

# RéfleXions

## Ophtalmologiques

**109**

Tome 12  
novembre  
2007



### **Cornée**

Cross-linking du collagène  
dans le traitement du kératocone :  
mythe ou réalité ?



### **Réfractive**

Les nouveaux modes de traitement  
sur la plateforme Bausch & Lomb :  
Indications (1ère partie)



### **Enquête**

Habitudes des Ophtalmologistes  
français fin 2006



### **8ème Congrès des JRO**

13-14-15 Mars 2008  
Cité des sciences - Paris - La Villette

ISSN : 1274-5243

## **Dossier**

### **Les traitements par injections intra-vitréennes (IVT)**



**Coordination scientifique :**  
**Frank Becquet**

# PUB TOBRADEX

page  
2

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

Jean-Paul ADENIS	Jean-François KROBELNIK
Jean-Louis ARNE	Dan LEBUISSON
Georges BAIKOFF	Jean-François LE GARGASSON
Christophe BAUDOUIN	Phuc LE HOANG
Alain BECHETOILLE	Yves LACHKAR
Jean-Paul BERROD	Pascale MASSIN
Alain BRON	André MATHIS
Emmanuel CABANIS	Michel MONTARD
Gilles CHAINE	Serge MORAX
Joseph COLIN	Jean-Philippe NORDMANN
Christian CORBE	Yves POULQUEN
Gabriel COSCAS	Gilles RENARD
Philippe DENIS	Isabelle RISS
Jean-Louis DUFIER	Gisèle SACHS
Jacques FLAMENT	José SAHEL
Pierre GASTAUD	Jean-Jacques SARAGOUSSI
Alain GAUDRIC	Gisèle SOUBRANE
Philippe GIRARD	Paul TURUT
Henry HAMARD	Marc WEISER
Thanh HOANG XUAN	

## COMITÉ DE RÉDACTION

Surface oculaire : Serge DOAN, Hervé ROBIN
Cornée : Marc MURAINÉ, Paul DIGHERO, Benoit BRIAT
Cataracte : Patrice VO TAN
Glaucome : Héliène BRESSON-DUMONT
Nadine HAMELIN
Uvéites : Bahram BODAGHI
Rétine médicale : Eric SOUJED
Rétine chirurgicale : Frank BECQUET, Sarah SCHEER
Neuro-ophtalmologie : Dan MILÉA
Paupière et orbite : E. LONGUEVILLE, JM. PIATON
Contactologie : Stéphane FIAT-RUBOLINI
Chirurgie réfractive : Olivier PRISANT
Strabo / Ophthmo-ped : Emmanuel BUI QUOC
Ophthmo-oncologie : Laurent KODJIKIAN

Directeur de la rédaction : Pierre-Yves SANTIAGO  
 Rédacteur en chef : Olivier PRISANT  
 Conseiller Spécial de la Rédaction (Formation) : Alain Gaudric

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris  
 Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59  
 E-mail : la@jbsante.fr

Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI  
 Secrétariat Général de rédaction : Yaëlle ELBAZ  
 Maquette : Clémence KINDERF  
 Service commercial : Nathalie BOREL  
 Abonnements : Louise ASCOLI  
 Secrétariat : Priscilla HARTMANN

Imprimerie Giroud - 67190 Mutzig/31553  
 ISSN : 1274-5243  
 Commission paritaire : 0112 T 81079  
 Tirage : 6000 ex - Dépôt légal : 4<sup>ème</sup> trim. 2007

## SOMMAIRE

## DOSSIER

## LES TRAITEMENTS PAR INJECTIONS INTRA-VITRÉENNES (IVT)

- 5** Réalisation pratique d'une injection intra-vitréenne ———— M. Quaranta, M. Mauget-Faysses
- 11** Mise au Point sur les Traitements par injections intra-vitréennes anti-angiogéniques dans la DMLA de forme néovasculaire — C. Boscher, P. Verdy
- 21** Traitement des pathologies oculaires inflammatoires et infectieuses par les IVT ———— Ghislaine Ducos de Lahitte et Bahram Bodaghi
- 26** Prise en charge thérapeutique du diabète et des pathologies vasculaires (hors DMLA) par injections intra-vitréennes ———— Jean-François Girmens

## CORNÉE

- 29** Cross-linking du collagène dans le traitement du kératocône : mythe ou réalité ? ———— F. Malecaze, J. Couillet

## RÉFRACTIVE

- 34** Les nouveaux modes de traitement sur la plateforme Bausch & Lomb : Indications (1<sup>ère</sup> partie) ———— Michaël Assouline

## ENQUÊTE

- 40** Habitudes des Ophtalmologistes français fin 2006 ———— Richard Gold

## CONGRÈS

- 43** ESCRS : Morceaux choisis ———— Olivier Prisant

8<sup>ÈME</sup> CONGRÈS DES JRO

- 45** 13-14-15 Mars 2008 - Cité des sciences - Paris - La Villette

## 24 ABONNEMENT

## 50 AGENDA, RENCONTRES...

## 0 ACTUALITÉS

Les articles de "Réflexions Ophtalmologiques" reflètent l'opinion des auteurs et n'engagent en aucune façon la responsabilité de la Société éditrice. Aucun article publié dans ce numéro ne peut être reproduit quels que soient la forme et les procédés sans l'autorisation expresse de l'éditeur.

PUB

BD

page

4

## LES TRAITEMENTS PAR INJECTIONS INTRA-VITRÉENNES (IVT)

## Réalisation pratique d'une injection intra-vitréenne

M. QUARANTA, M. MAUGET-FAÏSSE

Centre Ophtalmologique Rabelais, Lyon

La technique de réalisation des injections intra-vitréennes (IVT) a été décrite dans un article paru au Journal Français d'Ophtalmologie et dans une série de recommandations de l'AFSSAPS. Une expérience accrue des modalités d'injection a amené à une révision de certaines des normes initiales, visant à simplifier le geste.

Nous détaillerons dans cet article la technique de base et les modifications du protocole d'injection les plus récentes ainsi que les points qui restent encore controversés.



### Introduction

Les injections intra-vitréennes (IVT) concernent actuellement les corticoïdes et surtout les anti-VEGF utilisés pour la prise en charge des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative.

Après un article paru dans le journal Retina, en 2004, une description de la méthode pratiquée en France a été publiée dans le JFO, en janvier 2006. En Juillet 2006, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS) a édité une série de recommandations sur le bon usage du pegaptanib (premier anti-VEGF disponible pour le traitement de la DMLA).

Depuis cette date, forts des études cliniques montrant l'efficacité des anti-VEGF injectés dans le vitré toutes les 4 à 6 semaines, et grâce à la mise à disposition des anti-VEGF, le nombre d'IVT réalisées a considérablement augmenté. L'expérience acquise a contribué à préciser la procédure et à apporter quelques modifications pratiques par rapport aux recommandations initiales, considérées aujourd'hui trop strictes.

Nous essayerons de détailler la pratique actuelle des IVT.



### Généralités

L'IVT doit être réalisée par un ophtalmologiste expérimenté, dans des conditions d'asepsie stricte. Les deux yeux ne doivent pas être injectés simultanément.



Figure 1 : Le kit jetable



### Avant l'injection



#### Information du patient

«Il est indispensable d'informer le patient des bénéfices et des risques potentiels liés à la procédure et au médicament, et de l'éduquer sur les différents symptômes et signes évoquant une complication nécessitant une prise en charge sans délai».

Cette information doit être orale et écrite. Et dans ce but on pourra se servir de la fiche d'information écrite de la Société Française d'Ophtalmologie.

Il est préférable que le patient soit accompagné (trouble visuel après l'IVT), qu'il évite le port de lentilles de contact environ une semaine avant l'injection et que la peau du visage et des paupières soit lavée et sans maquillage. La douche et le shampoing avant l'IVT sont préconisés mais pas toujours réalisables.



#### Allergies

Toute allergie locale ou générale aux produits nécessaires avant et après l'IVT (anesthésique, antibiotiques, povidone iodée) doit être recherchée.

## Réalisation pratique d'une injection intra-vitréenne

Concernant la Bétadine®, les allergies locales (eczéma de contact) sont rares et les réactions anaphylactiques, si elles existent, sont plus qu'exceptionnelles. Des allergies aux produits de contraste iodés ou aux fruits de mer ne constituent pas une contre indication à l'utilisation de la Bétadine®. L'utilisation de la Bétadine oculaire 5% est donc vivement recommandée, car la réduction du risque d'endophtalmie contrebalance largement le risque anaphylactique.

