médecin, les différents examens étant réalisés par un orthoptiste ;
- le dépistage à distance de la rétinopathie diabétique.

La téléconsultation [9]

Cotation TC: 28 € avec dépassements d'honoraires possibles. Dans le cas où

un médecin assiste le patient dans la téléconsultation, ce dernier peut également facturer une consultation selon les mêmes modalités (fig. 1).

La téléconsultation est un acte médical au cours duquel le médecin et le patient ont un entretien par vidéoconférence. Elle peut être réalisée en structure ou bien directement au domicile du patient via son propre terminal de vidéo relié à internet. Ce type de consultation, bien que peu adapté de prime abord à l'ophtalmologie, offre pourtant des souplesses d'organisation et de facturation que ne permettent pas les autres protocoles. Une clause rendant indispensable le fait de connaître le patient a toutefois été mise en place par la CPAM, c'est-à-dire d'avoir rencontré le patient lors d'une consultation traditionnelle dans les 12 mois précédant la téléconsultation. Cela bloque la mise en place de ce protocole dans la plupart des demandes de renouvellement de correction optique.

1. Au domicile ou avec l'appareil de visio du patient

La téléconsultation peut s'envisager au domicile des patients et avec leur propre caméra. Ces derniers ne disposant pas de

matériel spécifique, ce type de consultation ne peut s'adresser qu'à des problèmes très ciblés. Pour certains suivis, notamment les suites opératoires de chirurgie palpébrale (rendez-vous intermédiaires), la téléconsultation au domicile permettrait d'éviter un certain nombre de déplacements, et aux praticiens de recentrer leurs activités sur des consultations traditionnelles et de la chirurgie.

2. Dans des postes avancés

Ces postes, installés dans des zones sous-médicalisées, pourraient être équipés en matériel d'exploration ophtalmologique qui serait opéré par du personnel paramédical (IDE, orthoptiste, assistants médicaux). Cela nécessite également une transmission des éléments du dossier par une liaison sécurisée, puis la réalisation d'une vidéoconférence dans un second temps afin de maintenir le lien avec le patient et d'étoffer l'interrogatoire. Pour l'instant, aucune cotation spécifique ne serait possible pour l'ensemble des actes réalisés en l'absence d'un médecin sur place (mesure de l'acuité visuelle [AV], pachymétrie, OCT...).

La téléconsultation pourrait s'envisager selon plusieurs organisations :

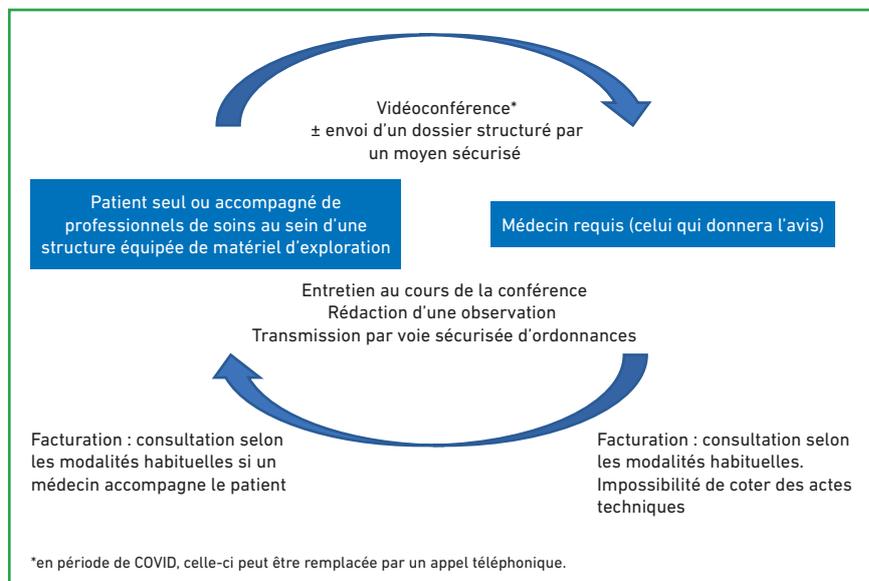


Fig. 1 : Téléconsultation.

– un site distant pour un médecin : le praticien pourrait alterner les consultations présentes et les téléconsultations afin de limiter les temps morts entre deux téléconsultations ;

– plusieurs sites pour un médecin : sur une plage uniquement dévolue à cette activité, le médecin enchaînerait les téléconsultations mais en alternant les lieux des sites distants.

3. Dans le cadre de l'urgence

De même que dans un poste avancé, la téléconsultation entre un service d'urgence dépourvu d'ophtalmologiste et un ophtalmologiste ne pourra s'envisager que si le centre est équipé d'un minimum de matériel afin que cette consultation soit pertinente et intéressante d'un point de vue médical. La téléconsultation aura pour avantage, par rapport à une télé-expertise, de pouvoir dialoguer directement avec le praticien à l'origine de la demande d'avis.

>>> Les avantages :

- plus de souplesses quant aux ressources humaines nécessaires pour effectuer les actes techniques ;
- meilleure rémunération et possibilité de dépassement d'honoraires ;
- possibilité de garder un lien avec le patient même à distance ;
- possibilité d'inspecter de manière dynamique des patients (versions, trophies, malpositions palpébrales, lésions cutanées...).

>>> **Les inconvénients :** l'organisation pour l'intégration de plages de téléconsultation est assez contraignante. Il faut optimiser les temps morts comme l'attente de connexion du patient, l'emboîsment du plateau technique local si la téléconsultation a du retard, gérer les aléas de connexion et de débit internet dans des zones où la désertification médicale va aussi de pair avec un vieillissement des infrastructures internet ou de faible couverture par des réseaux mobiles. Il faut pour cela penser entièrement le circuit patient et celui du praticien pour que ces deux s'articulent au mieux.

La réalisation technique est plus complexe qu'une lecture asynchrone de dossiers. Il y a idéalement la nécessité d'utiliser un canal sécurisé pour les flux vidéo et donc un abonnement supplémentaire à souscrire.

Le paiement est également plus technique :

- pour les consultations réalisées dans des postes avancés, il nécessite la mise en place d'une deuxième carte CPS si l'on souhaite faire bénéficier les patients des facilités liées à la carte Vitale ;
- pour les consultations chez le patient, il faut passer par une plateforme web de paiement et effectuer un prépaiement au cas où le patient ne règle pas sa consultation à l'issue de la vidéoconférence. Le plus simple est donc de passer par un prestataire qui gère l'interface visio et paiement, mais cela nécessite alors un abonnement spécifique. Il est également plus compliqué d'intégrer les éléments de la téléconsultation à son propre logiciel de consultation.

■ La télé-expertise [10]

Cotation TE1 (5 € pour le médecin requérant et 12 € pour le médecin requis) et TE2 (10 € pour le médecin requérant et 20 € pour le médecin requis). Il existe une limite de 2 actes par an par patient

pour le médecin requis et un plafond de rémunération de 500 € par an pour le médecin requérant (**fig. 2**).

Elle obéit à un cahier des charges, les seuls patients concernés sont :

- les patients en affection longue durée (ALD) ;
- les patients atteints de maladies rares telles que définies par la réglementation ;
- les patients résidant en zones dites "sous-denses" telles que définies à l'article 1434-4 du Code de la santé publique et dans lesquelles s'appliquent les aides démographiques conventionnelles ;
- les patients résidant en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) ou en structures médico-sociales ;
- les patients détenus.

Ces télé-expertises ont lieu entre deux médecins pour l'instant, mais la liste des professionnels de santé pouvant y recourir devrait se compléter prochainement.

Le médecin requérant est celui qui demande l'avis et le requis celui qui le donne. Une rémunération est prévue pour chacune des deux parties en fonction de la complexité de la demande. Le tarif ne peut pas être dépassé et aucun acte complémentaire ne peut être coté.

Comment utiliser une télé-expertise ?

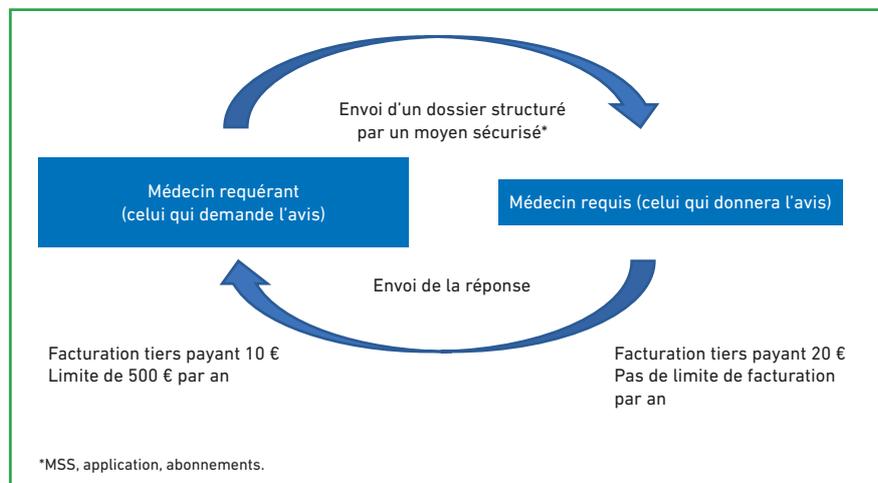


Fig. 2 : Télé-expertise de niveau 2.

Le dossier – IA, télémedecine et avenir

1. Pour les ophtalmologistes généralistes

Cet accord permet à un ophtalmologiste de devenir référent auprès des médecins généralistes de son secteur pour les pathologies ophtalmologiques. Les médecins peuvent par exemple demander qui doit être adressé, dans quels délais ou avoir des questions sur les prises en charge ou les diagnostics... Cela vient encadrer l'activité que nous pouvons avoir en donnant des avis téléphoniques ou *via* des mails.

Dans les déserts médicaux, il est alors théoriquement possible d'équiper un cabinet de médecin généraliste en matériel ophtalmologique et d'embaucher un assistant médical pour pratiquer les examens grâce à la rémunération du requérant. La réalité est autre, puisque le plafond de rémunération du médecin requérant de 500 € par an empêche tout investissement.

Dans le cas où un système de télé-expertise ophtalmologique peut se faire dans un cabinet de médecin généraliste (arbitrage local de la CPAM, dotation de l'agence régionale de santé [ARS]...) ou une maison médicale, l'assistant médical sera ou non orthoptiste. Sachant que dans les déserts médicaux plus qu'ailleurs, le recrutement d'un orthoptiste est un calvaire, cela peut simplifier la mise en place de ce type de partenariat. L'analyse du dossier peut se faire *via* son propre logiciel de consultation.

Pour la facturation, du fait que cette activité ne peut pas avoir de dépassement d'honoraire et qu'elle peut s'exercer en tiers payant intégral, il suffit de connaître le numéro de sécurité sociale pour éditer une fiche de soin électronique en mode dégradé.

2. Pour les ophtalmologistes surspécialisés

Dans ces cas, la télé-expertise a souvent lieu entre un ophtalmologiste généraliste ou non spécialiste du domaine et

un ophtalmologiste expert. Cela permet une meilleure prise en charge pour le patient, une formation continue pour le praticien requérant et une rémunération pour l'expert. L'encadrement de ces demandes et leur rémunération permet de mieux structurer la dépose d'un avis, en permettant le développement d'outils spécifiques à cette activité.

>>> Les avantages :

- souplesse de mise en place entre deux médecins ;
- rétribution prévue du médecin requérant et du médecin requis.

>>> Les inconvénients :

- pour le requérant : le temps de dépose de l'avis. En effet, plus la demande doit être structurée, plus cela devient fastidieux de rédiger un avis. Toutefois, ce n'est qu'avec une demande de qualité que l'on peut obtenir une réponse qualitative également. Les logiciels et applications de télé-expertise doivent impérativement faciliter la rédaction des avis par une interface la plus simple possible pour l'utilisateur ;
- pour le requis : le temps est souvent avancé comme principal frein, ainsi que la faible rémunération par rapport à une consultation classique. C'est également la raison pour laquelle l'interface doit

être la plus didactique possible pour faciliter la rédaction du compte rendu. Il est également délicat de se prononcer sur une conduite à tenir à distance. C'est pour cela que les demandes doivent être les plus précises possible et comporter des éléments paracliniques de qualité.

Le protocole RNO [11]

C'est une adaptation de la télé-expertise. Il est coté 28 €, avec une rétribution de 60 % pour l'orthoptiste et 40 % pour l'ophtalmologiste lorsque l'orthoptiste est libéral (*fig. 3*).

Ce protocole consiste en une prescription de lunettes sans la présence de l'ophtalmologiste. L'orthoptiste réalise la mesure de l'AV, de la pression intraoculaire (PIO) à air et les rétinophotographies, puis les transmet à l'ophtalmologiste par une connexion sécurisée internet. Il est important de préciser qu'aucune autre profession paramédicale n'a le droit d'effectuer ces mesures et ces actes dans ce cadre. Leur réalisation par un IDE par exemple ne permet aucune prise en charge par l'Assurance Maladie. L'ophtalmologiste interprète ensuite le dossier et valide ou non la prescription de l'équipement optique.

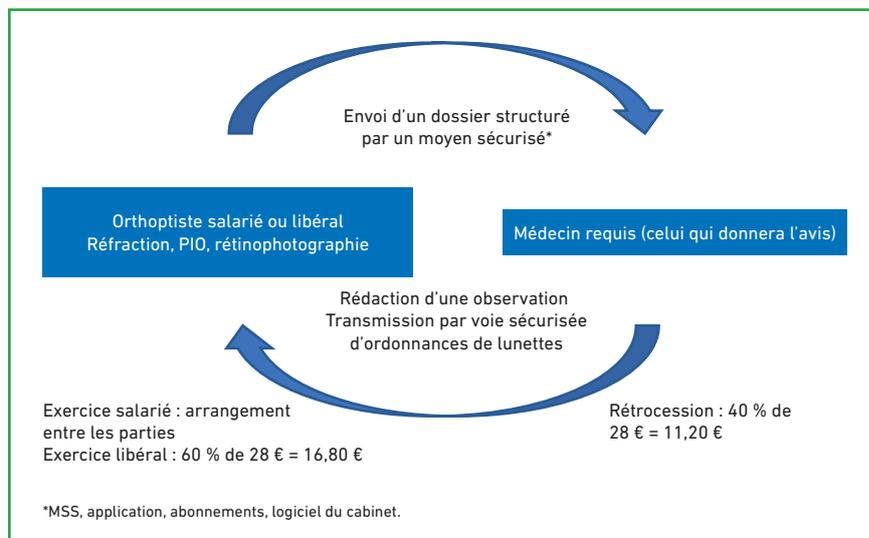


Fig. 3: RNO.

Si aucun dépassement d'honoraire n'est possible, il n'y a aucune limite concernant le nombre d'actes par praticien. Les conditions d'accès au protocole sont en revanche bornées pour les patients : leur âge doit être compris entre 6 ans et 50 ans, aucune pathologie ophtalmologique préexistante ne doit être connue et sont également exclues les situations relevant ostensiblement des urgences.

Ce protocole a permis la structuration d'une offre de renouvellement de prescription de correction optique en parallèle de l'activité classique du cabinet. L'organisation classique au sein d'un cabinet est de proposer ces plages de RNO lorsque l'ophtalmologiste n'est pas sur place : en déplacement, au bloc opératoire, en séance d'IVT... L'interprétation est faite alors soit au retour au cabinet, soit à distance sur un ordinateur portable ou à domicile. Cela est rendu possible par le fait que les interprétations sont généralement très courtes, puisqu'il s'agit de déterminer si l'examen est normal pour valider la délivrance d'ordonnance ou bien si un élément doit être recontrôlé lors d'une consultation classique plus approfondie.

Le deuxième niveau d'organisation consiste à créer un centre ophtalmologique uniquement dédié à cette activité. La prescription de correction optique (comme motif de consultation) est alors délocalisée du cabinet vers cette nouvelle entité. Certains cabinets ont également ouvert un ou plusieurs de ces centres afin d'offrir un dépistage ophtalmologique dans des zones sous-médicalisées.

La constitution de ce protocole a également permis un troisième niveau d'organisation dans lequel la mise en place des cabinets constitue le point de départ de l'activité et où un ophtalmologiste interprète vient compléter l'équipe. C'est sur cette organisation que reposent certains projets entrepreneuriaux basés sur le RNO. Si l'ophtalmologiste interprète peut être éloigné du centre d'examen,

le conseil de l'Ordre, pour autoriser la mise en place de ces centres, demande à ce qu'un ophtalmologiste partenaire et désigné puisse être le correspondant en cas d'urgence ou d'anomalie médicale dépistée lors du protocole.

Le dépistage à distance de la rétinopathie diabétique [12]

Coté AMY 6,1 à 15,86 € pour l'orthoptiste et BGQP 140 à 12 € pour les ophtalmologistes (fig. 4).

Il s'adresse aux patients de moins de 70 ans sans rétinopathie diabétique connue et a pour but d'améliorer le dépistage et la prise en charge des complications ophtalmologiques et vasculaires liées au diabète [13, 14]. Ce protocole se veut suffisamment souple pour pouvoir rendre accessible les soins de la filière visuelle même dans des zones médicalement sous-dotées. Malheureusement, il est conditionné par le diplôme d'orthoptie que doit détenir la personne qui réalise la rétinophotographie.

Ce protocole s'est heurté aux faibles niveaux de rémunération de l'acte et au volume nécessaire pour rentabiliser l'investissement en temps et en matériel. Toutefois, malgré ces freins, de nom-

breuses start-up ont fleuri après l'avènement de cette première cotation officielle liée à un exercice à distance, démontrant l'engouement et l'impatience des investisseurs pour développer ce marché de la médecine à distance.

Ce protocole s'est bien adapté à des problématiques hospitalières où la réalisation des clichés pouvait être déléguée à des IDE, le financement de l'activité étant alors englobé dans le GHS de l'hospitalisation ou de l'hôpital de jour (HDJ).

Comment l'AMY 8,5 est entré dans la partie ?

Depuis 2018, il est possible pour les orthoptistes de coter un AMY 8,5 [15] correspondant à la mesure de l'acuité visuelle et coté 22,1 € par la Sécurité sociale. Cela a eu deux effets principaux : il devient alors possible de pratiquer des protocoles sur le même registre que le RNO mais en s'affranchissant des obligations qui lui sont liées (âge, délais de consultation ophtalmologique et absence de pathologie préexistence essentiellement). Un complément d'honoraire peut être demandé au patient sous forme de hors nomenclature (HN) afin de rattraper la cotation du RNO ou de la dépasser en fonction des pratiques (fig. 5).