L'Amukine sera réservée aux cas de réaction anaphylactique prouvée à la Bétadine®.

## ▶▶▶▶

**Conjonctivite ou blépharite**

La plupart des endophtalmies ont pour origine une bactérie conjonctivale ou palpébrale du patient. Il est donc nécessaire de rechercher toute infection et de procéder à son traitement avant que l'IVT ne soit réalisée.

## ▶▶▶▶

**Glaucome et pression intraoculaire**

Chez les patients porteurs d'un glaucome, il est nécessaire de s'assurer d'un bon équilibre de la pression intraoculaire. Il est donc recommandé de mettre en oeuvre tous les moyens thérapeutiques disponibles afin de maîtriser l'équilibre tensionnel, dans la période précédant l'injection.

## ▶▶▶▶

**Examen du fond d'œil**

Il est nécessaire de vérifier l'absence de lésion au fond d'œil, en particulier de la périphérie rétinienne.

## ▶▶▶▶

**Traitement anti-coagulant ou anti-agrégant plaquettaire**

Bien équilibré (INR dans les valeurs cibles habituelles), un traitement anti-coagulant ne constitue pas une contre-indication formelle à l'IVT. Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à un risque hémorragique excessif et l'injection intra-vitréenne est alors déconseillée.

Il faut noter que l'existence d'une thrombopénie sévère (< 50 G/L) ou la prise d'un traitement anti-agrégant plaquettaire constituent des facteurs de risque surajoutés de saignement intra-oculaire et doivent donc être pris en compte.

## ▶▶▶▶

**Antibioprophylaxie pré-opératoire**

A ce jour, il n'existe pas de consensus sur l'utilisation d'un antibiotique en collyre avant l'IVT et il n'y a pas de preuve scientifique établie de l'intérêt d'une antibiothérapie prophylactique.

## ▶▶▶▶

**Où pratiquer l'injection ?**

Pour assurer une asepsie optimale, l'IVT se pratique généralement en ambulatoire au bloc opératoire, ou dans une salle dédiée propre (murs et sols lisses, pièce peu encombrée dans laquelle un dépoussiérage humide aura été réalisé régulièrement), bien éclairée, disposant d'un système de lavage des mains conforme aux recommandations en vigueur et régulièrement entretenu (contrôle bactériologique périodique de l'eau).

Afin de limiter les turbulences aériennes, les fenêtres éventuelles et la porte de la salle dédiée doivent être fermées durant toute la séance d'injection. De plus les systèmes de climatisation ou ventilation éventuels seront arrêtés (à l'exception des systèmes de filtration de l'air) et il ne devra pas y avoir de passage.

La salle dédiée sera désinfectée après chaque séance d'injections (essuyage humide avec un détergent désinfectant de l'environnement proche de l'acte : table, lit ou fauteuil du patient et matériel y compris l'éclairage).

La possibilité de réaliser des IVT dans une salle dédiée doit être réaffirmée.

Compte tenu du risque de survenue de réactions anaphylactiques certes rares mais potentiellement graves, l'opérateur doit avoir à disposition le matériel d'urgence de réanimation.

## ▶▶▶▶

**Préparation du patient**

La dilatation pupillaire avant l'IVT n'est pas indispensable, ni nécessaire car elle peut constituer une source de contamination de la surface oculaire, malgré l'usage de collyres unidose. De plus la mydriase thérapeutique risque de masquer la dilatation pupillaire observée en cas d'arrêt circulatoire au niveau de l'artère centrale de la rétine.

Pour rentrer dans la salle d'IVT, l'opérateur et le patient doivent revêtir une tenue de protection : masque pour l'opérateur, charlotte et sur-chaussures. De plus le patient doit également revêtir une blouse à usage unique.

Une fois le patient installé, on effectuera une première désinfection de la surface de la peau péri-oculaire par la povidone iodée scrub, en prenant soin de ne pas en mettre dans l'œil et on instillera une première goutte d'anesthésie topique (collyre anesthésique unidose : type oxybuprocaine ou tétracaïne).



Figure 2 : Site d'injection : 4 mm au limbe. Le marqueur jetable

## Réalisation pratique d'une injection intra-vitréenne



## Préparation du matériel et de l'opérateur

La traçabilité des matériels re-stérilisables ou à usage unique doit être assurée. Il est recommandé d'avoir à disposition le matériel permettant d'effectuer une paracentèse stérile si besoin. L'opérateur sera servi par un assistant afin de ne pas commettre de fautes d'aseptie.



## Le matériel

Champ stérile, marqueur de la pars plana (compas ou marqueur de 3.5/4 mm stériles), pince à griffe stérile (facultative), blépharostat stérile sous emballage individuel, cotons-tiges (facultatifs), compresses stériles et seringue de 1cc, montée avec une aiguille de 27 ou 30 G.

L'opérateur devra procéder à une désinfection ou à un lavage chirurgical de ses mains et avant-bras avec de la povidone iodée moussante ou un gel hydro-alcoolique, puis mettre une casaque et des gants chirurgicaux stériles. La casaque stérile est utilisée uniquement si on dispose d'un champ stérile de larges dimensions évitant le contact du chirurgien stérile avec la table opératoire non stérile. De simples blouses ou pyjamas opératoires peuvent être utilisées. Un lavage chirurgical des mains et des avant-bras ainsi que le port de gants stériles sont obligatoires. L'utilisation d'un masque pour le patient est à éviter.



## L'injection intra-vitréenne



## Comment pratiquer l'IVT ?

Après avoir badigeonné à la povidone iodée ophtalmique à 5% les paupières et les cils, une irrigation de la conjonctive sera réalisée. Une deuxième goutte d'anesthésie topique unidose (type oxybuprocaine ou tétracaïne) sera instillée.

Une fois positionnés le champ opératoire et le blépharostat pour éviter le contact entre l'aiguille et les paupières ou les cils (recouvrement des cils par StériStrip non obligatoire), on marquera la conjonctive à 3.5/4 mm du limbe. On peut utiliser une deuxième instillation de povidone au site d'injection pour faciliter la visualisation du repère conjonctival.



## L'injection intra-vitréenne

L'aiguille sera dirigée vers le centre du globe en étant perpendiculaire à la sclère et peut être introduite jusqu'à la garde. L'injection devra être lente en tenant compte de la viscosité du produit injecté.

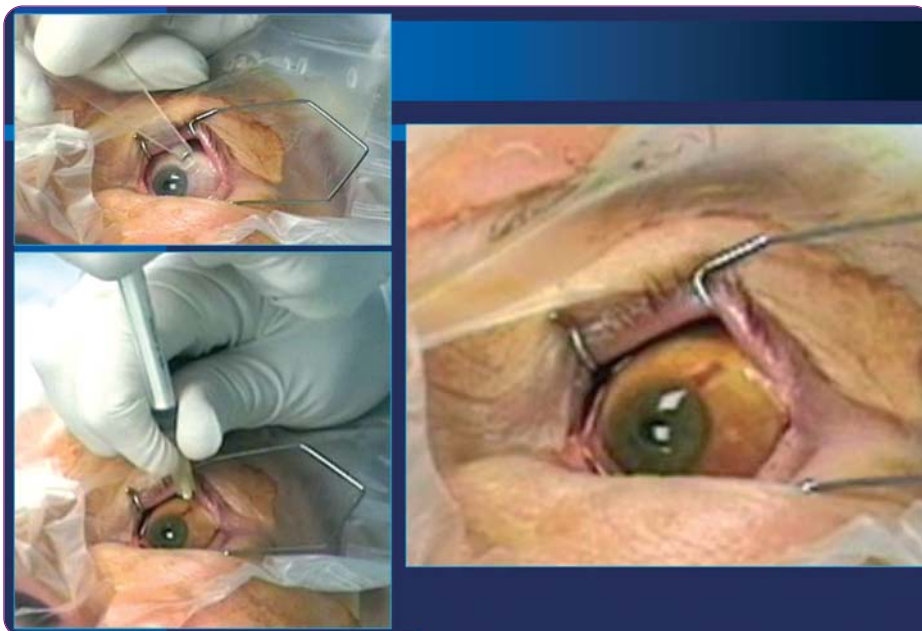


Figure 3

## Réalisation pratique d'une injection intra-vitréenne

Après le retrait de l'aiguille, on pourra comprimer sur le point d'injection, à l'aide d'un coton-tige stérile, afin d'éviter le reflux du principe actif.