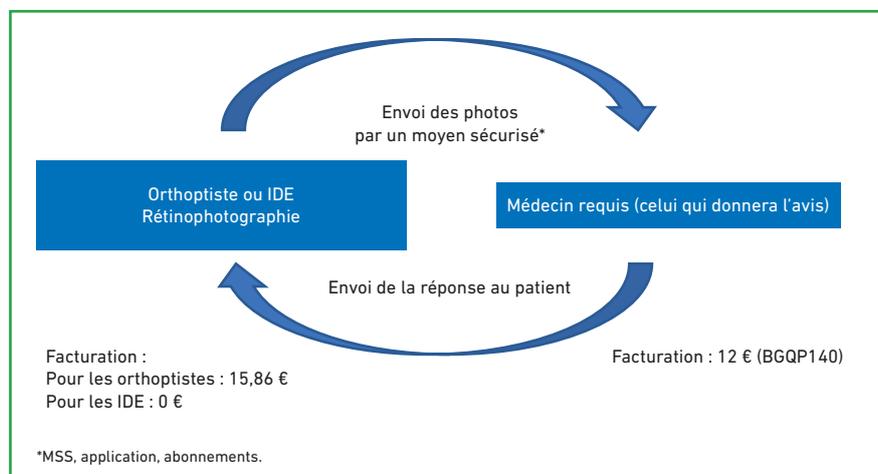


Fig. 4 : Dépistage de la rétinopathie diabétique.

Le dossier – IA, télémédecine et avenir

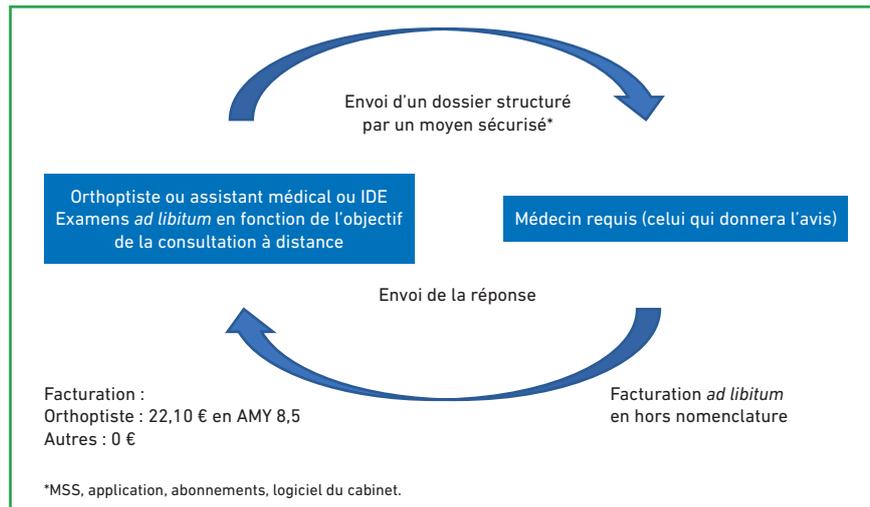


Fig. 5 : Utilisation du hors nomenclature.

Les orthoptistes deviennent ainsi une des pierres angulaires de la téléophtalmologie. En effet, dans les protocoles les plus couramment utilisés (RNO et dépistage de la rétinopathie diabétique), leur présence est obligatoire pour sursoir aux conditions de prise en charge de la CPAM et l'AMY 8,5 les rend également indispensables en cas de HN pour permettre une prise en charge partielle pour les patients.

Conclusion

L'activité de télé-ophtalmologie est en pleine expansion, portée par une demande des patients, des pouvoirs publics, des médecins, et permise par une formidable avancée des sciences des communications et de l'imagerie. La crise sanitaire de la COVID-19 a donné un coup d'accélérateur aux réflexions et aux mises en place d'organisations limitant les contacts entre les individus.

C'est un pan entier de notre activité qu'il faut développer, organiser, inclure dans nos pratiques. On l'a vu, les difficultés de mises en place résident principalement dans la législation et les autorisations d'exercice. Ces garde-fous sont-ils nécessaires pour endiguer le développement d'entreprises commerciales ou

bien sont-ils trop freinateurs et vont-ils être contournés avec un résultat pire que celui obtenu sans législation ? Seul l'avenir nous le dira...

Toutefois, on constate aujourd'hui que le développement de la télémédecine est, malgré les volontés affichées, extrêmement réduit par rapport à ce qu'il pourrait être. Les freins et les écueils sont encore trop importants pour que l'activité puisse décoller :

- faibles conditions de rémunération des protocoles ;
- règles de facturation encadrant les activités bloquantes vis-à-vis des utilisations ;
- nécessité de réaliser les actes par des orthoptistes dont le nombre ne permet pas un maillage territorial en adéquation avec les zones de pertinence de déploiement ;
- temps nécessaire pour mettre en place ces protocoles de la part des médecins porteurs de projet.

Une prise de conscience collective vis-à-vis de ces nouveaux modes d'exercice est donc indispensable, pour que nous soyons les moteurs de la construction d'un monde ophtalmologique numérique de qualité, qui nous ressemble et dans lequel nous aurons plaisir à travailler et à soigner nos patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. CIPOLAT C, GEIGES M. The history of telemedicine. *Curr Probl Dermatol*, 2003; 32:6-11.
2. GHEMAME M, BON V, REILHAC A *et al.* [Telemedicine monitoring for AMD patients]. *J Fr Ophtalmol*, 2020 [online ahead of print].
3. SREELATHA OK, RAMESH SV. Teleophthalmology: improving patient outcomes? *Clin Ophthalmol*, 2013;10: 285-295.
4. Code de la santé publique. Art. R. 6316-1 à R. 6316-10 relatifs à la télémédecine.
5. www.acetiam.eu/fr/acetiam-solutions/telemedecine/tele-ophtalmologie/
6. www.teleophtalmo.com
7. e-ophtalmo. Télédépistage de la RD. e-ophtalmo.com
8. HAS. Les protocoles de coopération article 51. Bilan du dispositif. Évaluation 2014. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-01/rapport_d-activite_article_51_2014_post-college_vf.pdf
9. CPAM. La téléconsultation. www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/telemedecine/teleconsultation/teleconsultation
10. CPAM. La télé expertise. www.ameli.fr/alpes-de-haute-provence/medecin/exercice-liberal/telemedecine/teleexpertise
11. JORF 24 juillet 2018. RNO. www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=FWu5Pa4lqPeKFjyGQKZkS-5JY5q0hBbKeRuS6MGrdKkw
12. CPAM. Dépistage de la rétinopathie diabétique. www.ameli.fr/alpes-de-haute-provence/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/soin-depistage-retinopathie-diabetique/soin-depistage-retinopathie-diabetique
13. ERGINAY A, CHABOUIS A, VIENS-BITKER C *et al.* OPHDIAT: quality-assurance programme plan and performance of the network. *Diabetes Metab*, 2008;34:235-242.
14. SCHULZE-DÖBOLD C, ERGINAY A, ROBERT N *et al.* Ophdiat(@): five-year experience of a telemedical screening programme for diabetic retinopathy in Paris and the surrounding area. *Diabetes Metab*, 2012;38:450-457.
15. SNAO. Nomenclature générale des actes d'orthoptie. www.orthoptie.net/pro/ngap.htm

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

Le dossier – IA, télé-médecine et avenir

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Opticiens et IA : quels rôles peut-on envisager ?

- Actuellement, l'opticien est vendeur de lunettes et conseiller, il lui est difficile de réaliser des contrôles de la vue à sa guise en raison des contraintes de son emploi du temps et des aménagements nécessaires.
- En ophtalmologie, l'IA permet une autonomisation de l'analyse d'image et de la réfraction guidée.
- La mise en place de tels appareillages chez l'opticien réduirait drastiquement les délais d'attente en ophtalmologie et améliorerait le parcours de soins des patients, sans nuire à l'activité de l'ophtalmologiste.
- Il convient néanmoins de s'interroger dès à présent sur la responsabilité de l'opticien en cas d'erreur de lecture de la machine ou encore sur les dérives que pourraient causer de tels aménagements.

Évaluation des phénomènes exsudatifs rétinien : que faut-il attendre de l'IA ?

- L'interprétation de l'OCT est facilitée par des modules de segmentation rétinienne déjà utilisés.
- La mise au point d'algorithmes de détection automatisée du liquide intra- et/ou sous-rétinien devrait encore améliorer la prise en charge de nos patients et pourrait permettre leur suivi à domicile.
- D'autres algorithmes ont montré leur efficacité pour la quantification du liquide intra- et/ou sous-rétinien et une distinction de ces différents types de liquides.

L'intelligence artificielle va-t-elle remplacer les ophtalmologistes ?

- Les progrès récents signalés dans le domaine de l'IA médicale concernent généralement le sous-domaine du *deep learning*, une technique de modélisation des données basée sur les réseaux neuronaux biologiques.
- L'IA a pu atteindre des performances de niveau humain dans la précision diagnostique par la classification des images de nombreuses affections ophtalmiques courantes, telles que la rétinopathie diabétique et la DMLA.
- La plupart des études d'IA médicale impliquent l'utilisation de données rétrospectives collectées de manière routinière. Il existe peu de recherches prospectives, mais celles-ci commencent à apparaître.
- Le premier modèle d'apprentissage approfondi à recevoir l'autorisation de commercialisation de la FDA aux États-Unis a été le dispositif IDx-DR pour la classification de la rétinopathie diabétique. Après son autorisation de mise sur le marché en 2018, il a été intégré aux recommandations de l'*American Diabetes Association* pour le dépistage de la rétinopathie diabétique en 2020.
- Les défis liés à la mise en œuvre de l'IA font que son rôle en ophtalmologie est actuellement limité à des paramètres ciblés, tels que la détection de la rétinopathie diabétique dans une population très spécifique.

La télé-ophtalmologie

- La télé-ophtalmologie se développe de plus en plus.
- Plusieurs modes d'activité existent : la téléconsultation avec vidéoconférence et la télé-expertise avec analyse du dossier désynchronisée de la réalisation des examens, avec deux exceptions pour des protocoles spécifiques de l'ophtalmologie.
- Le cadre juridique et organisationnel proposé par les pouvoirs publics est très perfectible et ne prend pas en compte les spécificités locales en termes d'activité ou de recrutement de personnel.
- Il est très important que les ophtalmologistes de terrain soient acteurs de ce développement et se coordonnent pour voir naître des solutions qui répondent vraiment aux problématiques médicales territoriales et dans un souci de qualité du soin.

Complément alimentaire à visée oculaire

NOUVEAU

PRESERVISION³ Femme

**Attention
FRAGILE**

Catherine, 65 ans
Carencée en vitamine D,
a son œil qui vieillit

*Gardez un œil
sur elle*



BAUSCH+LOMB

Les vitamines C, E et le Zinc aident à protéger les cellules contre le stress oxydatif.
Le Zinc contribue au maintien d'une fonction visuelle normale.
La vitamine D contribue au maintien d'une ossature normale, à une absorption
et à une utilisation normale du calcium et du phosphore.

Vitamine D : **20 µg**
Vision & Ossature

À utiliser en complément
d'une alimentation normale

Interview

Vitamine D, rétine et métabolisme phosphocalcique : regards croisés



P. FARDELLONE
Service de Rhumatologie,
CHU AMIENS.



T. DESMETTRE
Centre de Rétine Médicale,
MARQUETTE-LEZ-LILLE.

RÉSUMÉ : Le rôle de la vitamine D pour le maintien de l'homéostasie du calcium et du phosphore est établi de longue date. Une carence en vitamine D entraîne le rachitisme chez les enfants, l'ostéomalacie chez les adultes et une carence à long terme contribue à l'ostéoporose. Plus récemment, la carence en vitamine D a été associée à d'autres maladies chroniques, notamment les maladies cardiovasculaires, les maladies auto-immunes, des cancers et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). En effet, les données d'études expérimentales et observationnelles récentes suggèrent qu'un déficit même relatif en vitamine D pourrait être un facteur de risque de développer une DMLA. Des recommandations internationales ont été établies, portant sur la supplémentation en vitamine D, les dosages et la surveillance chez les personnes souffrant ou risquant de souffrir de ces maladies. Néanmoins, des données d'essais randomisés sont encore nécessaires pour déterminer si une supplémentation en vitamine D à long terme a un impact favorable sur le développement ou l'évolution clinique de ces maladies non squelettiques.

Dans cet article réalisé sous forme d'interview, nous avons recueilli les propos de deux experts, l'un en rhumatologie dans le domaine du métabolisme phosphocalcique (Pr Patrice Fardellone), l'autre en ophtalmologie sur les maladies de la rétine (Dr Thomas Desmettre). Le but de cet article est d'apporter des regards complémentaires sur le rôle de la vitamine D chez les patients âgés présentant une DMLA et une ostéoporose.

Réalités Ophtalmologiques : En France, quelle est la situation de la population vis-à-vis de la vitamine D ?

P. Fardellone : L'insuffisance en vitamine D touche environ un milliard d'individus dans le monde, tous pays et toutes tranches d'âge confondus. Cette "pandémie" est favorisée par les pathologies, les styles de vie et les facteurs environnementaux qui réduisent l'exposition solaire et donc la synthèse de

vitamine D par la peau sous l'effet des rayons UVB.

En France, l'insuffisance en vitamine D, qui se définit par des valeurs de 25(OH)D – forme de réserve de la vitamine D – inférieures à 20 ng/mL (50 nmol/L), se rencontre chez 40 à 50 % des individus. On observe cependant des valeurs inférieures à 30 ng/mL (75 nmol/L) chez 80 % de la population générale [1]. Chez les sujets âgés, l'insuffisance en vitamine D

Interview

est très commune, notamment chez les sujets institutionnalisés où elle peut être de l'ordre de 70 à 100 % [2]. Les principaux déterminants de cette insuffisance en vitamine D associent une résidence dans le Nord de la France (OR = 1,91), un prélèvement sanguin réalisé entre janvier et mars (OR = 7,74), un IMC \geq 24 kg/m² (OR = 1,81) et un âge \geq 60 ans [1].

RO : Quelle est actuellement la place des dosages de la vitamine D ?

P. Fardellone : La concentration sérique de 25(OH)D est le paramètre permettant d'évaluer le statut en vitamine D d'un individu ou d'une population (fig. 1). Ces dernières années, le nombre de dosages de la 25(OH)D a littéralement explosé, conduisant à son déremboursement par la Sécurité sociale sauf dans quelques indications : chutes chez la personne âgée, insuffisance rénale, suivi de chirurgie bariatrique, ostéomalacie et traitements de l'ostéoporose.

Une carence en vitamine D est définie par des concentrations de 25(OH)D

< 12 ng/mL (soit 30 nmol/L) et cela quel que soit le statut de la population, malade ou en bonne santé. Dans la population générale, le statut vitaminique D optimal se situe entre 20 et 60 ng/mL de 25(OH)D (soit 50 à 150 nmol/L) [3] alors que, chez les patients souffrant de maladies chroniques, *a fortiori* quand il s'agit d'ostéoporose, d'insuffisance rénale chronique, de malabsorption ou de fort risque de chute pour les plus âgés, le statut vitaminique D optimal est plus élevé, compris entre 30 et 60 ng/mL de 25(OH)D (soit 75 à 150 nmol/L).

D'un point de vue pratique, dans la population générale, il n'est pas nécessaire de doser la 25(OH)D chez les sujets exposés à une carence en vitamine D (sujets âgés, à la peau foncée, vêtements couvrants, femmes enceintes...), d'autant plus que ce dosage, peu coûteux au demeurant, ne sera pas remboursé. En effet, il a été montré qu'une supplémentation selon les recommandations [4] (habituellement 50 000 UI par mois) suffit pour que la grande majorité de la population atteigne ou dépasse les 20 ng/mL

de 25(OH)D, valeurs qui sont adaptées à cette population.

Chez des patients souffrant d'une maladie liée de près ou de loin à un manque de vitamine D, il faut pratiquer un dosage de la 25(OH)D et adapter secondairement la supplémentation au résultat de ce dosage, avec souvent une phase de recharge suivie d'un traitement d'entretien puis d'un dosage de contrôle 3 à 6 mois plus tard pour s'assurer que la cible de 30 ng/mL a été atteinte.

RO : Un lien entre vitamine D et DMLA est-il établi ?

T. Desmettre : La relation entre le risque de développer une DMLA et les apports alimentaires en vitamine D a été évaluée par plusieurs études montrant, le plus souvent, une relation inverse entre les apports alimentaires en vitamine D et le risque de présenter une DMLA ou le risque d'évolution de la maladie [5-7]. De même, une étude a montré que les apports alimentaires bas en vitamine D avec des apports bas en oméga-3, vitamine E, zinc, vitamine C et β -carotène étaient associés de façon significative avec le risque de présenter une forme néovasculaire de la DMLA [8].

Pendant, nos apports en vitamine D sont surtout représentés par la synthèse cutanée par les kératinocytes lors de l'exposition au soleil et il est encore plus intéressant d'évaluer le lien entre la DMLA et les taux plasmatiques de vitamine D. Une méta-analyse reprenant les résultats de 11 études observationnelles a montré que des taux bas de 25(OH)D (< 50 nmol/L [20 ng/mL]) étaient associés avec le risque de présenter une forme évoluée de DMLA [9]. Une autre revue comportant des critères d'analyse différents n'a pas retrouvé cette association inverse entre les taux plasmatiques de vitamine D et le risque de DMLA [10], mais il est difficile de comparer des études réalisées sur des populations différentes avec des critères diagnostiques variés. Récemment, une étude prospective dans laquelle le statut

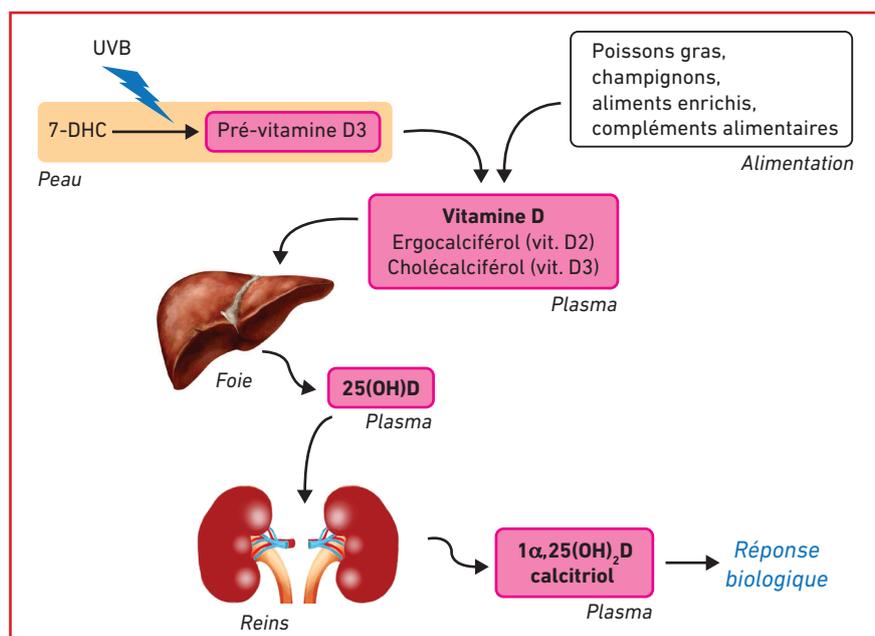


Fig. 1 : Métabolisme de la vitamine D. La vitamine D est synthétisée par les kératinocytes exposés aux UVB ou apportée par l'alimentation. En raison de son caractère liposoluble, une partie de la vitamine D peut être stockée au niveau des tissus adipeux. La 25(OH) vitamine D est excrétée par le foie. Au niveau du rein, une hydroxylation supplémentaire permet d'obtenir la forme active (1 α ,25(OH)₂D).

en vitamine D était mesuré avant l'occurrence de la DMLA a également mis en évidence un moindre risque de développer une DMLA pour les concentrations plasmatiques élevées de vitamine D (> 70 nmol/L ou 28 ng/mL) [11].

Ces études observationnelles ont incité à examiner les mécanismes selon lesquels la vitamine D pourrait avoir un intérêt pour prévenir la DMLA ou tout au moins prévenir son aggravation. L'éventualité d'un rôle protecteur de la vitamine D pour la DMLA est d'abord supportée par la présence du récepteur à la vitamine D (VDR) au niveau de l'épithélium pigmentaire (EP), de la choroïde et de la neurorétine, en particulier au niveau des segments externes des photorécepteurs [12]. L'EP dégrade et recycle le matériel des disques des segments externes des photorécepteurs. Ce processus génère des espèces oxygénées réactives (EOR) qui sont détoxiquées par des antioxydants tissulaires ou circulants. Avec la sénescence de l'EP, l'efficacité de ces processus de dégradation, de recyclage et de détoxication diminue. Les EOR provoquent alors des lésions cellulaires qui constituent progressivement un état de stress oxydatif graduellement amplifié au cours de la vie. Il semble que la vitamine D ait un effet protecteur contre le stress oxydatif en modulant l'activité des enzymes antioxydantes (catalase, superoxyde dismutase, glutathion peroxydase) [13].

Par ailleurs, les cellules de l'EP sénescents expriment de la protéine β -amyloïde retrouvée dans les drusen. Ce composé est un activateur du complément à l'origine d'une majoration de l'inflammation. La vitamine D favorise la dégradation de cette protéine β -amyloïde [14]. Une autre voie de majoration des phénomènes inflammatoires repose sur l'activation chronique des macrophages. La vitamine D agit aussi à ce niveau en réduisant la proportion des macrophages activés, en inhibant les cytokines de l'inflammation et en réduisant le recrutement et l'activation des cellules immunitaires [15].

Enfin, à l'état physiologique, l'EP exprime des cytokines qui régulent l'homéostasie vasculaire de la choriocapillaire et de la choroïde. Sur le terrain de la sénescence, l'inflammation locale, le stress oxydatif et les conditions d'hypoxie déclenchent une série de dysfonctionnements de l'EP qui aboutissent à un déséquilibre des facteurs pro- et anti-angiogènes. La principale résultante de ces dysfonctionnements est un excès de VEGF, qui est un élément déclencheur des formes néovasculaires de la DMLA. La vitamine D inhibe l'angiogenèse à plusieurs niveaux. Elle inhibe en particulier la transcription des HIF (*hypoxia inducible factors*). Ces dimères stimulent les processus d'angiogenèse en majorant la production du VEGF (*vascular endothelial growth factor*). La vitamine D inhibe également la production de la metalloprotéase MMP-9 qui est libérée par les cellules inflammatoires.

Pour résumer, on peut donc considérer que les études d'observation montrent un effet favorable des apports en vitamine D, comme des taux plasmatiques élevés en vitamine D pour prévenir la DMLA, et que ces hypothèses sont soutenues par des mécanismes pathogéniques sur la composante inflammatoire de la maladie, comme sur sa composante angiogénique. Cependant, seules des études interventionnelles permettraient d'établir un lien de causalité entre les taux bas de vitamine D et le risque de DMLA.

RO : Comment une insuffisance en vitamine D se traduit-elle au niveau osseux ?

P. Fardellone : Le rôle principal de la vitamine D ou plutôt celui de son métabolite actif, la $1\alpha 25(\text{OH})_2$ vitamine D (calcitriol), est de participer à la régulation des métabolismes phosphocalcique et osseux en agissant directement sur le génome des cellules effectrices, après fixation sur un récepteur spécifique intracellulaire (VDR) comme toutes les hormones stéroïdiennes.

Le calcitriol augmente l'absorption digestive active du calcium et du phosphore au niveau de l'intestin proximal, et permet de calcifier l'os ostéoïde nouvellement formé par l'ostéoblaste lors de la croissance ou du remodelage osseux. Le calcitriol stimule en outre l'expression du *fibroblast growth factor 23* (FGF23), régule la réabsorption du calcium au niveau du tubule rénal distal en synergie avec la parathormone (PTH) et freine la sécrétion de PTH. Une carence prolongée en vitamine D entraînera une balance calcique négative puis une réaction hyperparathyroïdienne secondaire associée à une résorption osseuse accrue, appauvrissant à terme le squelette et favorisant l'ostéoporose et ses fractures survenant pour un traumatisme minime.

Lorsque la carence en vitamine D est profonde, elle sera responsable du rachitisme chez l'enfant et de l'ostéomalacie chez l'adulte, maladie rare du squelette dont l'os est en quantité normale mais mal minéralisé. Elle se complique de douleurs osseuses et de fractures dites en "bois vert" des os longs (stries de Looser-Milkman) et de fractures vertébrales en "vertèbre de poisson".

RO : Peut-on parler d'un cercle vicieux comportant une déficience visuelle et des apports bas en vitamine D ?

T. Desmettre : Les études analysant les taux de vitamine D chez des patients dont le diagnostic de DMLA est établi peuvent comporter ce qu'on appelle un "biais de causalité inverse". Ces patients ont en effet un déficit visuel qui peut expliquer une diminution des apports alimentaires en vitamine D. Le déficit visuel favorise aussi la sédentarité, la diminution de l'exposition au soleil et donc la synthèse de vitamine D. Les taux bas de vitamine D observés chez ces patients peuvent donc tout aussi bien être une cause qu'une conséquence de la maladie.

Le premier aspect des choses concerne les apports en micronutriments chez les patients ayant un handicap visuel. Une

Interview

POINTS FORTS

- Les déficits en vitamine D sont le plus souvent liés à une exposition insuffisante au soleil et, chez le sujet âgé, les besoins en vitamine D augmentent en raison d'une moindre capacité de synthèse cutanée.
- En France, 40 à 50 % des individus ont une insuffisance en vitamine D (valeurs de 25(OH)D inférieures à 12 ng/mL), mais des valeurs inférieures à 30 ng/mL (75 nmol/L) sont observées chez 80 % de la population générale.
- On considère actuellement qu'il n'y a pas d'association entre le risque de DMLA et l'exposition au soleil. Tout risque hypothétique et non prouvé de l'exposition à la lumière serait contrebalancé par une amélioration du statut en vitamine D.
- La majorité des études d'observation montrent un effet favorable des apports comme des taux plasmatiques élevés en vitamine D pour prévenir la DMLA. Cet effet favorable est soutenu par des mécanismes pathogéniques. Seules des études interventionnelles permettraient d'établir un lien de causalité entre les taux bas de vitamine D et le risque de DMLA.
- Dans la population générale, chez les sujets exposés à une carence en vitamine D, il n'est pas nécessaire de doser la 25(OH)D avant de débuter une supplémentation. Chez des patients souffrant d'une maladie associée plus ou moins directement à un manque de vitamine D, on peut doser la 25(OH)D et adapter la supplémentation au résultat de ce dosage.
- Un lien de causalité entre une supplémentation en vitamine D et la diminution du risque d'une maladie ou de ses conséquences a été établi chez les sujets âgés et carencés pour les fractures périphériques, les chutes, les infections respiratoires et la mortalité globale par cancers.
- Chez les autres patients, l'effet bénéfique de la vitamine D dans les maladies extra-osseuses est probable car de nombreuses cellules peuvent exprimer le récepteur de la vitamine D.

étude réalisée en 2014 montrait que la plupart des patients atteints de DMLA exsudative ont des apports insuffisants en nutriments antioxydants (moins de deux tiers des apports nutritionnels recommandés) et que plus de 60 % de ces patients présentaient une carence grave (< 1/3 des apports nutritionnels recommandés [ANR]) en lutéine et en zéaxanthine [16]. Dans une étude réalisée au Royaume-Uni, basée sur des entretiens téléphoniques avec 200 participants, des auteurs montraient une diminution des apports en micronutriments chez les

patients atteints de DMLA en raison du handicap visuel plus ou moins important, même si les patients étaient informés de l'intérêt de la consommation de ces micronutriments. Par exemple, les participants capables de cuisiner un repas chaud consommaient beaucoup plus de lutéine et de zéaxanthine que ceux qui ne l'étaient pas. La plupart des participants ne consommaient pas les apports nutritionnels recommandés en fibres, calcium, vitamine D et E, et l'apport calorifique était également inférieur aux recommandations pour leur groupe d'âge [17].

L'autre aspect concerne l'exposition solaire. Les conseils de santé publique sont souvent concentrés sur l'évitement de l'exposition solaire de la peau non protégée en raison des risques d'érythème et de cancer de la peau. L'exposition solaire a aussi longtemps été envisagée comme un facteur de risque de la DMLA. Une méta-analyse récente de 14 études antérieures portant sur plus de 40 000 personnes a pourtant montré qu'il n'y avait pas d'association entre le risque de DMLA et l'exposition au soleil [18]. En outre, tout risque hypothétique et non prouvé de l'exposition à la lumière serait contrebalancé par une amélioration du statut en vitamine D.

Certains auteurs ont tenté de quantifier l'exposition solaire qui serait nécessaire et suffisante aux apports de vitamine D de la population sans induire d'effets indésirables sur la peau. Des auteurs britanniques ont même élaboré un modèle mathématique qui permet de faire correspondre l'exposition solaire à un équivalent de doses orales de vitamine D en fonction de la latitude, de la saison, du type de peau et de la surface de peau exposée, ainsi que du risque d'érythème associé [19]. Ces auteurs montrent qu'un apport équivalent à 400 UI/jour est facilement réalisable par une exposition solaire occasionnelle à l'heure du déjeuner, sans risque d'érythème, pour toutes les latitudes une partie de l'année et pour toute l'année à certaines latitudes. Ils montrent également que de telles doses quotidiennes, sub-érythémales, à l'heure du déjeuner pendant les mois d'été sont suffisantes pour éviter les carences en vitamine D en hiver pour le climat britannique, à condition que les bras et les jambes soient exposés pendant les mois plus chauds. Ces notions permettent tout au moins de conseiller nos patients atteints de DMLA.

P. Fardellone: Le manque de vitamine D est associé statistiquement à l'augmentation du risque d'une grande variété de pathologies : infections virales (COVID-19), bactériennes ou tuberculeuse, cancers (côlon, sein), événements cardiovascu-

laïres, maladies auto-immunes, diabète. Mais il s'agit d'études observationnelles qui ne permettent pas d'établir un lien de causalité. On comprend bien que, dans de nombreuses situations pathologiques, les handicaps engendrés par la maladie réduisent la mobilité des patients donc leur exposition solaire et, par conséquent, en l'absence de supplémentation, diminuent les concentrations sériques de 25(OH)D.

Actuellement, un lien de causalité entre une supplémentation en vitamine D et la diminution du risque d'une maladie ou de ses conséquences n'a pu être établi que chez les sujets âgés et carencés pour les fractures périphériques, les chutes, les infections respiratoires et la mortalité globale par cancers. L'effet bénéfique de la vitamine D dans ces maladies extra-osseuses est cependant probable car de nombreuses cellules (musculaires, immunitaires et bien sûr osseuses) peuvent exprimer le récepteur de la vitamine D et/ou possèdent l'équipement enzymatique qui active la 25(OH)D en calcitriol.

RO : En pratique, qui faut-il supplémenter et comment ?

P. Fardellone : Certaines populations sont plus exposées que d'autres aux carences

en vitamine D (25(OH)D < 12 ng/mL) ou à des déficits modérés (25(OH)D entre 12 et 20 ng/mL) ou bien ont des besoins physiologiques augmentés. Une supplémentation en vitamine D doit leur être proposée systématiquement, au moins entre novembre et avril dans les pays où les saisons sont marquées. C'est le cas des individus en surpoids ou obèses (la vitamine D, liposoluble, est piégée dans les tissus graisseux), qui ont une peau foncée (la mélanine s'oppose à la pénétration cutanée des UVB et donc à la synthèse de vitamine D), chez les individus qui portent des vêtements couvrants et qui ont donc une surface de peau exposée insuffisante ou qui ne sortent pas de chez eux, chez les sujets les plus âgés (car la peau, en vieillissant, synthétise moins de vitamine D), chez les enfants et les adolescents et chez les femmes enceintes.

En France, il n'existe pas de forme de vitamine D adaptée à une prise quotidienne, en dehors des gouttes pour les nouveau-nés et de la vitamine D associée aux comprimés de calcium (qui ont aussi leur utilité en cas d'apports alimentaires insuffisants en calcium associés). Jusqu'à très récemment, l'habitude était de prescrire une dose tous les 3 mois (100 000 UI), mais cet intervalle est trop long car il ne

permet pas de maintenir un plateau de la concentration de 25(OH)D. Il faut privilégier des doses moins fortes et un intervalle plus court. Il existe depuis peu des ampoules de vitamine D3 à 50 000 UI qui permettent une prise mensuelle.

En pratique, chez ces patients dont on connaît la valeur initiale de 25(OH)D et qui ont une concentration cible de 25(OH)D de 30 à 60 ng/mL, voici les posologies et durées proposées (**tableau I**) :

>>> Dans un 1^{er} temps, il faut prescrire une dose de recharge de vitamine D3 :
 – si 25(OH)D entre 20 et 30 ng/mL : 50 000 UI par semaine pendant 4 semaines ;
 – si 25(OH)D < 20 ng/mL : 50 000 UI par semaine pendant 8 semaines.

>>> Après la phase de recharge, le traitement d'entretien est de 50 000 UI par mois (à vie).

>>> Après 3 à 6 mois sous ce traitement d'entretien, il faut doser à nouveau la 25(OH)D. Si elle est toujours < 30 ng/mL, on peut :
 – soit réduire l'intervalle entre les prises (exemple : 50 000 UI toutes les 2 semaines) ;
 – soit augmenter la posologie (exemple : 80 000 ou 100 000 UI par mois).

Concentrations en 25(OH)D (ng/mL mmol/L)	Populations concernées	Supplémentation
Population générale		
Pas de dosage	En bonne santé	50 000 UI par mois entre novembre et avril
	À risque de carences : surpoids ou obésité, peau foncée, portant des vêtements couvrants, > 65 ans...	50 000 UI par mois toute l'année
Patients DMO basse et/ou fracture de "basse énergie", insuffisance rénale chronique, malabsorptions, patients âgés chuteurs... : pratiquer un dosage de la 25(OH)		
> 60 150	Risque d'intoxication	Pas de supplémentation Doser la calcémie
30 à 60 75 à 150	Satisfaisant	50 000 UI par mois
12 à 30 30 à 75	Insuffisance	50 000 UI par semaine pendant 4 semaines Puis 50 000 UI par mois
< 12 30	Carence	50 000 UI par semaine pendant 8 semaines Puis 50 000 UI par mois
Contrôle de la 25(OH) 3 à 6 mois plus tard. Si < 30 ng/mL : 80 000 ou 100 000 UI par mois ou 50 000 UI toutes les deux semaines.		

Tableau I : Statuts en vitamine D et supplémentation.

Interview

En population générale exposée à une insuffisance en vitamine D, donc sans dosage préalable de la concentration de 25(OH)D, les apports nécessaires en vitamine D pour que 97,5 % de la population générale aient une 25(OH)D > 20ng/mL (mais < 60ng/mL) sont de 1 100 à 1 200 UI/jour, c'est-à-dire en pratique 50 000 UI/mois, entre novembre et décembre au minimum ou bien toute l'année chez les sujets obèses et chez ceux qui ne s'exposent pas au soleil, qui portent des vêtements couvrants ou encore qui ont une peau très pigmentée.