### Antibiothérapie post-opératoire

Un collyre antibiotique devra être instillé en post-opératoire immédiat et prescrit jusqu'au 3<sup>e</sup> jour.



### Surveillance post-opératoire

S'assurer de la conservation de la perception lumineuse, témoin d'une perfusion adéquate de l'artère centrale de la rétine, est la seule action obligatoire dans le post-opératoire immédiat. L'absence de perception lumineuse plus de 3 minutes impose une paracentèse rapide. L'hypertonie sévère mettant en danger la perfusion de la tête du nerf optique est rare voire inexistante lorsqu'on injecte 50µl : il n'est donc pas nécessaire de procéder à la mesure de la tension oculaire. En ligne de principe, les contacts post-opératoires du globe oculaire avec du matériel non stérile doivent être limités de façon à réduire le risque infectieux.

Un pansement oculaire n'est pas nécessaire.



### Surveillance à distance de l'IVT

La surveillance doit être adaptée à la pratique clinique et doit considérer les critères de faisabilité.

Pour une première injection, lorsque le patient peut se déplacer facilement au cabinet de l'ophtalmologiste «injecteur» ou de son ophtalmologiste, une surveillance dans les 8 jours apparaît souhaitable. Cette surveillance doit essentiellement s'assurer de l'absence de signes inflammatoires ou infectieux. La mesure de la pression intra-oculaire est aussi recommandée surtout si l'on a injecté des corticoïdes. En revanche l'examen du fond d'œil sera réservé aux patients se plaignant de baisse visuelle. Pour les patients ne pouvant pas se déplacer facilement, ainsi que pour ceux qui ont déjà eu une IVT, une information orale et écrite des symptômes anormaux (baisse d'acuité visuelle, douleur oculaire ou rougeur oculaire majorée) devra leur être fournie. Ces symptômes devront alerter les patients et les conduire à faire pratiquer un examen ophtalmologique urgent.



### Les conseils à prodiguer aux patients

Informez le patient :

> sur les signes et symptômes évoquant la survenue d'événements indésirables graves,

- oculaires (endophtalmie, décollement de rétine, hémorragie rétinienne ou intra-vitréenne) : douleur oculaire, baisse de la vision ou vision floue, rougeur oculaire persistante, sensibilité à la lumière accrue, augmentation du nombre des particules dans la vision, amputation du champ visuel, sécrétions purulentes... ;

- réactions anaphylactiques (rares) : œdème du visage et/ou généralisé, éruption généralisée, difficultés respiratoires, prurit, syncope, tachycardie...

> sur la nécessité d'avertir et consulter d'urgence l'opérateur ou un autre ophtalmologiste, voire un service d'urgence, en cas de survenue de l'un ou plusieurs de ces symptômes.

Communiquer au patient la liste des numéros de téléphone à appeler dans ces cas d'urgence.

Conseiller au patient :

- de s'abstenir de conduire jusqu'à ce que la vision redevienne normale, en cas de vision floue après IVT ;

- de revenir éventuellement en consultation pour un examen oculaire de contrôle dans la première semaine suivant l'injection.



### Conclusion

La procédure décrite, tout en respectant les normes de base, essaye d'être la plus pragmatique possible.

L'absence de manipulation du globe en post-opératoire immédiat vise à réduire le risque infectieux.

Un suivi post-opératoire «allégé» tient compte du fait qu'une fréquence excessive des contrôles risque de rendre irréalisable un cycle de traitement correct et d'être donc préjudiciable pour le patient. Ce protocole est loin d'être définitif car l'expérience acquise tous les jours pourra ultérieurement le modifier et on espère l'améliorer. ■

### RÉFÉRENCES

- Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, Cunningham ET Jr, D'Amico DJ, Flynn HW Jr, Grillone LR, Hutcherson S, Liebmann JM, O'Brien TP, Scott IU, Spaide RF, Ta C, Trese MT. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina*. 2004;24:53-19.
- Korobelnik JF, Cochereau I, Cohen SY, Coscas G, Creuzot-Garcher C, Devin F, Gaudric A, Mathis A, Maugé-Fayssie M, Sahel JA, Soubrane G, Souied E, Weber M. Description des pratiques pour la réalisation des injections intra-vitréennes. *J Fr Ophtalmol*. 2006;29:82-6.
- Benz MS, Albini TA, Holz ER, Lakhanpal RR, Westfall AC, Iyer MN, Carvounis PE. Short-term course of intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Ophthalmology*. 2006;113:1174-8.
- Frenkel RE, Mani L, Toler AR, Frenkel MP. Intraocular pressure effects of pegaptanib (macugen) injections in patients with and without glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:1034-5.
- Cohen SY, Korobelnik JF, Tadayoni R, Coscas G, Creuzot-Garcher C, Devin F, Gaudric A, Maugé-Fayssie M, Sahel JA, Souied E, Weber M, Soubrane G. Injections intra-vitréennes d'anti-VEGF dans la DMLA exsudative: place des examens complémentaires dans les décisions de retraitement. *J Fr Ophtalmol*. 2007;30:330-4.



# PUB

## CARTEOL PMQ

page  
9

# PUB

# CARTEOL

page

10

## LES TRAITEMENTS PAR INJECTIONS INTRA-VITRÉENNES (IVT)

## Mise au Point sur les Traitements par injections intra-vitréennes anti-angiogéniques dans la DMLA de forme néovasculaire

CLAUDE BOSCHER, PHILIPPE VERDY

Unité d'Ophthalmologie, Hôpital Américain de Paris



### Introduction

Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est un des principaux stimulants de l'angiogenèse physiologique et pathologique de l'organisme, et aussi le plus puissant facteur de perméabilité vasculaire et donc, au niveau de l'œil, de rupture de la barrière hémato-rétinienne. On regroupe sous cette dénomination plusieurs isoformes protéiques (VEGF A, B, C, D) contrôlés par un seul gène, d'affinités différentes pour l'héparine, donc de solubilité et de capacités d'interaction différentes avec la surface cellulaire; une fois liés aux protéoglycanes des membranes cellulaires, ils peuvent être relargués selon les besoins homéostatiques, indépendamment du contrôle génétique, et se lient aux leucocytes et aux plaquettes; Dans la rétine on les trouve au niveau des cellules ganglionnaires, des cellules de Müller et de l'épithélium pigmentaire, où ils contrôlent probablement la structure et le fonctionnement de la choriocapillaire.

**L'utilisation en injections intra-vitréennes répétées de pan antagonistes du VEGF A pour la DMLA exsudative, affection handicapante, et qui entraîne dépendance et dépression, est à ce jour le traitement prouvé par études contrôlées à 2 ans, le plus efficace. C'est le début d'une ère nouvelle, puisque pour la première fois dans l'histoire du traitement de cette affection, le but des études, et les résultats visuels, ne s'expriment plus en « perte », mais en « gain » de lignes d'acuité.**

La régularisation de l'utilisation du Rabinizumab (Lucentis®)<sup>(1)</sup>, pan anti VEGF A, depuis Juillet 2007, allège les complications d'exercice générées par les délais d'agrément, de mise sur le marché, et enfin de remboursement, alors que sa molécule « mère », le Bevacizumab (Avastin®)<sup>(a)</sup>, apparemment tout aussi efficace tout en étant beaucoup moins coûteuse, mais n'ayant pas fait l'objet d'études prospectives randomisées contre placebo, était utilisable avec suffisamment d'arguments scientifiques en « off label » depuis Juillet 2005<sup>(b)</sup>, confirmés ensuite dans ce cadre<sup>(2-11)</sup>.

Des incertitudes demeurent sur les modalités de traitement, et sur les risques locaux et généraux. L'usage combiné à celui des injections intra-vitréennes de cortisone et/ou à la Photothérapie Dynamique (PDT®), et les modalités de telles associations, ont été l'objet d'études pilotes, puis d'études prospectives randomisées, dont les résultats à 2 ans sont déjà disponibles pour certaines. D'autres molécules anti-angiogéniques prometteuses, ciblant les récepteurs membranaires cellulaires du VEGF ou bloquant son contrôle génétique, sont également à l'étude.