BIBLIOGRAPHIE

1. SOUBERBIELLE JC, MASSART C, BRAILLY-TABARD S *et al.* Prevalence and determinants of vitamin D deficiency in healthy French adults: the VARIETE study. *Endocrine*, 2016;53:543-550.
2. MCKENNA MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med*, 1992; 93:69-77.
3. ROSS AC, MANSON JE, ABRAMS SA *et al.* The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;96:53-58.
4. SOUBERBIELLE JC, CORMIER C, CAVALIER E *et al.* Vitamin D supplementation in France in patients with or at risk for osteoporosis: Recent data and new practices. *Joint Bone Spine*, 2020;87:25-29.
5. PAREKH N, CHAPPELL RJ, MILLEN AE *et al.* Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch Ophthalmol*, 2007;125:661-669.
6. SEDDON JM, REYNOLDS R, SHAH HR *et al.* Smoking, dietary betaine, methionine, and vitamin D in monozygotic twins with discordant macular degeneration: epigenetic implications. *Ophthalmology*, 2011;118:1386-1394.
7. MERLE B, SILVER R, ROSNER B *et al.* Associations between vitamin D intake and progression to incident advanced age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58: 4569-4578.
8. AOKI A, INOUE M, NGUYEN E *et al.* Dietary n-3 fatty acid, alpha-tocopherol, zinc, vitamin D, vitamin C, and beta-carotene are associated with age-related macular degeneration in Japan. *Sci Rep*, 2016;6:20723.
9. ANNWEILER C, DROUET M, DUVAL GT *et al.* Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 2016;88:101-112.
10. WU W, WENG Y, GUO X *et al.* The association between serum vitamin D levels and age-related macular degeneration: a systematic meta-analytic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57: 2168-2177.
11. MILLEN AE, NIE J, MARES JA *et al.* Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Incidence of Age-Related Macular Degeneration: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019;60:1362-1371.
12. MORRISON MA, SILVEIRA AC, HUYNH N *et al.* Systems biology-based analysis implicates a novel role for vitamin D metabolism in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Hum Genomics*, 2011;5:538-568.
13. PARMEGGIANI F, ROMANO MR, COSTAGLIOLA C *et al.* Mechanism of inflammation in age-related macular degeneration. *Mediators Inflamm*, 2012;2012:546786.
14. LEE V, REKHI E, HOH KAM J *et al.* Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta and improving visual function. *Neurobiol Aging*, 2012;33:2382-2389.
15. WANG J, OHNO-MATSUI K, YOSHIDA T *et al.* Amyloid-beta up-regulates complement factor B in retinal pigment epithelial cells through cytokines released from recruited macrophages/microglia: Another mechanism of complement activation in age-related macular degeneration. *J Cell Physiol*, 2009; 220:119-128.
16. BIBILONI MDEL M, ZAPATA ME, ARAGÓN JA *et al.* Estimation of antioxidants dietary intake in wet age-related macular degeneration patients. *Nutr Hosp*, 2014;29:880-888.
17. STEVENS R, BARTLETT H, COOKE R. Dietary analysis and nutritional behaviour in people with and without age-related macular disease. *Clin Nutr ESPEN*, 2015;10:e112-e117.
18. ZHOU H, ZHANG H, YU A *et al.* Association between sunlight exposure and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *BMC Ophthalmology*, 2018;18:331.
19. WEBB AR, ENGELSEN O. Ultraviolet exposure scenarios: balancing risks of erythema and benefits of cutaneous vitamin D synthesis. *Adva Exp Med Biol*, 2020;1268:387-405.

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

Revue générale

Comment bien réussir une adaptation chez le myope presbyte ?

RÉSUMÉ : Le propos de cet article est d'aborder les caractéristiques particulières du myope équipé de lentilles de contact et les conséquences lorsque ce myope devient presbyte. Les courbes statistiques des porteurs de lentilles en fonction de l'âge montrent qu'avant 40 ans, les myopes sont largement majoritaires mais, après 40 ans, les courbes se croisent au profit des hypermétropes.

Pour équiper un myope presbyte, deux difficultés se présentent : concilier le respect de la vision de loin chez un patient souvent hypo-accommodatif, hypoconvergent et dont le *punctum proximum* s'éloigne, ce qui nécessite une addition soutenue pour retrouver un grossissement de l'image. Pour toutes ces raisons, l'adaptation du myope presbyte en lentilles souples est spécifique. Avec les lentilles rigides, les solutions sont plus variées. Les arbres décisionnels sont proches des équipements en lentilles souples. Le principal problème est le centrage et la mobilité de la lentille sur la cornée. Des nouveautés intéressantes comme les lentilles hybrides ou l'orthokératologie apportent des solutions efficaces.



C. PEYRE
Point Vision Experts, PARIS.

L'adaptation du myope presbyte avec des lentilles de contact semble ne pas être si simple puisque ce sont les myopes qui, avant 40 ans, sont majoritairement porteurs de lentilles et dont le nombre diminue significativement au profit des hypermétropes lorsque la presbytie se manifeste. Certains, déjà porteurs, abandonnent leurs lentilles faute d'avoir trouvé l'équipement idéal, d'autres à l'inverse attendent l'arrivée de la presbytie pour s'intéresser aux lentilles, voire même à la chirurgie. Nous sommes ainsi confrontés à des situations très différentes selon le degré de myopie, la motivation, le type de réfraction et les antécédents contactologiques éventuels.

Caractéristiques du myope équipé de lentilles de contact et impact en cas de presbytie associée

Le parcours accommodatif du myope est le plus court. Son *punctum proximum*

(PP) s'éloigne au fur et à mesure qu'il passe d'une absence de correction vers une correction lunettes, puis vers une correction lentilles ou chirurgicale [1] (*fig. 1*). S'il est corrigé, son besoin d'accommodation et de convergence augmente.

Son effort accommodatif ne doit pas être supérieur aux deux tiers de sa réserve accommodative (RA) sous peine d'asthénopie accommodative. Par exemple, à l'âge de 45 ans, la RA est de 3 D. Le besoin d'addition est donc de 1 D pour un confort en vision de près. Cependant, cette réserve accommodative de 3 D est subordonnée au port de la correction. Malheureusement, bon nombre de myopes autour de 3 D optent le plus souvent pour une correction lunettes de loin uniquement, quitte à mettre ces lunettes sur le front pour lire. Cela anéantit la RA. Ils deviennent hypo-accommodatifs et hypoconvergens. C'est ainsi que le myope jeune presbyte est souvent exophorique.

Revue générale

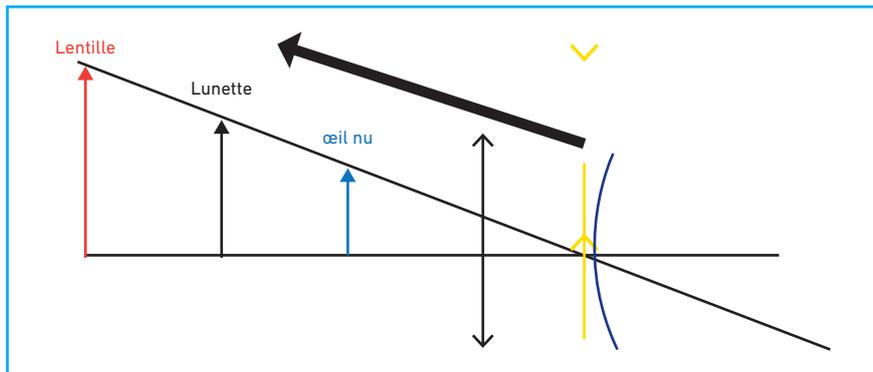


Fig. 1 : Le *punctum proximum* du moye s'éloigne au fur et à mesure qu'il passe d'une absence de correction vers une correction lunettes, puis vers une correction lentilles ou chirurgicale (d'après [1, 2]).

Selon le rôle respectif des différentes vergences et du rapport CA (convergence accommodative)/A (accommodation), l'exophorie résulterait de l'hypo-accommodation seule ou de plusieurs mécanismes. Quoi qu'il en soit, la première correction de près, quelle que soit l'amétropie associée, entraîne fréquemment une décompensation d'exophorie [1]. La correction optique, associée ou non à une rééducation orthoptique, va permettre un équipement satisfaisant en lentilles de contact. En revanche, si le CA/A est anormal, un échec en lentilles multifocales est à prévoir malgré les tentatives de rééducation.

Moyens de correction en lentilles souples

1. La monovision

Il existe plusieurs méthodes :

- la monovision simple : en lentilles unifocales, un œil de loin et l'autre de près ;
- la monovision aménagée : l'œil dominant en lentille unifocale, l'autre en lentille multifocale ;
- la monovision *modified* [3] : les deux yeux en lentilles multifocales mais possédant une faible addition et une surcorrection positive sur l'œil de près.

La technique de la monovision convient assez bien aux myopes [4]. En effet, le myope est très attaché à la qualité de sa vision de loin bien corrigée et peu enclin à y renoncer. Avec cette technique, sa

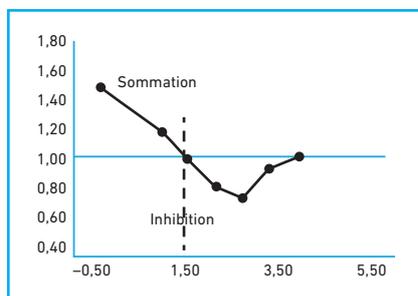


Fig. 2 : La défocalisation monoculaire. Lorsque l'anisométrie est $\leq 1,5$ D, la sommation binoculaire existe. Au-delà, il y a inhibition. À partir de 3 D, la vision devient monoculaire.

vision de loin reste excellente, au moins sur son œil dominant, tout en procurant suffisamment de profondeur de champ pour une vision de près correcte (fig. 2).

Mais cette technique a ses limites : au-delà de 1,50 D d'anisométrie

induite, la sommation binoculaire disparaît [5]. La vision devient strictement monoculaire, avec des conséquences inéluctables sur la vision binoculaire, stéréoscopique, des contrastes et nocturne. C'est la raison pour laquelle la monovision simple est de moins en moins utilisée au profit de techniques comportant de la multifocalité au moins sur un œil, afin de maintenir un meilleur parcours accommodatif.

2. Les lentilles multifocales

La multifocalité à vision de près centrale (VPC) est souvent mal tolérée par les myopes jeunes presbytes, qui ont du mal à gérer le léger flouté de loin provoqué par la présence concomitante de la correction de loin + de près (en particulier en vision nocturne). Les lentilles à vision de loin centrale (VLC) sont mieux acceptées en début de presbytie. Lorsque cette presbytie augmente et que la correction de près est insuffisante, panacher les deux géométries VLC + VPC donne d'excellent résultat.

Les myopes autour de 3 D ont tendance à regretter leur vision de près sans aucune correction. En revanche, les myopes plus forts, au-delà de 5 D, possèdent une vision de près sans correction très nette mais trop proche et incompatible avec une lecture prolongée ou un travail sur écran. Cette catégorie-là est paradoxalement plus facile à équiper.

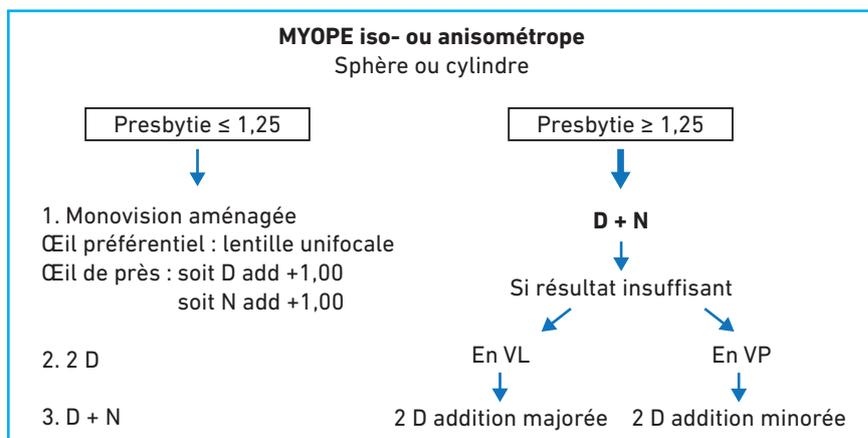


Fig. 3 : Arbre décisionnel d'équipement du myope presbyte. VL : vision de loin ; VP : vision de près.

SÉCHERESSE OCULAIRE MODÉRÉE À SÉVÈRE

VISMED® GEL
MULTI

Hyaluronate de sodium 0,30 %

Hydrater dès la soirée pour
apaiser jusqu'au matin.

NOUVEAU



FORMAT
15ml



1^{er} lubrifiant oculaire d'acide hyaluronique 0,30 % en flacon 15ml sans conservateur ¹

DM classe IIb - CE0123. Fabricant : TRB Chemica. Distributeur France : Horus Pharma. Voir notice pour plus d'informations.

Code ACL : 3664490000222. Tarif LPPR : 10,22 € ; Prix limite de vente : 12,78 €.

Conditions de prise en charge : prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite 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. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement.

A l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription. L'utilisation de VISMED® GEL MULTI n'est pas indiquée chez les porteurs de lentilles de contact dans le cadre du remboursement.

1. HAS Visméd® Gel Multi - Avis de la CNEDiMTS - 10 mars 2020.

 **Horus**
PHARMA

148, avenue Guynemer Cap Var - 06700 St Laurent du Var

Revue générale

Pour toutes ces raisons, le myope presbyte à équiper en lentilles est factuellement différent de l'hypermétrope et il nous incombe de lui apporter des solutions différentes. Il est ainsi possible de proposer des arbres décisionnels (fig. 3).

Moyens de correction en lentilles rigides

1. La monovision

Qu'elle soit simple, aménagée ou *modified*, la monovision est une technique praticable quelles que soient les lentilles rigides choisies.

2. Les lentilles multifocales (fig. 4)

Les lentilles concentriques à VLC et/ou VPC donnent d'excellents résultats pour peu que ces lentilles se centrent correctement sur la cornée. En cas de difficulté de centrage ou de stabilisation sur la cornée, 5 recours sont possible en fonction des causes :

- des lentilles toriques internes si l'astigmatisme cornéen est > 1,75 D ;
- des lentilles segmentées qui permettent de ne plus avoir de lentilles prisonnières de la paupière supérieure ;
- des lentilles hybrides qui se recentrent automatiquement grâce à leur jupe souple ;
- des lentilles sclérales si le problème est une cornée irrégulière, une sécheresse ou un problème de confort ;
- des lentilles d'orthokératologie qui sont stables et règlent les problèmes de

POINTS FORTS

- L'équipement des myopes presbytes en lentilles présente des caractéristiques spécifiques.
- Il faut impérativement conserver une bonne vision de loin et gérer l'absence de réserve accommodative.
- Les techniques de monovision simple, aménagée ou *modified* ainsi que les géométries inverses lui sont favorables.
- Il est important de suivre les arbres décisionnels et les règles d'adaptation propres à chaque lentille.
- Les lentilles rigides sont d'excellentes solutions, surtout depuis l'arrivée des hybrides et de l'orthokératologie, qui règlent les problèmes de centrage et de mobilité sur la cornée.

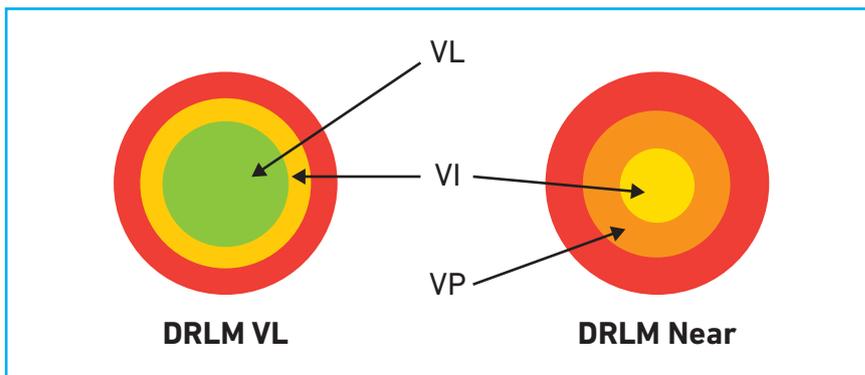


Fig. 5 : Orthokératologie du myope presbyte. VI : vision intermédiaire ; VL : vision de loin ; VP : vision de près.

confort. Le principe est d'utiliser les aberrations sphériques positives générées par les designs DRL (Precilens). L'idée est de jouer à la fois sur la pente et sur la surface d'aplatissement central en modulant la hauteur de l'anneau périphérique et son diamètre. Il est

nécessaire d'y ajouter un certain degré de bascule en minorant la correction myopique sur l'œil de près.

Depuis peu, il existe un profil innovant, la DRL Near. L'idée est de panacher deux profils : un profil classique pour l'œil de loin, avec au centre la vision de loin, et en moyenne périphérie, sur le bord de la pente de l'anneau, la vision intermédiaire. Sur l'autre œil, un profil Near, avec une zone optique plus petite, en charge de la vision intermédiaire, et une pente de l'anneau plus marquée pour la vision de près [6] (fig. 5).

Bien entendu, en cas d'astigmatisme associé, toutes les lentilles rigides suscitées peuvent être également toriques.

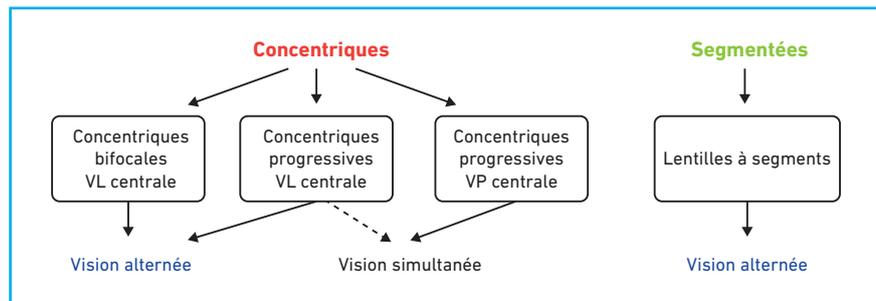


Fig. 4 : LRPO multifocales, principes optiques et géométries. VL : vision de loin ; VP : vision de près.

Conclusion

Le myope presbyte a longtemps été équipé en monovision, faute d’obtenir des résultats satisfaisants en lentilles multifocales. Encore maintenant, peu d’adaptateurs abordent les patients myopes ou hypermétropes de manière différente. Sans aucun doute, le myope autour de 3 D est le plus délicat à équiper, n’ayant plus aucune accommodation dynamique. Pour celui-là, il sera souvent nécessaire d’employer des additions plus fortes malgré son degré de presbytie. Pour les autres, si la monovision est abandonné au profit de lentilles multifocales, il faut retenir trois choses :

- une certaine dose de bascule est toujours très bien tolérée ;

- la préservation de la vision de loin est essentielle en utilisant, au moins sur l’œil de loin, une vision de loin centrale ;
- le centrage des lentilles sur la cornée est déterminant. Le problème ne se pose que pour les porteurs de lentilles rigides. Il y a heureusement plusieurs solutions possibles efficaces, y compris l’orthokératologie.

BIBLIOGRAPHIE

1. ROTH A, GOMEZ A, PECHEREAU A. *La réfraction de l’œil : du diagnostic à l’équipement optique*. Elsevier Masson, 2007.
2. PEYRE C. Presbytie et lentilles. In: Malet F. *Les lentilles de contact*. Rapport de la SFO 2009, Elsevier Masson : 461-534.
3. PEYRE C. Adaptation du myope presbyte, quelle correction proposer? *Pratiques en Ophtalmologie*, 2010;4:94-97.
4. GOLDBERG DB. Comparison of myopes and hyperopes after laser *in situ* keratomileusis monovision. *J Cataract Refract Surg*, 2003;29:1695-1701.
5. PARDHAN S, GILCHRIST J. The effect of monocular defocus on binocular contrast sensitivity. *Ophthalmic Physiol Opt*, 1990;10:33-36.
6. COLLIOT JP. Comment adapter simplement le presbyte en orthokératologie? *Réflexions Ophtalmologiques*, 2020;25:23-26.

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

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 :

Surface Oculaire

TearScience
LIPIVIEW™ II
OCULAR SURFACE INTERFEROMETER

TearScience
LIPISCAN™
DYNAMIC MEIBOMIAN IMAGER

TearScience
LIPIFLOW™
THERMAL PULSATION SYSTEM

ÉVALUER. TRAITER.

La gamme TearScience® regroupe un ensemble de dispositifs Meibomiens pour la prise en charge de la sécheresse oculaire. Ces dispositifs médicaux vous permettent d'évaluer avec précision la fonction des glandes et de traiter le Dysfonctionnement des Glandes de Meibomius (DGM).

Apportez dès maintenant une réponse à vos patients.

► N° Vert 0 805 111 326

• Système TearScience™ LipiView™ II : Mesure de l'épaisseur de la couche lipidique, évaluation de la fréquence et de la qualité du clignement, imagerie des glandes de Meibomius. Dispositif médical de classe Im. • Système TearScience™ LipiScan™ : Appareil d'imagerie haute définition (HD) dédié à l'observation des glandes de Meibomius. Dispositif médical de classe I. • Système TearScience™ LipiFlow™ : Dispositif médical pour le Dysfonctionnement des Glandes de Meibomius (DGM). En utilisant la technologie Vectored Thermal Pulse (VTP), le système TearScience™ LipiFlow™ applique simultanément de la chaleur et une pression sur la paupière pour évacuer le contenu des glandes et les obstructions. Dispositif médical de classe IIa. Mandataire : Donowa LifeScience Consulting. Organisme notifié : BSI CE2797. Lire attentivement la notice de chaque produit.

Réservé aux professionnels de santé. LipiFlow, LipiScan et LipiView sont des marques déposées de TearScience, Inc.

AMO France SAS - Bâtiment Cardiff, 1 Place Gustave Eiffel, F-94150 Rungis, RCS Créteil 441 668 688.

© Johnson & Johnson Surgical Vision, Inc. 2021. PP2021MLT4750 - Mars 2021

Johnson & Johnson VISION

Revue générale

Surface oculaire et chirurgie réfractive

RÉSUMÉ : La sécheresse oculaire est une complication fréquente de la chirurgie réfractive. Elle grève le résultat postopératoire en retentissant sur la qualité de vision et de vie des patients. Plusieurs mécanismes physiopathologiques expliquent la survenue du syndrome sec : lésion cornéenne, inflammation, toxicité épithéliale ou irrégularité cornéenne.

L'exploration du syndrome sec est avant tout clinique. Cependant, plusieurs méthodes d'examen paracliniques sont actuellement disponibles en pratique courante. Le premier temps de la prise en charge du syndrome sec est préopératoire : dépistage des sujets à risque, dépistage des sécheresses débutantes ou de pathologies de la surface cornéenne et information des patients. La prise en charge postopératoire est comparable aux autres étiologies du syndrome sec : substituts lacrymaux et/ou anti-inflammatoires.



A. AUGER, P.-J. PISELLA
Université François Rabelais ;
Hôpital Bretonneau,
service d'Ophtalmologie,
TOURS.

Pourquoi s'intéresser à la surface oculaire en chirurgie réfractive ?

Depuis plusieurs années, la prévalence des troubles réfractifs est en augmentation. On estime que 50 à 60 % de la population mondiale présente une amétropie. La chirurgie réfractive offre une solution thérapeutique pour ces patients désireux de se libérer de leurs lunettes ou ne tolérant plus les lentilles de contact. Les chirurgies ophtalmologiques font partie des procédures les plus pratiquées en France. La chirurgie de la cataracte est ainsi la première procédure chirurgicale en France avec 800 000 interventions par an. D'après l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), en 2013, 150 000 interventions de chirurgie réfractive ont été réalisées dans le pays.

Pour rappel, la chirurgie réfractive se divise en deux types de procédures : les chirurgies cornéennes ablatives ou sous-tractives et les chirurgies intraoculaires, additives. Les chirurgies cornéennes se basent sur la modification du profil kératométrique à l'aide de laser excimer et/ou femtoseconde. Les plus pratiquées sont la photokératectomie réfractive (PKR),

le LASIK et le SMILE, seule procédure utilisant uniquement le laser femtoseconde. Les chirurgies intraoculaires, moins connues des patients, regroupent les implants pré cristalliniens, la chirurgie du cristallin, clair (PRELEX) ou cataracté, avec mise en place d'un implant multifocal. On voit donc se dessiner la diversité des patients éligibles à une intervention réfractive, l'éventail allant de l'adulte jeune au patient âgé avec ou sans cataracte. La sécurité et la satisfaction de ces procédures n'est plus à démontrer. Lellouch *et al.* retrouvent un taux de satisfaction supérieur à 90 % après une chirurgie photoablatrice [1].

Quels liens unissent les procédures de chirurgies réfractives et la surface oculaire ? Chez ces patients, la demande visuelle et l'attente de résultats sont majeures, puisqu'elles constituent généralement leur motif de consultation. Or, la vision et la qualité de vision sont influencées par les paramètres de la surface oculaire. Si les deux principaux éléments réfractifs du globe sont la cornée et le cristallin, le film lacrymal constitue le premier dioptré de l'œil et son altération peut entraîner une modification réfractive de plus d'une dioptrie [2]. On comprend donc aisément qu'un déséquilibre

I Revues générales

de la surface oculaire retentira sur les résultats postopératoires des patients.

Le syndrome sec représente le trouble de la surface oculaire le plus fréquent. D'après le Dry Eye Workshop II, "*La sécheresse oculaire est une maladie multifactorielle de la surface oculaire caractérisée par une perte de l'homéostasie du film lacrymal et accompagnée de symptômes oculaires, dans laquelle l'instabilité et l'hyperosmolarité du film lacrymal, l'inflammation et les lésions de la surface oculaire ainsi que des anomalies neurosensorielles jouent des rôles étiologiques*" [3]. L'impact de la sécheresse oculaire sur la qualité de vie et de vision a été longuement étudié. L'instabilité du film lacrymal peut induire des aberrations optiques de haut degré pouvant entraîner une dégradation de la qualité visuelle ou sa fluctuation. Outre l'aspect sensoriel, le film lacrymal constitue la première barrière de l'œil. Il joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie cornéenne.

Qu'en est-il de nos patients candidats à une chirurgie réfractive ? Chez ces patients, la qualité de vision postopératoire est au centre de leur demande. Or, la sécheresse oculaire est responsable de douleur et nuit à leur qualité de vision et de vie. L'œil sec est la deuxième cause d'altération du résultat visuel postopératoire [4]. Il représente également une cause fréquente d'insatisfaction des patients. Ainsi, la préservation de l'homéostasie de la surface oculaire est primordiale pour garantir un résultat postopératoire fonctionnel.

Quels sont les impacts de la chirurgie réfractive sur la surface oculaire ?

1. Atteinte des nerfs cornéens [2]

La cornée est l'un des tissus les plus richement innervés de l'organisme. On compte environ 16 000 terminaisons nerveuses par mm^3 [5]. L'innervation cornéenne se répartit en 3 plexus : intra-épithélial,

sous la membrane de Bowman et dans le stroma. La densité nerveuse est plus importante en périphérie par rapport au centre cornéen. Cette innervation participe au maintien de l'homéostasie de la surface oculaire. En effet, les nerfs cornéens assurent la sensibilité cornéenne, point de départ de l'arc réflexe régulant la sécrétion lacrymale. Ils déclenchent les réflexes de clignement et de larmoiement, et ont un rôle dans la synthèse de facteurs trophiques. La **figure 1** reprend l'anatomie de l'innervation cornéenne.

L'atteinte des nerfs cornéens au cours des chirurgies réfractives est un élément physiopathologique central. En effet, la photoablation ou la découpe cornéenne peuvent induire des sections des terminaisons nerveuses. Ces dommages réduisent de façon variable mais constante la sensibilité cornéenne et donc altèrent la sécrétion lacrymale pendant une période également variable d'un individu à l'autre ; de même, les différentes techniques de chirurgie réfractive n'ont pas toutes la même incidence sur les nerfs cornéens, expliquant ainsi les différences de prévalence de syndrome sec postopératoire.

>>> La période peropératoire et le processus de section nerveuse cornéenne

Au cours des procédures utilisant le laser excimer (PKR et LASIK), le chirur-

gien réalise une photoablation stromale antérieure. L'ablation lamellaire du LASIK endommage donc les nerfs cornéens plus profondément par rapport à la PKR. Les sections nerveuses liées au capot induisent une section des nerfs situés sur l'ensemble de la zone incisée. Ainsi, seuls les nerfs issus de la charnière du capot sont préservés. L'atteinte des nerfs cornéens induite par le LASIK est donc majeure.

Le SMILE est une alternative intéressante au LASIK, notamment dans la préservation de l'architecture cornéenne antérieure incluant les nerfs cornéens. En effet, le laser femtoseconde réalise la découpe d'un lentille intrastromal. L'extraction de cette lentille se fait par une petite incision cornéenne permettant ainsi à l'innervation d'être respectée.

Outre la technique chirurgicale, le plan de traitement influence la dénervation iatrogène. Par exemple, un profil d'ablation plus périphérique, comme pour les hypermétropes, majore l'atteinte du plexus nerveux puisque la périphérie cornéenne est plus densément innervée par rapport au centre cornéen. D'autres caractéristiques du profil d'ablation ont été identifiées : un large diamètre de capot en LASIK, une zone d'ablation plus large, un degré de correction plus important en PKR et en LASIK.

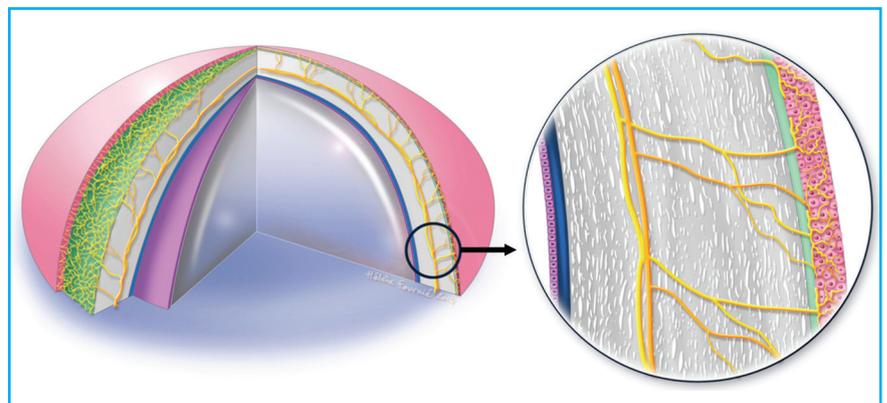


Fig. 1 : Les nerfs cornéens abordent la cornée par sa périphérie de façon radiaire et cheminent parallèlement à la surface. Les nerfs émettent des branches vers la surface, traversant la couche de Bowman, et forment le plexus nerveux sous-épithélial. Ce dernier projette des terminaisons nerveuses dans l'épithélium (d'après [2]).

>>> La période postopératoire et le processus de réinnervation cornéenne

La réinnervation cornéenne survient en moyenne en 3 à 6 mois. Elle peut être explorée en microscopie confocale *in vivo*. La sensibilité préopératoire est recouvrée en moyenne à 6 mois. De nouveau, cette récupération nerveuse diffère en fonction des techniques chirurgicales.

Lors d'une PKR, les lésions nerveuses sont uniquement épithéliales et stromales antérieures. La régénération nerveuse débute lors de la première semaine postopératoire. La sensibilité cornéenne récupère à 75 % entre 6 semaines et 3 mois.

Après un LASIK, seuls les nerfs situés au niveau de la charnière sont intacts. La régénération nerveuse se crée à partir de cette charnière. L'atteinte nerveuse post-LASIK peut durer 3 mois avec un possible processus neurodégénératif durant la phase postopératoire immédiate. La densité nerveuse préopératoire n'est pas intégralement retrouvée. Cependant, la sensibilité cornéenne retrouve son état basal en 6 à 16 mois.

Le SMILE permet un respect des nerfs situés en dehors de la zone d'ablation et de l'incision cornéenne. Dans une méta-analyse comparant le LASIK et le SMILE, Kobashi *et al.* retrouvent une meilleure récupération nerveuse en microscopie confocale et une meilleure récupération de la sensibilité cornéenne à 1 mois postopératoire chez les patients traités par SMILE. À 6 mois postopératoires, la densité nerveuse ne diffère pas significativement entre les deux techniques. Cependant, les auteurs retrouvent une sensibilité cornéenne significativement plus basse pour le LASIK à 6 mois postopératoires.

Parallèlement à la perte de la sensibilité cornéenne, le processus de réinnervation peut évoluer vers une régénération nerveuse aberrante. Ce trouble est responsable d'une hyperexcitabilité nerveuse

dont les conséquences cliniques sont la kératite neuropathique, qui se traduit par la survenue de douleurs d'allure neuropathique sur les yeux traités.

L'épithélium joue également un rôle dans la réinnervation cornéenne. Les cellules épithéliales synthétisent le *Neurotrophic Growth factor* (NGf), qui stimule la régénération nerveuse. L'ablation de l'épithélium lors d'une PKR stimule la sécrétion de NGf et favorise ainsi la réinnervation cornéenne.

2. Inflammation postopératoire [2]

Toutes ces procédures réfractives peuvent s'accompagner, à des degrés divers, d'une composante inflammatoire postopératoire. Les mécanismes pro-inflammatoires sont intriqués, comme dans les traitements photoablatifs où l'atteinte des kératocytes active une cascade métabolique générant des prostaglandines et des cytokines pro-inflammatoires. Ces médiateurs sont responsables d'une apoptose cellulaire et d'un recrutement de cellules inflammatoires conjonctivales et limbiques. De plus, la diminution de la sécrétion lacrymale réflexe peut générer une concentration des solutés lacrymaux ou hyperosmolarité qui, elle-même, est à l'origine d'une apoptose des cellules cornéennes pouvant participer au phénomène inflammatoire [6].

3. Autres atteintes secondaires à une chirurgie cornéenne

L'altération du film lacrymal est d'origine multifactorielle et les chirurgies cornéennes peuvent en modifier non seulement la composition mais également la stabilité. L'irrégularité de la surface oculaire secondaire à la photoablation peut être responsable d'une répartition inhomogène du film lacrymal sur la cornée susceptible d'induire des aberrations optiques de haut degré [6]. De plus, la diminution de la sensibilité cornéenne est responsable d'une diminution de la fréquence du clignement. Ainsi, le

clignement étant moins fréquent, l'expression des glandes de Meibomius est incomplète avec, comme conséquence, une diminution de la phase lipidique du film lacrymal. Enfin, le LASIK peut être responsable d'une altération des cellules caliciformes, endommagées lors de la succion du globe oculaire au cours de ces procédures avec, comme conséquence, une diminution de la phase mucinique du film lacrymal. On voit donc se dessiner un cercle vicieux [7], dans lequel chacun des composants du film lacrymal est altéré, rompant ainsi l'homéostasie cornéenne.

L'altération de la surface peut également être d'origine iatrogène. Des études *in vivo* sur modèles animaux retrouvent une augmentation de syndrome sec corrélée à l'exposition lumineuse en chirurgie cristallinienne. De plus, la iatrogénie périopératoire peut également avoir une influence : les différents collyres utilisés sont connus pour leur toxicité épithéliale (povidone iodée, anesthésiant, mydriatiques, antibiotiques). Ces effets sont potentialisés, pour les collyres conservés, par la toxicité directe des conservateurs.

4. Qu'en est-il des chirurgies intraoculaires ?

Comme nous l'avons vu, la chirurgie réfractive ne se limite pas aux procédures photoablatives. La chirurgie intraoculaire ne modifie par les paramètres kératométriques et ne lèse pas les nerfs cornéens. Pourtant, ces procédures peuvent aussi se compliquer d'un syndrome sec.

Comme en procédure cornéenne, une toxicité épithéliale liée à l'utilisation de collyres conservés peut survenir. D'autres études retrouvent cette potentielle toxicité épithéliale avec la povidone iodée et/ou des anesthésiants locaux. Jee *et al.* ont étudié les effets des conservateurs utilisés en postopératoire de chirurgie de cataracte avec une cohorte prospective de 80 patients

I Revues générales

recevant un traitement postopératoire contenant ou non un conservateur. Deux mois après la chirurgie, les patients sans collyres conservés présentaient un TBUT (*tear break up time*) plus élevé, une densité plus élevée de cellules caliciformes et moins de signes fonctionnels (score OSDI) [8].

La toxicité peropératoire peut également être la conséquence des effets phototoxiques des microscopes opératoires. Dans une étude prospective, Cho *et al.* retrouvent une corrélation entre la durée d'exposition lumineuse peropératoire et le développement d'un syndrome sec en postopératoire de chirurgie de la cataracte chez des patients sans antécédents de pathologie de la surface oculaire [9].

La **figure 2** résume les mécanismes aboutissant au syndrome sec après une chirurgie réfractive.

Comment et quand explorer la surface oculaire lors d'une chirurgie réfractive ?

1. Identifier les patients à risque [10]

Tous les patients ne développeront pas un syndrome sec en postopératoire. Celui-ci sera sous l'influence de facteurs de risque liés au patient lui-même ou au type de traitement.

Le sexe et l'âge sont des facteurs de risque classiques de syndrome sec et s'ajoutent ceux plus spécifiques de la technique opératoire, comme par exemple la profondeur d'ablation en laser excimer liée au degré d'amétropie. La présence d'un syndrome sec préopératoire et d'un trouble de la surface oculaire préexistant (allergie, pathologie auto-immune) sont également des facteurs favorisant le développement ou l'aggravation d'un syndrome sec en postopératoire [11].

2. Bilan préopératoire

Le bilan préopératoire est l'étape clé du diagnostic. Au cours de la consultation, l'ophtalmologiste devra rechercher les facteurs de risque de sécheresse oculaire et dépister un trouble de la surface latent.