### La situation actuelle

#### ■ Les traitements validés

- > Après le traitement LASER par Photothérapie Dynamique (PDT®), deux thérapeutiques anti-angiogéniques ont été validées: l'injection intra-vitréenne des anti VEGF A Pegaptanib (Macugen®) (anti VEGF sélectif de l'isoforme 165)<sup>(11)</sup> et Ranibizumab (Lucentis®) (pan anti VEGF de tous les isoformes A et de leurs métabolites)<sup>(1)</sup>;
- > ces trois thérapeutiques ont fait l'objet d'études contrôlées, prospectives, randomisées, contre placebo<sup>(1)(11)(12)</sup>;
- > deux de ces thérapeutiques ont été comparées entre elles de manière prospective, et randomisée: la PDT® et le Lucentis®, pour les néovaisseaux « visibles » (étude « ANCHOR »)<sup>(12)</sup>;
- > l'AMM de la PDT® pour la DMLA de forme occulte a été retirée au deuxième trimestre 2007 au niveau de l'Union Européenne.

a : Le Lucentis® est un fragment de l'Avastin®, et dont la demi vie dans le vitré est réduite environ de moitié (7 au lieu de 13 jours)

b : Présentation des résultats à 3 mois par l'équipe du Bascom Palmer Eye Institute, Miami, au cours du congrès annuel de l'ASRS (American Society of Retinal Specialists), Montréal.

### ■ Résultats des études de référence

Les anti VEGF induisent anatomiquement une diminution de l'œdème intrarétinien et de l'activité des néovaisseaux, et fonctionnellement une stabilisation ou une amélioration de la vision, mais, comme en cancérologie (la progression tumorale est ralentie mais non stoppée), aucune étude contrôlée actuellement publiée n'a pu prouver l'efficacité d'un traitement pour stopper **définitivement** le processus néovasculaire.

> **La PDT<sup>®</sup>** stabilise la maladie dans environ 40% des cas; elle améliore l'acuité visuelle dans environ 6% des cas et présente un risque de perte visuelle sévère dans 1% des cas.

> **Le Macugen<sup>®</sup>** stabilise la maladie et réduit la perte d'acuité visuelle dans 70% des cas avec des injections répétées toutes les 6 semaines pendant 2 ans; il améliore l'acuité dans 6% des cas, dans des formes limitées traitées précocement. C'est le premier anti VEGF mis au point, et validé pour l'usage intra oculaire; il faut saluer ce travail pionnier, considérable, avec un effort particulier, qui se poursuit, en particulier en ce qui concerne l'étude des risques de ces traitements.

> **L'efficacité du Lucentis<sup>®</sup>** a d'abord été démontrée au rythme d'une injection mensuelle pendant 2 ans, dans toutes les formes (ocultes, visibles, mixtes) de la maladie.

**La majorité des patients ont une acuité stable à 2 ans (88%). Environ un tiers<sup>(c)</sup> ont une amélioration substantielle** (au moins 3 lignes d'acuité).

Une étude prospective bicentrique<sup>(d)</sup> a montré à 2 ans de suivi<sup>(13)</sup> (Lalwani, Arvo 2007, communication orale, 1834, session 247) qu'il est possible de limiter le nombre des injections à 5 ou 6 par an, après un protocole d'attaque de trois injections mensuelles consécutives, avec sensiblement les mêmes résultats, améliorant la sécurité et diminuant les coûts. Une étude multicentrique, sur le même schéma, est en cours.

> Les résultats de l'étude contrôlée de l'injection sous ténionienne d'Acenocortave (Retane<sup>®</sup>), présentés lors de l'AAO 2005 à Chicago, n'ont pas été assez probants pour obtenir l'accord FDA.

### ■ Chronologie des possibilités thérapeutiques et aspects médico-légaux

Se sont succédés :

> PDT<sup>®</sup>

> PDT<sup>®</sup> en association avec l'injection Intra Vitreuse de Triamcinolone (IVT), (voire IVT seule lorsque la PDT<sup>®</sup> était contre indiquée ou inefficace, comme dans les anastomoses chorio-rétiniennes) : pratiquée très largement, en « off label »<sup>(e)</sup>, dès 2004. Il faut citer en France Guy Lelgoualc'h (SFO 2005, communication orale) et Christophe Baudouin et collaborateurs (Arvo 2006, poster).

> Avastin<sup>®</sup> « off label » à partir de Juillet 2005

> Macugen<sup>®</sup> en ATU à partir de octobre 2005, puis AMM en Juillet 2006 et remboursement en avril 2007

> Lucentis<sup>®</sup> en ATU individuelle (atteinte du 2<sup>ème</sup> œil, échec de la PDT<sup>®</sup> ou du Macugen<sup>®</sup>), à partir d'octobre 2006, puis ATU « de cohorte » à partir de janvier 2007, puis remboursé à titre de médicament d'exception à partir de Juillet 2007.

### L'autorisation du Lucentis<sup>®</sup> met fin à un dilemme pénible pour les praticiens<sup>(14)(15)</sup>:

Donner aux patients le traitement accessible le plus efficace possible, l'Avastin<sup>®</sup>, mais dont le ratio risque bénéfice n'a pas été rigoureusement étudié (*et en prendre à titre personnel le risque médico-légal potentiel, une confusion étant souvent faite entre traitement « off label » et traitement « illégal »*) ou prescrire un traitement de bénéfice nettement plus modeste, la PDT<sup>®</sup>, ou le Macugen<sup>®</sup>, mais ayant fait l'objet d'études prospectives contre placebo, et sans risque médico-légal supplémentaire pour le praticien, puisque ayant l'AMM....

Le Macugen<sup>®</sup> n'a pas été validé au Royaume Uni, le Lucentis<sup>®</sup> seulement pour le 2<sup>ème</sup> œil atteint<sup>(16)</sup>.

L'Avastin<sup>®</sup> a été validé et est remboursé en Italie depuis Mai 2007<sup>(17)</sup>.

**Une étude prospective multicentrique à l'initiative du National Eye Institute comparant Lucentis<sup>®</sup> et Avastin<sup>®</sup>** est en cours d'élaboration aux USA.

L'enquête annuelle 2006 sur les pratiques quotidiennes auprès des membres de l'ASRS<sup>(17)</sup> (« Preferences and Trends ») montre que le Lucentis<sup>®</sup> arrive en tête des choix thérapeutiques, puis l'Avastin<sup>®</sup> en « off label »; le Macugen<sup>®</sup> et la PDT<sup>®</sup> ne sont plus choisis en première intention qu'entre 1 et 4% des cas selon les indications.

**Cette enquête illustre le fait que les injections intra-vitréennes sont devenues en 2006 aux USA le traitement de choix<sup>(g)</sup>.**

c : 36 à 40% des formes visibles (selon le dosage 0.3 ou 0.5 mgr) (contre 6% pour la PDT<sup>®</sup>) (étude « ANCHOR »), 26 à 33% des formes occultes (contre 4% pour le placebo) (étude « MARINA »)

d : étude « PRONTO » (prospective consécutive, non randomisée) menée par le Bascom Palmer Eye Institute à Miami, et l'Université de Vienne

e : On appelle traitement « off label » l'utilisation d'un médicament ayant reçu une autorisation officielle (FDA, AMM...), et qui est donc légalement commercialisé, mais pour une autre indication que celle pour laquelle on l'emploie, parce qu'il existe suffisamment d'arguments scientifiques pour le faire. En ophtalmologie, les injections intra-vitréennes d'antibiotiques et de cortisone, les sous conjonctivales d'antimitotiques, sont depuis longtemps utilisées en « off label »

f : American Society of Retinal Specialists

g : en 2005, 95% des praticiens privilégiaient la PDT<sup>®</sup> ou l'association PDT<sup>®</sup> + Triamcinolone dans la néovascularisation rétrofovéolaire.

Mise au Point sur les Traitements par injections intra-vitréennes anti-angiogéniques dans la DMLA de forme néovasculaire

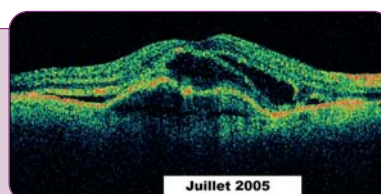
Cas 1



JUILLET 2005



JUILLET 2005



Juillet 2005

Figures 1 : Patient de 80 ans, DEP vascularisé + DSR OD 1er œil Juillet 2005, VOD 0.4 (cataracte++).