Cette étape est d'autant plus importante qu'elle est rapide et facile à intégrer lors de nos consultations. Dans une étude récente, Labetoulle *et al.* démontrent que 2 minutes suffisent pour évaluer la surface oculaire chez 80 à 90 % des patients [12]. Les 10 à 20 % restants constituent des patients à risque ou présentant un trouble caractérisé de la surface oculaire. Pour ces patients, 5 minutes supplémentaires sont nécessaires lors de la consultation. Dans cette étude, les auteurs remarquent qu'au décours de ce bilan, 1 % des patients présentent un trouble de la surface oculaire nécessitant une prise en charge spécialisée.

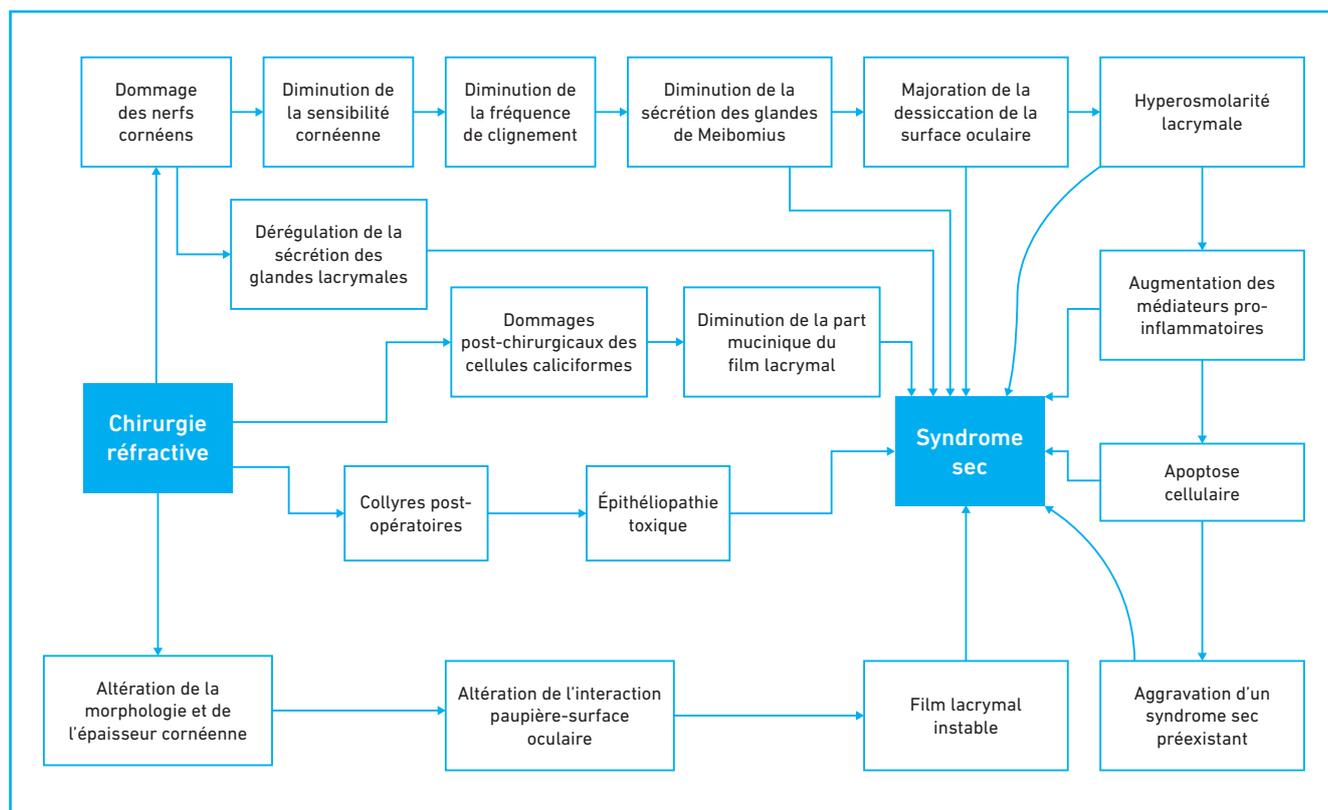


Fig. 2 : Physiopathologie du syndrome sec post-chirurgie réfractive (d'après [6]).

Le bilan minimal lors de la consultation doit recueillir les antécédents du patient, ses traitements, la présence de signes fonctionnels ophtalmologiques, le TBUT et l'examen des paupières. Si ce premier bilan est perturbé, d'autres moyens peuvent être utilisés pour explorer la surface oculaire [2].

>>> L'imagerie

L'étude morphologique des glandes de Meibomius est une technique d'exploration *in vivo* non invasive. L'atteinte de ces glandes est classée en 4 stades en fonction du pourcentage de glandes atrophiées. L'interférométrie permet d'étudier précisément la nature et l'épaisseur de la couche lipidique, suggérant des *patterns* de rupture du film lacrymal correspondant à différentes situations cliniques. De même, la mesure du ménisque lacrymal permet de caractériser un déficit aqueux et pourra être visualisée en OCT.

>>> Les analyses optiques

L'aberrométrie, largement utilisée en chirurgie réfractive, permet une

approche fonctionnelle des troubles de la surface oculaire. L'OQAS, par exemple, estime les effets des aberrations optiques de haut degré associées à un trouble des milieux sur la qualité optique de l'œil et a déjà été largement contributive dans l'évaluation de la sévérité d'un syndrome sec [13]. D'autres outils, comme la *Functional Visual Acuity* (FVA), permettent notamment de caractériser l'instabilité visuelle qui découle d'une instabilité du film lacrymal [14].

Un certain nombre d'appareils sont présents sur le marché, citons deux appareils disponibles pour réaliser une étude multimodale et non invasive du film lacrymal. Le LacryDiag (Quantel) ou le Keratograph (Oculus) proposent 4 niveaux d'exploration de la sécheresse oculaire : meibographie, interférométrie, analyse du *non invasive break up time* (NIBUT) et mesure du ménisque lacrymal. Le LipiView II (Johnson & Johnson Vision) permet une étude groupée de l'interférométrie, de la meibographie et de l'analyse de la dynamique palpébrale.

Parallèlement à ces techniques d'imagerie, des biomarqueurs sont également

accessibles afin de caractériser le profil biochimique ou inflammatoire du film lacrymal comme la mesure de l'osmolarité lacrymale (Tearlab) et la détection des métalloprotéinases (MMP9, InflammDry, Quidel).

Les troubles de la surface oculaire nécessitent d'être dépistés également lors des chirurgies intraoculaires qui sont aussi à l'origine de perturbations du film lacrymal, pouvant entraîner des discordances réfractives avec la cible calculée [15].

Il faut donc, une nouvelle fois, souligner l'importance du bilan préopératoire. Cette étape est rapide, décisive pour le choix de la technique opératoire et indispensable pour prévenir les complications postopératoires. La **figure 3** reprend les facteurs de risque et les éléments cliniques à rechercher au cours de la consultation préopératoire.

3. Après la chirurgie

Les signes fonctionnels de trouble de la surface oculaire sont très fréquents immédiatement après la chirurgie. En effet, 95 % des patients présentent ces

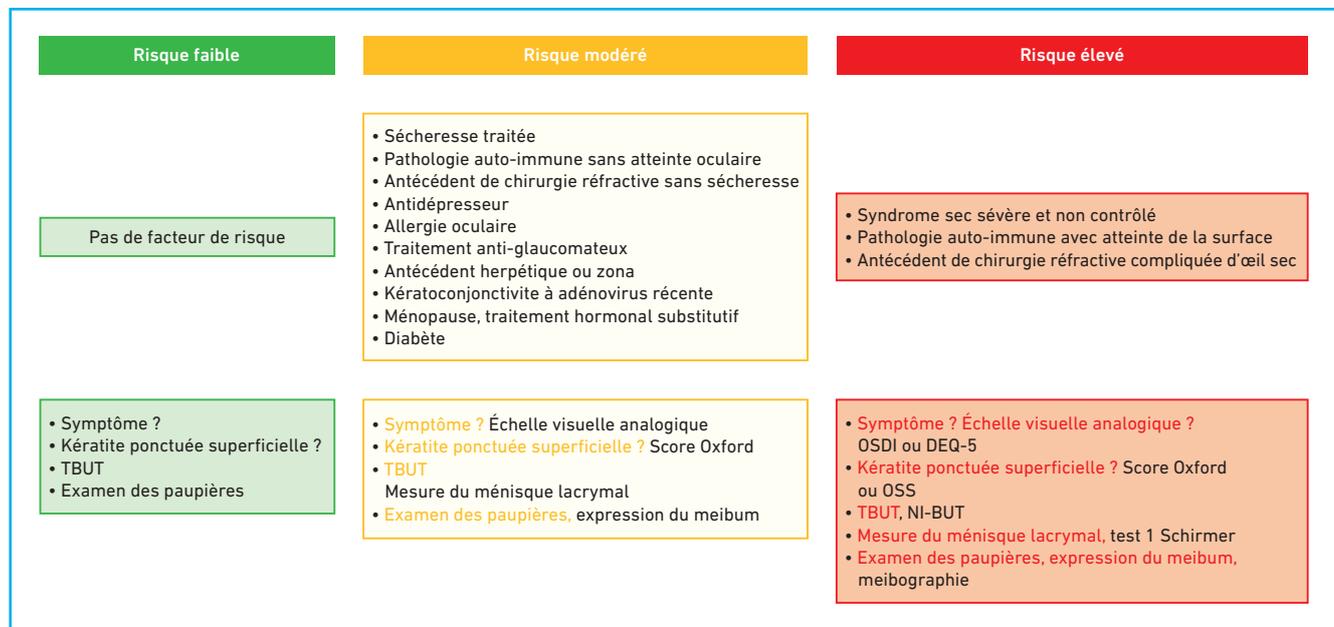


Fig. 3 : Évaluation du risque et dépistage d'un trouble de la sécheresse en consultation (d'après [12]).

Revue générale

symptômes à J1 postopératoire et 85 % au cours de la première semaine [10]. Dans le cadre des chirurgies réfractives, l'insatisfaction du résultat visuel peut être également associée à une atteinte lacrymale. Par exemple, une étude retrouve l'association d'une sécheresse oculaire à 15 % des baisses d'acuité visuelle et 2 % des phénomènes photiques après implantation multifocale [16]. Devant la présence à l'interrogatoire d'une symptomatologie d'œil sec, l'ophtalmologiste réalisera un examen clinique de la surface oculaire incluant l'examen des paupières à la recherche d'un dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM), dont la prévalence peut atteindre 60 % d'une population donnée.

Parmi les manifestations de la sécheresse postopératoire, les patients opérés par LASIK peuvent présenter une entité clinique particulière : le LASIK *Induced Neurotrophic Epitheliopathy* (LINE) [17]. Il s'agit de patients souvent asymptomatiques. L'examen clinique met en évidence une kératite ponctuée superficielle isolée sur le capot cornéen. Comme nous l'avons vu précédemment, l'atteinte nerveuse est majeure au décours d'un LASIK. Ces atteintes limitées au capot sont donc les témoins de la perte nerveuse cornéenne et de son rôle trophique. Le LINE est généralement résolutif en 6 mois, ce qui correspond à la période de dénervation cornéenne.

Quelles conséquences sur la prise en charge ?

1. Prévention [12, 18]

La prévention est un pilier de la prise en charge des patients. Elle découle du bilan préopératoire.

Devant toute anomalie de la surface oculaire, il convient de la traiter avant l'intervention. Ainsi, un traitement efficace et un contrôle d'un éventuel dysfonctionnement des glandes de Meibomius sera initié avant toute chirurgie. En cas

de déficit aqueux, les substituts lacrymaux seront débutés. Toute inflammation de la surface oculaire doit être prise en charge avant la chirurgie.

Outre la préparation de la surface oculaire, la prévention du syndrome sec repose également sur l'adaptation et le choix de la technique chirurgicale. Concernant les chirurgies cornéennes, une procédure de type SMILE pourra être favorisée chez des patients présentant une sécheresse préexistante plus sévère. En chirurgie intraoculaire, il faudra limiter l'exposition lumineuse du microscope, éviter les collyres toxiques pour l'épithélium cornéen, notamment

les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et prescrire des collyres sans conservateurs.

Quand doit-on reporter la chirurgie voire contre-indiquer la procédure ? La chirurgie est contre-indiquée – ou au moins différée – pour les patients présentant un syndrome sec sévère et non contrôlé. La présence d'une kératite sévère peut en témoigner sur le plan clinique, ce qui souligne à nouveau l'importance de cette partie du bilan préopératoire. La chirurgie doit être précautionneuse voire évitée en cas d'atteinte neurotrophique (diabète, antécédent d'herpès oculaire). Les patients présentant un syndrome

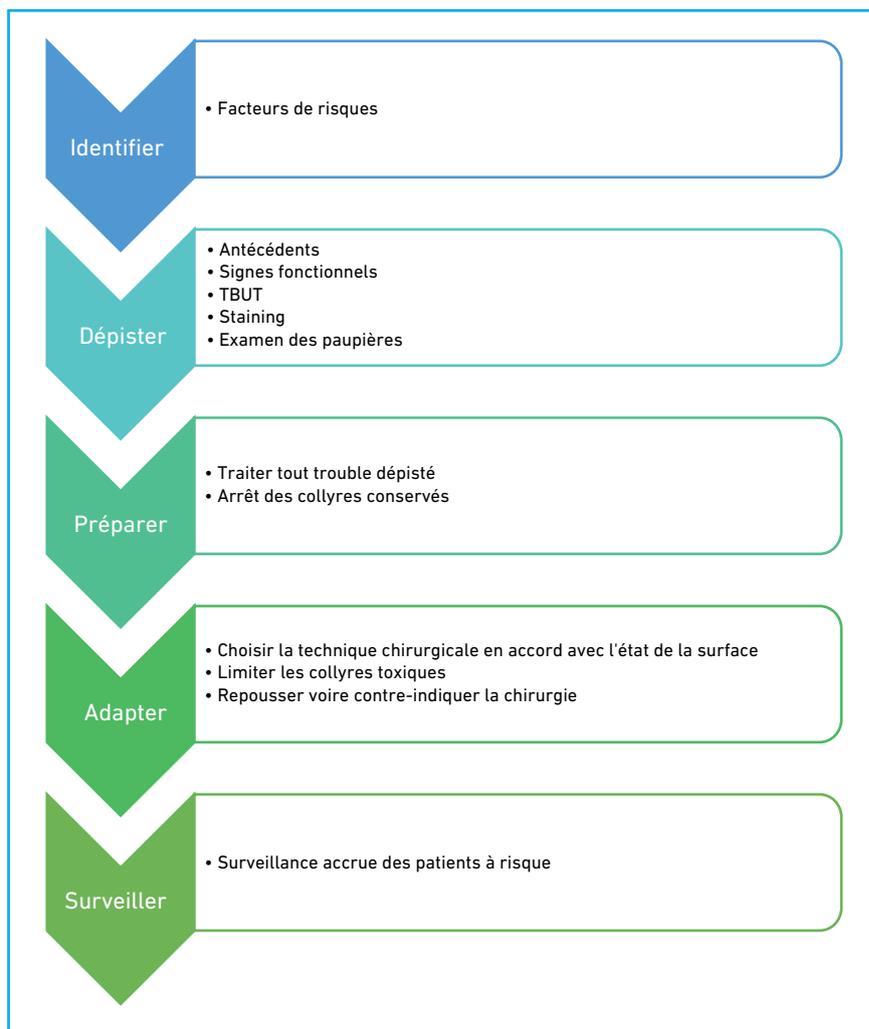


Fig. 4 : Prise en charge préventive.

de Gougerot-Sjögren, un lupus ou une polyarthrite rhumatoïde doivent faire l'objet d'une attention soutenue devant leur prédisposition au syndrome sec sévère. La surveillance postopératoire doit être accrue chez ces patients à haut risque de sécheresse oculaire.

La **figure 4** résume la prise en charge préventive des troubles de la surface oculaire postopératoires.

2. Évolution du syndrome sec

La sécheresse oculaire est une complication fréquente des chirurgies réfractives. Elle est essentiellement temporaire, dans la majorité des cas sa résolution complète survient en 6 à 12 mois [10]. Le syndrome sec est très rare après 1 an chez les patients sans sécheresse oculaire préopératoire pour les PKR et les LASIK [19]. Dans une cohorte de PKR myopique avec un recul de 12 ans, chez des patients âgés de 47 ans en moyenne lors du recueil, seuls 3 % des patients présentaient un syndrome sec [20].

Concernant les paramètres cliniques, Wang *et al.* ont retrouvé une normalisation du TBUT en 6 mois après un SMILE et 12 mois après un LASIK même si les symptômes, évalués par questionnaire, étaient similaires à 1 an pour les deux procédures. Devant un syndrome sec postopératoire, il convient donc de rassurer les patients : l'effet est régressif dans la majorité des cas.

3. Traitements curatifs [18, 21]

La base du traitement repose sur les substituts lacrymaux qui permettent de protéger la surface oculaire en renforçant le film lacrymal et de diminuer les symptômes des patients. De nombreuses molécules sont disponibles. Leur choix dépend des caractéristiques du syndrome sec (prédominance d'une instabilité lacrymale, déficit aqueux ou lipidique), mais également du profil des patients et des habitudes du prescripteur.

POINTS FORTS

- La sécheresse oculaire est la 1^{re} complication de la chirurgie réfractive.
- Risque augmenté avec le LASIK.
- Importance du bilan préopératoire.
- Prévention : traiter tout trouble préexistant, utiliser des collyres non conservés, peu toxiques pour la surface oculaire.

L'inflammation doit être traitée. C'est un paramètre physiopathologique majeur. Le recours aux corticoïdes par voie topique constitue une pierre angulaire du traitement postopératoire. On évitera bien sûr les AINS, aggravant la sécheresse, entraînant un retard de cicatrisation et des effets épithéliaux toxiques. La ciclosporine A à 0,05 % est utilisable chez certains patients. En cas de trouble de la surface associé à une inflammation chronique, elle peut permettre une épargne cortisonique.