SEPTEMBRE 2005

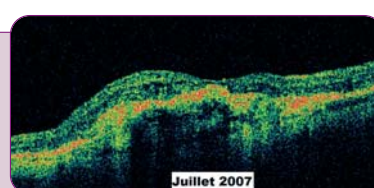
Figures 2 : Injection Intra-vitréenne de Triamcinolone en août 2005 ; septembre 2005 VOD 0.3, déchirure de l'EP



Septembre 2005



JUILLET 2007



Juillet 2007

Figures 3 : Juillet 2007 VOD 1/20 ème (cataracte +++), atrophie EP, réseau néovasculaire central inactif depuis 14 mois, discrète réactivation néovasculaire supérieure. Le patient a reçu 1 injections de macugen® en octobre 2005 et 3 injections d'Avastin® entre décembre 2005 et avril 2006; il était stable depuis 15 mois.



## Les problèmes posés par les traitements actuels

la PDT® : induit une réaction inflammatoire et une production réactionnelle de VEGF.

### ■ Les anti VEGF

- > La répétition des injections intra-vitréennes pendant des périodes prolongées, entraîne sujétion, immobilisation des structures de soins, et coûts élevés répétés <sup>(18)(19)</sup>.
- > Il existe des résistances aux antiVEGF, dont certains mécanismes sont identifiés pour le traitement du cancer <sup>(h)</sup>.
- > Des déchirures de l'épithélium pigmentaires dans les suites de l'injection ont été rapportées, tant avec le Lucentis®

(Rosenfeld, Arvo 2007, poster 3364, session 380) qu'avec l'Avastin® (Bandello, Arvo 2007, poster 3367), entre 1 à 8 semaines suivant l'injection, peut-être par quelque effet mécanique de l'injection elle-même (cf cas numéro 1, déchirure de l'épithélium pigmentaire après injection de.... Triamcinolone). Cependant elles font partie aussi de l'histoire naturelle de la maladie, attribuées à une contraction du complexe néovasculaire en voie de fibrose cicatricielle, et l'Avastin® a également été utilisé pour les traiter. Typiquement elles surviennent du côté opposé à la membrane néovasculaire; on doit particulièrement les redouter en cas d'extension rapide d'un DEP vascularisé. Elles n'ont pas toujours un effet beaucoup plus délétère sur la vision.

> Il existe une incertitude sur les effets oculaires à terme

- Le VEGF est indispensable à la neurogenèse, pas seulement chez l'embryon, mais aussi chez l'adulte.
- Les antiVEGF stimulent le contrôle génétique de la sécrétion de thromboplastine et induisent un œdème au niveau des cellules endothéliales.

h : par exemple le VEGF stimule la croissance des néovaisseaux et des branches collatérales, les anti VEGF A n'inhibent pas celle des collatérales.

On pourrait théoriquement craindre une atrophie et/ou une ischémie rétinienne localisées.

A ce jour une **analyse secondaire de l'étude VISION (Macugen®)** (Altaweel, Arvo 2007, poster 3369), n'a pas mis en évidence, à 2 ans, de progression des zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire ni d'atteinte du nerf optique, ce qui est rassurant, en tout cas concernant ce produit.

> Il existe une **incertitude sur les effets systémiques dans les suites de l'injection.**

Dans de nombreux organes le VEGF est indispensable à la construction et à la survie des réseaux capillaires, il est indispensable aussi à la survie des neurones, et son action bénéfique a été démontrée en cas d'accident vasculaire cérébral, dans l'épilepsie, l'Alzheimer, et l'angor.

On pourrait théoriquement craindre un risque coronarien et cérébral, d'autant que :

> Un effet curatif sur les yeux controlatéraux atteints a été observé avec les trois molécules, alertant sur une diffusion possible

> De l'Avastin® non fixé au VEGF a été détecté dans le sérum de certains patients (15%), jusqu'à 45 jours après l'injection (Csaky, communication orale, session 507, 4936)...

Or ce ne sont probablement pas les anti VEGF qui sont toxiques par eux-mêmes, mais la possibilité de couplage VEGF+anti VEGF: le passage dans la circulation de personnes âgées, déjà déplétées en VEGF, de molécules d'anti VEGF, « libres » de le bloquer, est potentiellement dangereux. Le passage à travers la barrière cellulaire endothéliale est attribué à la liaison à un récepteur transporteur des Immunoglobulines, présent au niveau des vaisseaux rétiens, de l'épithélium pigmentaire, du corps ciliaire, de l'iris, et de la conjonctive (Csaky, communication orale, session 507, 4936).

> Un transport axonal rétrograde le long du nerf optique est également évoqué (Csaky, communication orale, session 507, 4936)

> si les études contrôlées n'ont pas montré de différence significative en terme d'accidents cardiovasculaires et de décès entre le placebo et l'anti VEGF,

- il y a eu néanmoins 2% de décès pendant l'étude VISION (Macugen®), 4% lors de l'étude sur l'Acénocortave, et plus d'accidents vasculaires survenus avec le Lucentis® qu'avec la PDT® ou le placebo dans l'étude ANCHOR.

- Ces événements ont été recensés en nombre inférieur chez les placebo à celui de la comorbidité cardiovasculaire-DMLA recensée dans les études épidémiologiques (30-32): la population enrôlée dans les études n'avait peut être pas les mêmes risques cardio-vasculaires que la population DMLA générale ...

Cependant :

> **Même si l'Avastin® n'a pas fait l'objet d'études contrôlées contre placebo, il semble remarquablement toléré sur le plan cardiovasculaire chez des sujets à haut risque comme les diabétiques insulino dépendants.**

> Or, il est logique d'imaginer que l'Avastin® est potentiellement plus dangereux que le Macugen® (anti VEGF A sélectif), et même que le Lucentis® (« pan » anti VEGF A, mais fragment Fab d'anticorps, non fixé par le même récepteur circulant (Csaky, communication orale, session 507, 4936)

> Enfin une étude certes rétrospective, mais large (plus de 2000 injections chez 800 patients avec un recul maximal d'un an et demi), et bien documentée, présentée à l'ARVO 2007 (Weiss, communication orale, session 507, 4939) recense 25 événements cardiovasculaires<sup>(i)</sup> après Avastin®, soit dans les limites de la comorbidité naturelle dans la DMLA, et pour 15 d'entre eux, plus d'un mois après l'injection, alors que le pic sérique d'Avastin® libre se situerait à 5 jours (Csaky, communication orale, session 507, 4936)...(à noter 2 cas d'hémorragie gastro-duodénale sérieuse).

> Il faut noter également qu'il n'y a pas de complication systémique notable chez une série (limitée) de patients ayant reçu une injection mensuelle de Lucentis® pendant 3.8 ans (Antoszyk, Arvo 2007, poster 1810).

**En pratique, tous les mécanismes de l'homéostasie physiologique du contrôle du VEGF, et de l'angiogenèse pathologique dans l'œil et dans l'organisme, ne sont pas élucidés :** il est prudent de garder à l'esprit que l'injection intra-vitréenne d'antiVEGF pourrait, dans de rares cas, ne pas être anodine, le risque de l'Avastin® étant théoriquement le plus important, celui du Macugen® le moins important, et celui du Lucentis® à la dose de 0.5mgr étant supérieur à celui de la dose de 0.3mgr<sup>(j)</sup>.

Il est à la portée de l'ophtalmologiste d'affiner le risque cardiovasculaire en attirant l'attention des cardiologues et des généralistes sur la possibilité d'une Hypertension Artérielle méconnue ou insuffisamment traitée: en effet si l'examen ophtalmoscopique simple est peu fiable car présentant trop d'inter et même d'intravariabilités, la nouvelle classification de la Rétinopathie Hypertensive en « aiguë » ou « chronique », fondée sur l'examen des vaisseaux rétiens sur les images digitalisées<sup>(20)</sup>, a été récemment corrélée aux risques d'infarctus cérébral et coronarien, à la mortalité,<sup>(21-24)</sup> et à la DMLA<sup>(26)(27)</sup>, laquelle est également corrélée aux affections cardio-vasculaires<sup>(28-32)</sup>.

i : Hypertension artérielle, infarctus myocardique et cerebral

j: étude « SAILOR »

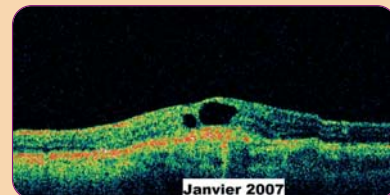
## Cas 2



**Figure 1 :** Madame DOR..., femme de 88 ans, vue pour la première fois en octobre 2006 2ème œil atteint (AV OD 20/200), AV OG (20/100), pseudophake. Membrane néovasculaire occulte en angio fluo avec large plage d'atrophie temporofovéolaire

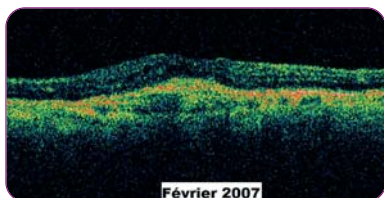


Rétinopathie Hypertensive Chronique associée, avis cardiologique et Holter Tensionnel : HTA mal contrôlée, qui s'avèrera difficile à stabiliser, retardant l'injection



OCT en Janvier 2007: Total Macular Volume (TVM) 6.25, Central Retinal Thickness (CRT) 222, DEP, logettes cystoïdes

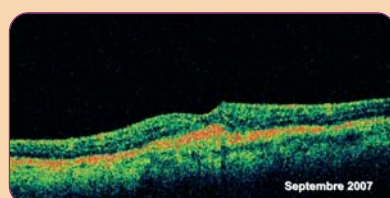
Figures 2



**Figure 3 :** La patiente est revue après 1 mois de stabilisation de la PA : l'acuité visuelle est spontanément remontée à 20/63-1, l'OCT est amélioré, l'angio ICG montre qu'il existe toujours une plaque, mais qui ne diffuse quasiment plus



Septembre 2007



Septembre 2007

**Figures 4 :** Dernier contrôle septembre 2007, AV à 20/40-1 avec scotome central relatif, ICG et OCT stables avec cicatrisation fibro atrophique. Au total cicatrisation spontanée, sans traitement local, (ou favorisée par l'équilibration de la pression artérielle).

Nous avons inclus cette donnée dans notre protocole d'injection d'Avastin®, afin d'essayer de limiter au maximum les risques dans ce cadre « off label », commencé dès novembre 2005. Cela a permis d'instituer ou de modifier avant l'injection, un traitement anti-hypertenseur chez la moitié de nos patients présentant une Rétinopathie Hypertensive chronique associée à la DMLA (Boscher, Arvo 2007, poster 3359) (cf cas numéro 2). Nous n'avons observé à ce jour aucun événement secondaire systémique. Nous continuons cette précaution avec le Lucentis®.

Toujours dans l'esprit de limiter les risques potentiels, plusieurs groupes ont suggéré à l'Arvo 2007 un protocole « d'attaque » par Lucentis® à raison d'une injection mensuelle pendant trois

mois, avec un « relais » ensuite par Macugen® en fonction des contrôles (Sang, Arvo 2007, poster 1795; Tolentino, communication orale 1969, session 266).

### ■ Les seules complications non spécifiques notables des injections intra-vitréennes

▶▶▶▶

#### L'endophtalmie

> Le risque réel d'endophtalmie post injection intra-vitréenne n'est pas connu et l'étude qui pourrait le déterminer avec exactitude est infaisable en pratique; néanmoins la méta-analyse de la littérature publiée en 2004<sup>(33)</sup> retrouve un risque



d'environ 0.2% par injection, soit similaire à celui de l'opération de cataracte, et les essais cliniques prospectifs multicentriques ont rapporté une fréquence de 1 à 1.9% par patient sur un suivi de 6 mois à 2 ans selon l'étude concernée<sup>(33)</sup>. Il faut noter cependant que selon des données expérimentales, le vitré serait beaucoup plus vulnérable que la chambre antérieure après inoculation bactérienne<sup>(33)</sup>.

> Le « guide d'information prescripteur » et le livret destiné aux patients, distribués en même temps que l'achat du flacon de Lucentis®, présentent l'antibiothérapie préopératoire comme une mesure obligatoire avant l'injection : « un collyre antibactérien à large spectre doit être appliqué 4 fois par jour dans les trois jours précédant l'injection ». En réalité cette mesure est scientifiquement controversée<sup>(34)(35)</sup>. Selon les recommandations de notre CLIN, nous ne l'avons pas incluse dans notre protocole d'injections, en cours depuis novembre 2005, et nous n'avons à ce jour observé aucun cas d'endophtalmie. Sans revenir sur tous les arguments de controverse développés dans une très récente publication<sup>(34)(35)</sup>, il nous semble important d'insister :

- > sur la recherche de blépharite, et de toute infection éventuellement en cours, lors de l'examen préopératoire, du fait qu'il est reconnu que les germes le plus souvent en cause dans l'endophtalmie sont ceux de la flore conjonctivale du patient lui-même,
- > sur le fait reconnu que les quinolones de quatrième génération semblent être très moyennement efficaces sur la prévention de l'endophtalmie,
- > sur les conditions d'asepsie de l'injection et l'usage correct de la Bétadine ophtalmique (efficacité prouvée après **deux applications à 5 mn d'intervalle puis temps de séchage**)
- > une antibiothérapie postopératoire de quelques jours, le temps de la cicatrisation de la conjonctive et de la sclère, semble logique.

▶▶▶▶

#### L'hypertonie post-opératoire

Si l'absence d'hypertonie significative a été rapportée avec l'Avastin® et le Lucentis® **lorsque la pression intra oculaire est mesurée au delà de 20 minutes après l'injection** (Mazzulla, Arvo 2007, poster 263 ; Mojica, Arvo 2007, poster 258), **des pics d'hypertonie<sup>(k)</sup> avec un temps de normalisation pouvant aller jusqu'à 20 minutes après l'injection**, ont été rapportés (Arvo 2007, Schoenholtz, poster 1268 ; Rappizzi, poster 274), **ce qui incite à une prudence particulière chez les patients glaucomateux**, tant pour la surveillance que pour la fréquence des traitements.

k : jusqu'à 38 mm Hg



#### Les développements en cours pour pallier aux problèmes posés par les traitements actuellement validés

Il était logique, tant pour des raisons économiques et d'organisation, que pour limiter les risques locaux et généraux, de tenter de limiter le nombre d'injections, et des protocoles modifiés par rapport aux études de référence, sont apparus

#### ■ Dans le cadre des monothérapies par pan anti VEGF A

> Traitement « d'attaque » mensuel pendant 3 mois systématique, puis réinjection en fonction des contrôles: étude PRONTO avec le Lucentis®, 5 à 6 injections par an, et dont les résultats à 2 ans, sont similaires à ceux de l'injection mensuelle<sup>(13)</sup> : **c'est le protocole validé en France.**

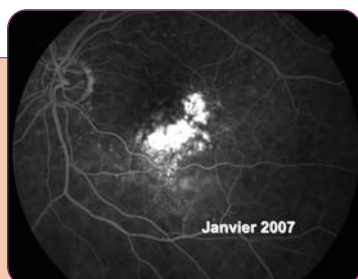
> **Traitement totalement individualisé** : plusieurs équipes ont présenté à l'Arvo 2007 des protocoles de réinjection de Lucentis®, **répétée uniquement en fonction des contrôles après la première injection** (Rhee, Arvo 2007, communication orale, session 507, 4937). Nous avons élaboré notre protocole de réinjection d'Avastin® sur ce modèle, afin de n'injecter qu'en phase active et évolutive, lorsque les risques hypothétiques à terme étaient surpassés par ceux connus de l'histoire naturelle de l'évolution, en raison du caractère « off label » de ce traitement. Entre 2 et 6 injections par an, selon la forme occulte ou visible, ont été nécessaires et suffisantes, tant pour les cas « vierges » que pour les échecs des autres traitements (*cf cas numéro 3*). Argument supplémentaire à celui de la sécurité, le développement de résistances après injections répétées.