Il ne faut pas oublier de traiter tout dysfonctionnement des glandes de Meibomius qui favorise la sécheresse postopératoire. On aura donc recours à l'hygiène des paupières, les compresses d'eau chaude, un traitement du *Demodex*. Parmi les traitements physiques, le traitement par massage chauffé mécanisé ou par lumière pulsée peut être un recours intéressant. Les autres traitements médicamenteux ont toute leur place dans cette prise en charge : azithromycine locale, tétracyclines.

En cas de persistance d'un syndrome sec résistant aux traitements de première intention, les bouchons méatiques offrent une alternative thérapeutique. Il faut privilégier une solution temporaire, comme des bouchons en collagène efficaces durant 3 à 6 mois, adaptée à la durée de l'atteinte lacrymale. Leur pose est facilement réalisable en consultation ou lors de la procédure réfractive. Le syndrome sec étant généralement régressif, les

bouchons méatiques temporaires sont une solution thérapeutique intéressante en postopératoire de chirurgie réfractive [22].

■ Conclusion

De nombreuses techniques s'offrent aux patients dont l'efficacité et la sécurité ne sont plus à démontrer en chirurgie réfractive. L'étude de la surface oculaire est une entité clé pour la réussite de ces prises en charge. La perte de l'homéostasie de surface est multifactorielle. Les symptômes sont divers et fluctuants, ils peuvent être responsables d'une insatisfaction des patients et d'une dégradation du résultat postopératoire. La clé de la prise en charge est le dépistage puis la prévention de la sécheresse oculaire.

Le bilan est rapide et facilement réalisable en consultation. La surface oculaire doit être préparée avant la chirurgie afin de diminuer les conséquences, en allant jusqu'à adapter la technique chirurgicale utilisée. Parfois, il faut savoir contre-indiquer ou différer un geste réfractif demandé par le patient en cas de syndrome sec sévère et non contrôlé. Le traitement curatif repose essentiellement sur les substituts lacrymaux, le traitement de l'inflammation et du dysfonctionnement des glandes de Meibomius. Il faut savoir rassurer les patients et leur expliquer, avant, les risques inhérents à ces procédures, le plus souvent transitoires et bénins.

Gamme complète Sécheresse oculaire

DIAGNOSTIC

LACRYDIAG®

Analyseur de surface oculaire



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

N.I.B.U.T.



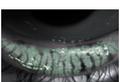
INTERFÉROMÉTRIE



MÉNISQUE
LACRYMAL



MEIBOGRAPHIE



TRAITEMENT

LACRYSTIM®

Système I.P.L.



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

SIÈGE SOCIAL :
QUANTEL MEDICAL

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



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

BIBLIOGRAPHIE

1. LELLOUCH J, SAAD A, GUILBERT E *et al.* Évaluation de la qualité de vision après chirurgie réfractive au laser chez les professionnels de santé. *J Fr Ophtalmol*, 2016; 39:849-858.
2. PISELLA PJ, BAUDOUIN C, HOANG-XUAN T. *Surface oculaire*. Rapport SFO 2015. Elsevier Masson, 2015.
3. WOLFFSOHN JS, ARITA R, CHALMERS R *et al.* TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf*, 2017;15:539-574.
4. JABBUR NS, SAKATANI K, O'BRIEN TP. Survey of complications and recommendations for management in dissatisfied patients seeking a consultation after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2004;30:1867-1874.
5. BANDEIRA F, YUSOFF N, YAM GF *et al.* Corneal re-innervation following refractive surgery treatments. *Neural Regen Res*, 2019;14:557.
6. SHARMA B, SONI D, SAXENA H *et al.* Impact of corneal refractive surgery on the precorneal tear film. *Indian J Ophthalmol*, 2020;68:2804-2812.
7. BAUDOUIN C. [A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface]. *J Fr Ophtalmol*, 2007;30: 239-246.
8. JEE D, PARK M, LEE HJ *et al.* Comparison of treatment with preservative-free versus preserved sodium hyaluronate 0.1% and fluorometholone 0.1% eyedrops after cataract surgery in patients with preexisting dry-eye syndrome. *J Cataract Refract Surg*, 2015;41:756-763.
9. CHO YK, KIM MS. Dry eye after cataract surgery and associated intraoperative risk factors. *Korean J Ophthalmol*, 2009;23:65.
10. DOHLMAN TH, LAI EC, CIRALSKY JB. Dry eye disease after refractive surgery. *Int Ophthalmol Clin*, 2016;56:101-110.
11. SHEHADEH-MASHOR R, MIMOUNI M, SHAPIRA Y *et al.* Risk factors for dry eye after refractive surgery. *Cornea*, 2019; 38:1495-1499.
12. LABETOUILLE M, ROUSSEAU A, BAUDOUIN C. Management of dry eye disease to optimize cataract surgery outcomes: Two tables for a daily clinical practice. *J Fr Ophtalmol*, 2019;42:907-912.
13. HABAY T, MAJZOUB S, PERRAULT O *et al.* [Objective assessment of the functional impact of dry eye severity on the quality of vision by double-pass aberrometry]. *J Fr Ophtalmol*, 2014;37:188-194.
14. KAIDO M, DOGRU M, ISHIDA R *et al.* Concept of functional visual acuity and its applications. *Cornea*, 2007;26:S29-S35.
15. NADERI K, GORMLEY J, O'BRIEN D. Cataract surgery and dry eye disease: A review. *Eur J Ophthalmol*, 2020;30:840-855.
16. ALIO JL, PLAZA-PUCHE AB, FERNANDEZ-BUENAGA R *et al.* Multifocal intraocular lenses: An overview. *Surv Ophthalmol*, 2017;62:611-634.
17. AMBRÓSIO R, TERVO T, WILSON SE. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg*, 2008;24:396-407.
18. STARR CE, GUPTA PK, FARID M *et al.* An algorithm for the pre-operative diagnosis and treatment of ocular surface disorders. *J Cataract Refract Surg*, 2019;45:669-684.
19. BOWER KS, SIA RK, RYAN DS *et al.* Chronic dry eye in photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis: Manifestations, incidence, and predictive factors. *J Cataract Refract Surg*, 2015;41:2624-2634.
20. RAJAN MS, JAYCOCK P, O'BRIEN D *et al.* A long-term study of photorefractive keratectomy; 12-year follow-up. *Ophthalmology*, 2004;111:1813-1824.
21. D'SOUZA S, JAMES E, SWARUP R *et al.* Algorithmic approach to diagnosis and management of post-refractive surgery dry eye disease. *Indian J Ophthalmol*, 2020;68:2888-2894.
22. TODA I. Dry eye after LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:DES109- DES115.

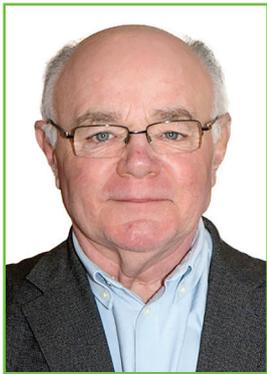
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Revue générale

DMLA atrophique : la nouvelle frontière ?

RÉSUMÉ : La DMLA atrophique touche en Europe près de 3 % de la population de plus de 60 ans avec des prévisions d'augmentation forte d'ici 2050. L'étiologie est multifactorielle, mélangeant environnement, prédisposition génétique et inflammation. La cible d'un traitement préventif ou ralentissant l'évolution inexorable est donc difficile à trouver, les études cliniques médicamenteuses se focalisant sur des anomalies de la cascade du complément, pour l'instant décevantes.

Quand les cellules visuelles ont disparu, on pourra imaginer l'utilisation de cellules souches rétiniennes en cours de développement mais, pour l'instant, la seule alternative aux stades terminaux est l'utilisation de photorécepteurs artificiels quand il n'y a plus aucune vision centrale. Tous les patients devraient bénéficier d'une rééducation basse vision dès qu'une gêne est notée, améliorant souvent la qualité de vie.



Y. LE MER
Hôpital Fondation A. de Rothschild,
PARIS.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) atrophique, dans sa forme terminale d'atrophie géographique (AG) de la macula, est la forme la plus fréquente de DMLA. Elle touche environ 2,5 % de la population de plus de 60 ans et son incidence devrait fortement augmenter au cours des années à venir. Si elle désigne habituellement la DMLA sèche, l'atrophie étendue peut aussi être le résultat d'une néovascularisation choroïdienne (NVC) totalement éteinte et on peut parfois ne retrouver aucun élément laissant supposer qu'il y a eu un NVC au cours de l'évolution amenant à cette forme terminale. Nous ne parlerons ici que de la forme pure, faite de patchs d'atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP) avec disparition en regard des photorécepteurs en avant et de la choriocapillaire en arrière.

L'évolution est souvent étudiée par des rétinothographies faites en autofluorescence bleue, en proche infrarouge et en couleurs s'intéressant à la surface des lésions et leur progression "géographique" [1], mais une nouvelle classification complémentaire basée sur l'anatomie en OCT est apparue [2].

En considérant seulement la surface d'extension, on constate souvent une discordance entre l'anatomie et la fonction, expliquée en OCT (*fig. 1*). En effet, des formes de disparition de la rétine externe sans atrophie complète de l'EP peuvent exister et on décrit ainsi 4 stades : l'atrophie complète de l'EP et de la rétine externe, l'atrophie incomplète de l'EP et de la rétine externe, l'atrophie complète de la rétine externe mais pas de l'EP et l'atrophie incomplète de la rétine externe (*fig. 2 et 3*). Cette dernière classification a l'avantage d'introduire un élément de pronostic supplémentaire et peut guider des futurs traitements : par exemple, la disparition incomplète de la rétine externe sans atteinte majeure de l'EP pourrait être un bon point d'entrée pour un traitement visant à améliorer la vision alors que, si la rétine externe est détruite, on peut seulement espérer limiter l'extension des lésions sans améliorer la vision.

L'origine de l'atrophie géographique reste sujette à controverse, mélangeant des facteurs génétiques et environnementaux [3]. On sait que la prévalence n'est pas la même dans les différentes régions du monde. Le consensus

Revue générale

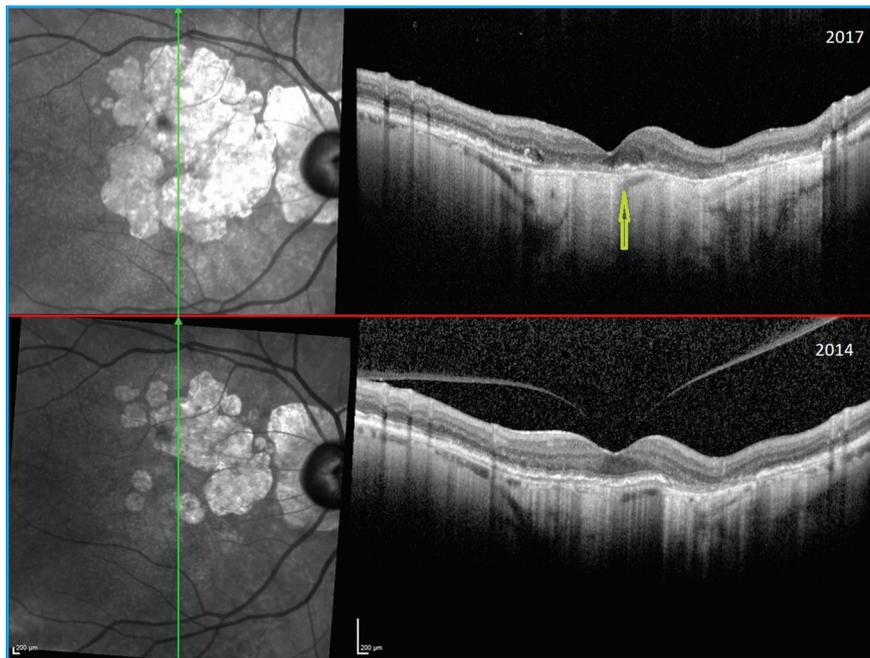


Fig. 1 : Évolution d'une atrophie géographique entre 2014 et 2017. Si on voit bien l'extension géographique sur les clichés infrarouges, les modifications en OCT avec la disparition progressive des couches externes de la rétine renseignent également sur l'évolution fonctionnelle. Les quelques photorécepteurs résiduels (flèche verte) expliquent l'acuité résiduelle de 2/10.

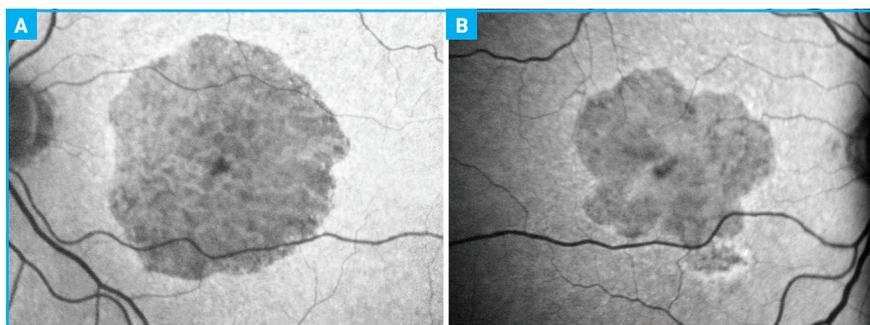


Fig. 2 : Atrophie géographique semblant symétrique sur les deux yeux d'une patiente de 70 ans. Si l'œil gauche (A) a bien une acuité de 1/20, l'œil droit (B) conserve une acuité de mauvaise qualité mais mesurée à 4/10.



Fig. 3 : L'OCT maculaire de l'œil droit explique cette acuité en montrant des photorécepteurs survivants (flèche verte), qui pourraient être une cible parfaite pour un traitement de sauvetage de la vision.

syntactique n'étant pas encore obtenu, il est difficile de comparer les chiffres mais les estimations générales montrent une prévalence plus importante en Europe et aux États-Unis qu'en Asie et en Afrique, estimations vérifiées si on s'intéresse aux types ethniques sans considérations géographiques.

L'étiologie de la DMLA et de l'AG reste imprécise, elle résulterait d'une combinaison de facteurs, notamment un stress oxydatif marqué, une inflammation chronique ainsi que des facteurs génétiques et environnementaux prédisposants. Les acides gras et la présence de photosensibilisateurs augmentent la production de produits réactifs de l'oxygène (ROS) dans la rétine. Le stress oxydatif induit par les ROS peut provoquer l'induction d'une nécrose programmée dans les cellules de l'EP et une inflammation chronique, conduisant à une réponse immunitaire pathologique dans la maculopathie liée à l'âge (MLA) puis à l'atrophie. Génétiquement, le polymorphisme dans un certain nombre de gènes, y compris ceux de la voie du complément, a été associé à la DMLA, soulignant l'implication de l'inflammation, du métabolisme lipidique et du dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire dans la MLA puis l'atrophie.

Ces modifications génétiques prédisposantes sont retrouvées dans plus de 50 % des cas. Il s'agit d'un domaine de recherche actif mais l'hypothèse actuelle est qu'avec le vieillissement, les dommages causés par les facteurs de stress oxydatif s'accumulent ce qui, en raison de cette prédisposition génétique, se traduirait par l'apparition de dépôts de drusen et de lipofuscine (DMLA précoce et intermédiaire). Ces produits et d'autres du stress oxydatif peuvent déclencher une inflammation locale par de multiples voies, en particulier par celle de la cascade du complément, conduisant finalement à la perte de photorécepteurs, de l'EP et de choriocapillaire, aboutissant à des lésions atrophiques qui augmentent avec le temps.

Plus récemment, une autre hypothèse est née : grâce à l'angiographie par OCT, des modifications du flux de la choriocapillaire ont été retrouvées autour des lésions d'atrophie [4], porteuses de nouvelles théories vasculaires dans l'étiologie de l'atrophie géographique. Cependant, le rôle de la choriocapillaire étant la nutrition des photorécepteurs à travers l'EP, on peut aussi imaginer que c'est la disparition des photorécepteurs qui provoque celle de la choriocapillaire.

Traitements

La prise en charge thérapeutique est pour l'instant limitée, en l'absence de certitudes sur l'origine de l'atrophie. Si, pour la DMLA néovasculaire, la découverte du rôle du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) a permis l'apparition et l'explosion des traitements améliorant ou stabilisant l'acuité depuis un peu plus de 15 ans, il n'y a pas encore de certitude pour l'atrophie géographique. Les anti-VEGF traitent efficacement la néovascularisation indépendamment de son étiologie, ce qui ramène après quelques années la DMLA néovasculaire traitée à une DMLA atrophique. Il est d'ailleurs parfois très difficile de faire rétrospectivement, cliniquement comme en OCT, la différence entre les deux. Il n'existe pas encore cette chance pour l'atrophie géographique "pure", pour laquelle des hypothèses étiologiques existent mais sans cible clairement définie, qui pourrait conduire avec certitude à un traitement antagoniste spécifique.

Le plus utile pour les patients reste pour l'instant la prise en charge orthoptique de basse vision et la connaissance par les ophtalmologistes des études visant à essayer de ralentir l'évolution pour adresser les patients dans les centres participants. Enfin, dans les cas d'atrophie géographique étendue avec des acuités à moins de 1/20, on pourra proposer bientôt des traitements de remplacement des photorécepteurs disparus par rétine artificielle.

Prise en charge orthoptique

Elle reste donc la base du traitement pour l'immense majorité des patients qui devraient être systématiquement adressés aux orthoptistes et centres spécialisés dès que la situation l'exige, c'est-à-dire dès que le patient est gêné [5-7]. La prise en charge comprend d'abord un bilan subjectif qui évaluera la gêne ressentie et la motivation du patient, puis un bilan objectif qui permettra entre autres buts la recherche d'un point de fixation stable extrafovéolaire (*fig. 4*).