#### ■ Dans le cadre de traitements combinés avec la PDT® et la cortisone<sup>(36-38)</sup>

ils tentent, avec des associations, et des chronologies d'administration diverses, non seulement de diminuer le nombre des injections intra-vitréennes, mais aussi simultanément, et de potentialiser les effets bénéfiques, et de neutraliser les effets délétères, des différentes options. Ainsi l'action de la Triamcinolone, à la fois anti-inflammatoire et anti-angiogénique, et présente dans l'oeil jusqu'à 4 à 6 mois, potentialise l'effet anti-angiogénique des anti VEGF, et peut neutraliser la sécrétion de VEGF secondaire à la PDT®, et la fibrose cicatri-



## Cas 3



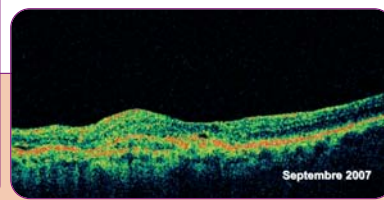
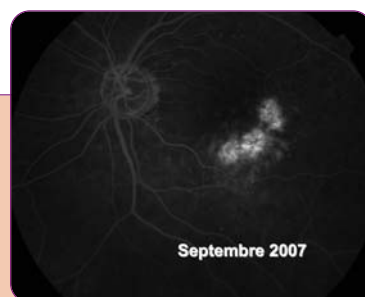
**Figures 1 :** Janvier 2007 : Patiente de 84 ans, OG 2ème œil atteint (AV OD 5/400), AV OG (20/50 - 4), pseudophaque : forme mixte avec membrane néovasculaire occulta centrale en angio fluo, large plage d'atrophie temporofovéolaire, DEP et DSR (Total Macular Volume (TMV) 652, Central Retinal Thickness (CRT) 236.



**Figures 3 :** Au total : femme de 84 ans, 2ème œil, membrane occulta, protocole individualisé: AV à 20/25 20/25, seulement 2 injections d'Avastin® en 8 mois, c'est à dire avec prise de risque minimum dans une forme mixte avec atrophie importante, chez une patiente âgée et hypertendue.



**Figures 2 :** Injection d'Avastin® le 24 Janvier 2007  
Contrôle à 5 semaines : AV OG : 20/40 ; membrane toujours présente mais diffusant peu en cinéangiographie ICG (9mn), amélioration de l'OCT avec aplatissement du DEP et du DSR (TMV 5,91, CMT 216).  
Pas de réinjection  
2ème injection d'Avastin® à 9 semaines pour discrète réactivation au dernier contrôle  
Septembre 2007 : AV OG : 20/25, plus de diffusions, TMV à 5,82 et CMT à 182.



cielle, spontanée et post traitement. Cependant ses propres effets secondaires, hypertension (20 à 30% des cas) et risque accru d'endophtalmie, sont à considérer; la Dexaméthasone, éliminée au bout de quelques jours, a moins de risque de glaucome, mais sera moins active sur la fibrose et éventuellement sur les récives...

**Le résultat anatomique et fonctionnel est durable, souvent plus de 6 mois après un seul traitement combiné. Il reste :**  
> à démontrer un aussi bon résultat fonctionnel à terme que celui des pan anti VEGF A en monothérapie  
> à déterminer les cas qui évoluent favorablement durablement en monothérapie, espacée, sans nécessité de la PDT® au départ avec son risque de 1% de perte visuelle sévère.

• **PDT® + antiVEGF :** les résultats à 2 ans de l'étude « FOCUS » (1 injection de Lucentis® suivie à 7 jours par une séance de PDT®) (Lanzetta, Arvo 2007, communication orale, session 507, 4937) ont montré une moyenne de retraitement PDT® de 0.4 par an et 25% des patients ont eu une amélioration de

plus de 15 lettres d'acuité. L'étude SUMMIT en cours teste la PDT® avec fluence réduite. Citons en France Thierry Desmestre (Arvo 2007, poster 1794).

• **PDT® + antiVEGF + IVT :** il faut encore citer, en France, Guy Leigoualc'h avec l'Avastin® (SFO 2007, communication orale), et l'étude contrôlée « PROTECT » avec le Lucentis® (Wolf, Arvo 2007, communication orale, session 342, 2871).

• **PDT® + vitrectomie centrale** ouvrant l'espace pour l'injection simultanée d'Avastin® et de Dexaméthasone, et censée améliorer l'oxygénation de la rétine (Josephberg, Arvo 2007, poster 1797).

### ■ De nouvelles molécules anti-angiogéniques plus puissantes

Elles sont déjà, ou vont bientôt, entrer en phase d'investigation clinique; elles permettront peut-être de réduire encore le nombre d'injections: action plus large avec le VEGF Trap (« pan » anti

# Mise au Point sur les Traitements par injections intra-vitréennes anti-angiogéniques dans la DMLA de forme néovasculaire

VEGF A, B, C, D par blocage des récepteurs cellulaires du VEGF), blocage à la source avec les RNAi (blocage du gène intracellulaire codant pour la transcription du VEGF, dont une action possiblement sélective, sans inhiber la production du VEGF « physiologique »).

## ■ Des traitements anti-angiogéniques par collyres sont actuellement à l'étude

## ■ Les critères et la fréquence de la surveillance et du retraitement

La décision de retraitement ou non est lourde de conséquences pour l'avenir visuel, sur le plan économique, et organisationnel. En cas de protocole systématique non individualisé, l'immobilisation peut être lourde, mais le décisionnel est tracé. En cas de protocole individualisé, d'emblée ou secondairement, le but à atteindre n'est pas simple pour idéalement déplacer les patients le moins possible, mais ne pas laisser s'installer d'aggravation secondaire... Les études de référence ne fournissent pas les informations sur l'évolution intermédiaire qui permettraient d'établir des critères certains. De plus la DMLA est une maladie chronique évoluant par poussées, et il existe des rémissions spontanées (ou peut être sous l'effet de traitements non ophtalmologiques), bien connues dans les formes occultes (cf cas numéro 2). Enfin certains patients vont préférer être contrôlés davantage pour éviter ou éloigner une réinjection (soit par crainte du geste, soit en raison des incertitudes locales et générales), et d'autres se déplacer moins pour les contrôles.

Il se dégage cependant des études de référence que **la majorité des patients qui évoluent avec bénéfice visuel au terme des deux ans avaient atteint un plateau d'amélioration après les 3 ou 4 premières injections**, la simple stabilisation visuelle étant bien entendu un succès si l'acuité de départ est bonne. Il se dégage de l'étude PRONTO que **les aggravations secondaires après les trois premières injections sont rarement avant 6 à 8 semaines**.

**Ce qui est difficile, c'est de déterminer l'échec, et donc l'arrêt des injections, et/ou le passage à un autre protocole (PDT®, IVT, combiné).** Dans une étude rétrospective de nos cas (Salveti, Arvo 2007, poster 1792), la non réponse à 1 mois après Avastin®, ne préjuge pas de l'évolution après injections répétées.

Aux USA, la tendance est de se fier à l'OCT, « asséché » ou non, d'offrir au patient le choix de réinjecter ou non lors du

« premier assèchement », et de fixer en fonction le moment du contrôle ultérieur, à 1 mois si pas de réinjection, plus éloigné si réinjection sur « OCT asséché », avec espacement progressif d'un mois de plus à chaque contrôle favorable; on discute beaucoup<sup>(3)</sup> sur les cas dits « d'absence de concordance anatomofonctionnelle », lesquels s'expliqueraient peut être mieux si l'OCT seulement n'était pas réalisé dans la plupart des cas au moment des contrôles<sup>(1)</sup>; l'éditorial récent d'un leader américain va peut être modifier cette tendance<sup>(40)</sup>.

En France, un groupe de travail a présenté à la SFO 2007 un algorithme basé sur l'AV et l'OCT mensuels, avec angiographie au contrôle du 3<sup>ème</sup> mois, en fluoresceïne pour certains, couplée à l'ICG pour d'autres<sup>(41)</sup>.

Il nous semble nécessaire de rappeler que :

> Le résultat de l'OCT actuellement disponible est le reflet d'une véritable mesure à 5% seulement, et résulte à 95% d'une extrapolation .... de plus il s'agit d'un examen très « patient et opérateur dépendant ». Les nouveaux OCT « Spectral Domain », encore très peu répandus en pratique clinique courante, permettent, grâce à une meilleure résolution spatiale et une plus grande rapidité d'acquisition, une reconstruction en trois dimensions qui se rapproche plus d'une vraie coupe anatomique. Seule l'ICG permet d'évaluer la présence, l'étendue, et l'activité d'un réseau occulte sous-jacent de manière fiable<sup>(40)(42-43)</sup>.