La rééducation permettra d'améliorer l'utilisation des aides optiques éventuellement utiles et de développer la stabilité de fixation. Il faut bien faire comprendre au patient que la rééducation n'améliore souvent pas l'acuité visuelle et n'interagit pas avec l'évolution, mais améliore considérablement la qualité de vie en lui apprenant à mieux utiliser les capacités visuelles résiduelles. Il n'y a que rarement besoin des systèmes grossissants complexes, difficiles à utiliser, et la surcorrection de près, éventuellement avec une loupe à main, peut suffire,

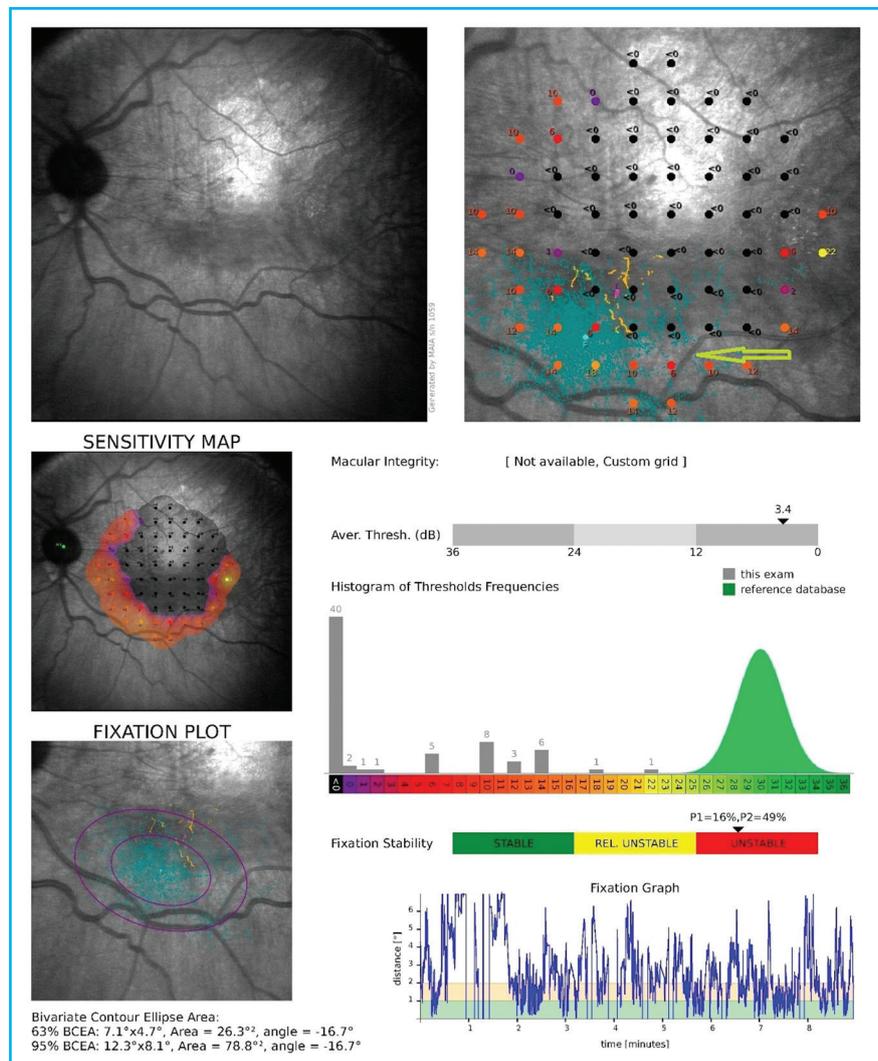


Fig. 4 : Localisation en micropérimétrie du PRL (*Preferred Retina Locus*), point de fixation excentrique choisi par le patient et développé par la rééducation basse vision. À noter qu'un meilleur point de fixation peut être retrouvé en basse vision et le travail consistera à apprendre au patient à changer de PRL s'il donne de meilleures performances visuelles. Ce n'est cependant qu'une partie de cette rééducation.

I Revues générales

associée à une rééducation prolongée pour ancrer l'excentricité de la vision.

■ Freiner l'évolution

De nombreuses études sont en cours depuis quelques années, la plupart en phases I/II, très peu passées en phase III, presque toutes basées sur la théorie de l'anomalie dans la cascade du complément qui serait à l'origine de l'atrophie rétinienne secondaire aux dépôts sous-rétiens [8]. À l'heure de l'écriture de ce papier, une trentaine d'études préliminaires sont en cours et nous ne citerons que quelques exemples tirés du site clinicaltrials.gov. L'absence de traitement approuvé a provoqué l'intérêt de certains laboratoires qui commencent à proposer soit différentes cibles pour rétablir un fonctionnement normal de la cascade du complément, soit cherchent à en limiter les conséquences pathologiques.

>>> Réduire la production de produits résultants du stress oxydatif et donc l'apparition de drusen et lipofuscine pour diminuer l'inflammation locale (élamipretide par exemple, en étude par injections sous-cutanées). On peut en rapprocher les études de photobiomodulation qui stimulerait le métabolisme des cellules dans les phases précoces [9], de même que les études de traitement par laser en dessous du seuil de photocoagulation dans le même but [10].

>>> Protéger de l'apoptose les cellules menacées par l'inflammation : injections intrarétiniennes d'ONL1204.

>>> Réguler l'action de la cascade du complément, soit chez les patients avec une mutation prouvée sur le facteur C1 du complément, soit de façon plus générale, sans tenir compte du profil génétique. Les voies d'abord sont soit intravitréennes répétées, soit par injections sous-rétiniennes pour les thérapies géniques : – diminuer l'activité du facteur du complément B (IONIS-FB-LRx, utilisé en injections sous-cutanées) ;

– lutter contre la trop forte activité du complément C3 (par anticorps humanisés en injection intravitréenne de l'étude CATALINA) ou du C5 comme avec l'avacincaptad pegol (par injections intravitréennes comme dans l'étude ISEE2008 actuellement en cours) [11] ou des deux en même temps avec le ANX007, anticorps monoclonal se liant à un fragment du C1q qui permettrait de réguler l'expression du C3 et du C5 ;

– le HMR59, porté par un adénovirus, est injecté en sous-rétinien dans une phase I/II avec une normalisation de la cascade du complément pour cible.

>>> Diminuer l'apoptose rétinienne et l'extension géographique, en se basant cette fois-ci plus sur des études épidémiologiques que des connaissances physiopathologiques claires : un essai est en cours avec la metformine, donnée pour diminuer la progression des MLA chez des patients non diabétiques, ou une tétracycline, la doxycycline, dont l'action anti-inflammatoire pourrait également ralentir l'évolution.

La liste des études cliniques reste longue mais probablement moins que celle des études qui n'ont pas passé la phase I/II. Jusqu'à présent, aucune étude de phase III après une phase II semblant prometteuse n'est parvenue à obtenir des résultats significatifs sur le ralentissement de la progression, comme par exemple celle utilisant le lampalizumab [12], étude la plus grande jamais faite sur ces traitements.

■ Réparer les lésions de l'épithélium pigmentaire

Le phénomène le plus visible dans l'atrophie géographique est la disparition progressive de l'épithélium pigmentaire, dont on pense que le métabolisme anormal provoque l'apparition de MLA qui stimule des réactions inflammatoires mal contrôlées par la cascade du complément. Remplacer l'épithélium pigmentaire par des cellules souches différenciées en EP peut donc paraître

une bonne solution. La différenciation des cellules souches autologues ne ferait que reproduire les anomalies génétiques initiales et la meilleure solution semble donc d'utiliser des cellules d'origine embryonnaire transformées en EP. L'espace sous-rétinien bénéficie d'un certain privilège immunitaire, le contrôle d'une réaction contre le tissu greffé est maintenant bien codifié et semble possible avec un traitement anti-rejet de quelques semaines.

Cette approche a commencé il y a une dizaine d'années et progresse doucement depuis, ralentie par l'absence de modèle animal, les résultats *in vitro* sur culture ne pouvant prédire ceux *in vivo* en raison des interactions entre les cellules souches différenciées en EP, une membrane de Bruch elle-même anormale, épaissie et fragmentée dans la MLA et le métabolisme des photorécepteurs sus-jacents. Les modèles de différenciation des cellules embryonnaires en EP semblent maintenant stables, sans que l'on puisse toutefois toujours reproduire des cellules ayant exactement les mêmes activités métaboliques que celles d'un EP normal [13].

De nombreuses questions se posent encore :

- quelle est l'activité métabolique réelle des cellules de l'EP recréé ?
- quelle est leur survie dans l'espace sous-rétinien sur une membrane de Bruch altérée ?
- est-il possible d'utiliser des cellules d'EP transplantées sur une membrane de Bruch synthétique ?
- a-t-on la certitude que les cellules transplantées ne vont pas continuer à se multiplier (téatogénicité) ?
- l'EP recréé peut-il sauver les photorécepteurs restants ou même refaire fonctionner les photorécepteurs endommagés mais pas encore disparus ?

On peut reprendre la conclusion donnée par Bainbridge sur ses études orientées vers les patients présentant une perte de vision centrale par maladie de Stargardt

étendue [14]: “*les preuves de l’innocuité appuient largement la justification d’études supplémentaires pour explorer l’impact d’une intervention à un stade précoce de la dégénérescence lorsque les photorécepteurs survivants peuvent bénéficier d’une amélioration de la fonction et de la survie*”.

Il faudrait donc oser greffer des patients à un stade débutant de l’atrophie avec une acuité visuelle pas trop basse pour enrayer ou inverser l’évolution, ce qui reste difficile à proposer mais viendra certainement dans un avenir que l’on espère proche. À un stade avancé, quand il n’y a plus de photorécepteurs à secourir, il faudrait non seulement remplacer l’EP mais surtout y associer des photorécepteurs également dérivés des cellules souches embryonnaires. Ces travaux, menés par exemple à l’Institut de la Vision à Paris par l’équipe d’Olivier Gouraud et José Sahel [15], semblent extrêmement prometteurs mais encore à un stade très préliminaire.

Remplacer les photorécepteurs disparus

Dans l’atrophie géographique avancée, nous avons vu la cascade d’événements qui aboutit à la destruction étendue des photorécepteurs. Indépendamment des causes initiales, sachant que les cellules rétiniennes de transmission restent longtemps préservées, la stimulation de ces structures par des photorécepteurs

artificiels est-elle possible? C’est le but des études utilisant la puce PRIMA, une plaque de 4 mm² et 30 µm d’épaisseur implantée sous la macula atrophique. Cette puce comporte un peu moins de 400 micro-diodes stimulées par un faisceau de lumière dans le proche infrarouge et transformant le signal infrarouge en stimulation électrique transportée par les cellules bipolaires et ganglionnaires au nerf optique. Le faisceau infrarouge amène aussi l’énergie au système qui peut donc être totalement sans fil, facilitant son implantation sous-rétinienne par voie de vitrectomie. La position sous-rétinienne permet également d’utiliser le premier codage du signal réalisé ainsi la rétinitopie et donnant une qualité de vision bien meilleure que ce que faisaient les systèmes de rétine artificielle prérétiens (fig. 5).

POINTS FORTS

- La DMLA atrophique est fréquente, avec une incidence augmentant avec celle de l’espérance de vie.
- Elle est multifactorielle donc rendant les traitements préventifs difficiles à évaluer.
- De nombreuses études sont en cours pour essayer de ralentir l’évolution: les patients devraient être adressés aux centres spécialisés.
- Dès qu’une gêne importante apparaît, les patients devraient être confiés à des centres de rééducation basse vision.

Après quelques années de mise au point et d’études animales [16], une première étude de faisabilité et sécurité sur 5 patients est pratiquement terminée (PRIMA-FS), montrant une amélioration visuelle chez tous les patients suivis à 3 ans sans dégradation de la vision naturelle en dehors de la puce [17], ouvrant la voie à une étude multicentrique internationale européenne qui vient de commencer (PRIMAVERA). Le recrutement est limité à des patients ayant une acuité visuelle résiduelle de moins de 1/20 sur l’œil inclus, uniquement par DMLA sèche, sans aucun antécédent de néovascularisation ni d’autre pathologie associée qui pourraient intervenir dans la baisse d’acuité. Les résultats seront jugés après au moins 3 ans sur l’acuité visuelle récupérée, l’amélioration de la qualité de vie et les éventuels incidents.



Fig. 5: Évolution de l’atrophie géographique d’une patiente de 72 ans. La dégradation de l’acuité visuelle, passant de 5/10 en 2013 à moins de 1/20 en 2017 à gauche, a fait proposer l’implantation d’une puce sous-rétinienne PRIMA il y a 3 ans.

Revue générale

Conclusion

La DMLA sèche reste donc une des dernières frontières dans la pathologie rétinienne, avec de nombreuses études cherchant soit à ralentir l'évolution vers une atrophie géographique étendue, soit à remplacer l'épithélium pigmentaire malade à un stade précoce ou à un stade plus tardif et, dans ce cas, en y associant des photorécepteurs. À un stade tardif d'atrophie complète, la seule solution reste d'utiliser des photorécepteurs artificiels, insensibles aux conditions sous-jacentes de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire.

BIBLIOGRAPHIE

- SCHMITZ-VALCKENBERG S. The journey of "geographic atrophy" through past, present, and future. *Ophthalmologica*, 2017;237:11-20.
- SADDA SR, GUYMER R, HOLZ FG *et al.* Consensus definition for atrophy associated with age-related macular degeneration on OCT: classification of atrophy report 3. *Ophthalmology*, 2018;125:537-554.
- FLECKENSTEIN M, MITCHELL P, FREUND KB *et al.* The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2018;125:369-390.
- STREHO M, LAVALLEE G, AIMADALY M *et al.* Geographic atrophy and OCT angiography: descriptive study and correlation with autofluorescence. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2019;50:e222-e228.
- VAN NISPEN RM, VIRGILI G, HOEBEN M *et al.* Low vision rehabilitation for better quality of life in visually impaired adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020;1:CD006543.
- COHEN SY, DELHOSTE B, BEAUNOIR MP *et al.* Guide pratique de rééducation des bases visions : réhabilitation visuelle des personnes adultes malvoyants atteintes de DMLA ou autres maladies maculaires. EMC : Elsevier, 2000.
- FINTZ AC, GOTTENKIENE S, SPEEG-SCHATZ C *et al.* Qualité de vie des déficients visuels adultes après prise en charge en consultation basse vision : une étude pilote. *J Fr Ophtalmol*, 2011;34:526-531.
- KASSA E, CIULLA TA, HUSSAIN RM *et al.* Complement inhibition as a therapeutic strategy in retinal disorders. *Expert Opin Biol Ther*, 2019;19:335-342.
- MARKOWITZ SN, DEVENYI RG, MUNK MR *et al.* A double-masked, randomized, sham-controlled, single-center study with photobiomodulation for the treatment of dry age-related macular degeneration. *Retina*, 2020;40:1471-1482.
- GUYMER RH, WU Z, HODGSON LAB *et al.*; Laser Intervention in Early Stages of Age-Related Macular Degeneration Study Group. Subthreshold nanosecond laser intervention in age-related macular degeneration: The LEAD randomized controlled clinical trial. *Ophthalmology*, 2019;126:829-838.
- JAFFE GJ, WESTBY K, CSAKY *et al.* C5 inhibitor avacincaptad pegol for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: a randomized pivotal phase 2/3 trial. *Ophthalmology*, 2020;123:576-586.
- HOLZ FG, SADDA SR, BUSBEE B *et al.*; Chroma and Spectri Study Investigators. Efficacy and safety of lampalizumab for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: Chroma and Spectri phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:666-677.
- QIU TG. Transplantation of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells (MA09-hRPE) in macular degeneration. *NPJ Regen Med*, 2019;4:19.
- MEHAT MS, SUNDARAM V, RIPAMONTI C *et al.* Transplantation of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells in macular degeneration. *Ophthalmology*, 2018;125:1765-1775.
- GAGLIARDI G, BEN M'BAREK K, CHAFFIOL A *et al.* Characterization and transplantation of CD73-positive photoreceptors isolated from human iPSC-derived retinal organoids. *Stem Cell Reports*, 2018; 11:665-680.
- PALANKER D, LE MER Y, MOHAND-SAID S *et al.* Photovoltaic restoration of central vision in atrophic age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2020;127:1097-1104.
- MUQIT MMK, HUBSCHMAN JP, PICAUD S *et al.* PRIMA subretinal wireless photovoltaic microchip implantation in non-human primate and feline models. *PLoS One*, 2020;15:e0230713.

L'auteur a déclaré être consultant auprès de la société Pixium-Vision.



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

Par S. Stéphan, S. Doan

REVUES GÉNÉRALES

DOSSIER : PRISE EN CHARGE DU GLAUCOME



Comment débiter le traitement d'un glaucome à angle ouvert: collire ou trabéculoplastie laser ?

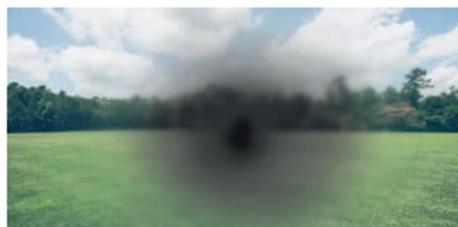


Quoi de neuf dans le glaucome ?



Glaucome à angle ouvert: quand opérer et quelle technique ?

REVUE DE PRESSE



18 MAI 2021

0

Modification des flux choroïdiens associés aux inhibiteurs de la phosphodiésterase 5

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



17 MAI 2021

Lésions paravasculaires et myopie pathologique



15 AVRIL 2021

Imagerie en RetroMode



13 AVRIL 2021

Photobiomodulation: ne nous emballons pas!



23 MARS 2021

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



L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE 2020

26 MAI 2021

0

Quoi de neuf dans le glaucome ?



L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE 2020

21 MAI 2021

0

Quoi de neuf en DMLA ?



2e Edition
Vision glaucome
Au cas par cas

1^{re} plateforme d'échanges cliniques en ophtalmologie
Après une première étape de recueil de cas cliniques, retrouvez les 5 cas retenus par le Groupe Glaucome en vous inscrivant à la 2^e Webconférence Vision Glaucome.

Webconférence le 8 Juin de 20h30 à 22h00

Interaction en DIRECT avec les auteurs et les experts glaucome!

Inscrivez-vous

EN PARTENARIAT AVEC **réalités** OPHTALMOLOGIQUES
Inscription obligatoire. Site réservé au corps médical. **BAUSCH+LOMB**



Adaptation de lentilles souples techniques
Conseils d'experts

LIRE

ARCHIVES NUMEROS >

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

Elle s'occupe de son époux
parkinsonien

Elle est traitée depuis
plus de dix ans
pour son hypertension

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

GLAUCOME OU HYPERTENSION OCULAIRE

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

Nouveau



UNIDOSE

SANS CONSERVATEUR

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

BRIMAZED®

Brimonidine tartrate 2 mg/mL,
collyre en solution en récipient unidosé

LE SEUL ALPHA-2 ADRÉNERGIQUE **SANS CONSERVATEUR** POUR LE TRAITEMENT DE L'HYPERTONIE ET DU GLAUCOME ¹
VOS PATIENTS, LEURS HISTOIRES, VOTRE BRIMAZED®



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

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

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

Horus
PHARMA

APPORTEUR DE SOLUTIONS