> Dans le cas des néovaisseaux occultes, un réseau persistant peut ne plus être actif et perméable, on peut tout à fait le considérer comme quiescent et ne pas réinjecter jusqu'à une éventuelle réactivation.

> La situation de **vraie discordance anatomofonctionnelle**, c'est-à-dire aggravation visuelle alors que l'angiographie en ICG élimine un réseau néovasculaire encore actif, est rare, et correspond soit à une complication (hématome), soit à une atrophie séquellaire.



## Un certain nombre de questions se posent logiquement avec le recul et l'évolution des traitements, auxquelles l'Arvo 2007 a apporté des réponses

> **Le devenir des traitements prolongés** : une série de 67 yeux traités mensuellement par Lucentis® pendant 3.8 ans a confirmé les résultats à 2 ans, mais un peu plus de patients accusent une baisse d'acuité<sup>(m)</sup> (Antoszyck, Arvo 2007, poster 1810).

*l: Il faut savoir aussi qu'aux USA, un seul des deux examens est remboursé s'ils sont pratiqués le même jour ....  
m : 19%, contre 12% à 2 ans*

## Mise au Point sur les Traitements par injections intra-vitréennes anti-angiogéniques dans la DMLA de forme néovasculaire

> **Le devenir des traitements « de sauvetage »** : deux études sur trois présentées n'ont pas montré d'amélioration visuelle franche après échec de la PDT®, de l'IVT et/ou du Macugen®. Dans notre étude (Salveti, Arvo 2007, poster 1792), ni l'existence de traitements antérieurs, ni la prise en charge tardive, ne semblent influencer sur la réponse tant anatomique que fonctionnelle à 1 mois après l'injection d'Avastin®, mais il n'y a pas de différence statistique chez les non répondeurs à 1 mois entre l'acuité à 1 mois, et celle après injections répétées.

> **Le passage de l'Avastin® au Lucentis®** : trois séries, dont l'une du Bascom Palmer portant en tout sur plus de 400 yeux (Stepien, Arvo 2007, poster 4534, session 469), ont été présentées: pour toutes, **les bons répondeurs à l'Avastin® le sont demeurés pour le Lucentis®**. ■

## RÉFÉRENCES

1. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. *N Engl J Med*. 2006; 355, 14, 1419-1431.
2. Intravitreal Bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. *Retina* 2006; 26, 383-390.
3. Absence of histologic retinal toxicity of intravitreal bevacizumab in a rabbit model. Bakri SJ, Cameron JD, McCannel CA, et al. *Am J Ophthalmol* 2006; 42, 162-164.
4. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). Manzano RP, Peyman GA, Khan P, Kivilcim M. *Retina* 2006; 26, 257-261.
5. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. *Retina* 2006; 26, 495-511.
6. Electrophysiologic finding after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. *Retina* 2006; 26, 270-274.
7. Luthra S, Narayanan R, Marques LE, et al. Evaluation of in vitro effects of bevacizumab (Avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells. *Retina* 2006; 26, 512-518.
8. Six-month stability of Bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing. Bakri SJ, Snyder MR, Pulido JS, et al. *Retina* 2006; 26, 519-522.
9. Pharmacokinetics of intravitreal Bevacizumab (Avastin). Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. *Ophthalmology* May 2007; 114, 5, 855-859.
10. Mémoire du DIU de chirurgie vitréorétinienne, Session 2005/2006, Robine Olivier.
11. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. *N Engl J Med*. 2004; 351, 27, 2805-2816.
12. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. *N Engl J Med*. 2006; 355, 14, 1432-1444.
13. An OCT guided variable-dosing regimen with Lucentis (ranibizumab) in neovascular AMD: one year results from the PRONTO study. Rosenfeld PJ. *Cannes Retina Festival*, 24th annual meeting of the ASRS/6th annual meeting of the EVRS. 10 Sept 2006.
14. Using a Drug Before the Risks and Benefits Are Known From a Phase 3 Clinical Trial. Miller JW. *Ophthalmology* July 2006; 114, 1029-1031.
15. Uncertain Compassion in Using a Drug Before the Risks and Benefits are Known. Natarayanan R, Kuppermann B.D. *Arch Ophthalmology* July 2006; 124, 1032-1034.
16. Avastin reimbursed in Italy. Decision to reimburse an off-label agent sparks controversy. *Ophthalmology Times Europe* August 2007; 3, 6, 44-45.
17. NICE decision disappoints AMD sufferers in the UK. Specialist urges guidance on anti-VEGF therapy be reconsidered. *Ophthalmology Times Europe* August 2007; 3, 6, 46-47.
18. Relative Cost of a Line of Vision in Age-Related Macular Degeneration. Smiddy WE. *Ophthalmology* May 2007; 114, 5, 847-854.
19. A Value-Based Medicine Comparison of Interventions for Subfoveal Neovascular Macular Degeneration. Brown G.C, Brown M.M, Brown H.C, et al. *Ophthalmology* June 2007; 114, 6, 1170-1178.
20. Hypertensive Retinopathy: current concepts. Wong TY, Mitchell P. *N England J Med* 2004 nov 25; 2310-2317
21. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular diseases and mortality. Wong TY et al. *Surv Ophthalmol* 2001; 46: 59-80.
22. Retinal arteriolar narrowing and incident Coronary Heart Disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Wong TY et al. *JAMA* 2002; 287: 1153-1159
23. Retinal microvascular abnormalities and 10-year incident cardiovascular mortality: a population-based case-control study. Wong et al. *Ophthalmology* 2003; 110: 933-940
24. Retinal microvascular changes and MRI signs of cerebral atrophy in healthy, middle-aged people. Wong et al. *Neurology* 2003; 61: 806-811
25. Retinopathy and risk of congestive heart failure. Wong TY et al. *JAMA* 2005 jan 5; 293: 63-69.
26. The relation of retinal microvascular characteristics to Age-Related Eye Disease: the Beaver Dam Eye Study. Klein et al. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 435-444
27. Retinal vessel signs and 10-year incident ARMD. The Blue Mountain Eye Study. Liew et al. *Ophthalmology* 2006; 113: 1481-1487
28. The relation of CardioVascular Disease and its risk factors to the 5-year incidence of ARMD the Beaver Dam Eye Study. Klein R et al. *Ophthalmology* 1997; 104: 1804-1812
29. Prevalence of ARMD in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1203-1210
30. AMD and risk of stroke. Wong TY et al. *Ann Intern Med* 2006 July 18; 145: 98-106
31. ARMD and risk of Coronary Heart Disease. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Wong TY et al. *Ophthalmology* 2007; 114: 86-91
32. AMD is associated with Incident Myocardial Infarction among elderly Americans. Duan et al. *Ophthalmology* 2007; 114: 732-73
33. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. *Retina*. 2004; 24, 5, 676-698.
34. Topical Antibiotic Prophylaxis in Intraocular Injections. Ta C.N. *Arch Ophthalmology* July 2007; 125, 7, 972-973.
35. The Role of Topical Antibiotic Prophylaxis for Intravitreal Injections. Scott LU, Flynn H.W. Jr. *Arch Ophthalmology* July 2007; 125, 7, 974-976.
36. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, et al. *Retina* 2006; 26, 9, 988-993.
37. Photodynamic Therapy with Intravitreal Triamcinolone in Predominantly Classic Choroidal Neovascularization. Arias L, Garcia-Arumi J, Ramon JM, et al. *Ophthalmology* December 2006; 113, 12, 2243-2250.
38. Verteporfin Therapy and Intravitreal Bevacizumab Combined and Alone in Choroidal Neovascularization due to Age-Related Macular Degeneration. Lazic R, Gabric N. *Ophthalmology* June 2007; 114, 6, 1179-1185.
39. How to define a "Lucentis Failure". *Retina Times* Winter 2006; 24, 4, 22-27
40. Neovascular AMD: Out of the forest and into the trees. Yannuzzi L. *Retina* 2007; 27, 6, 655-661.
41. Injections intra-vitréennes d'anti-VEGF pour la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age Exsudative: Place des examens complémentaires dans les décisions de retraitement. Cohen S.Y, Korobelnik J.F, Tadayoni R, et al. *J.Fr.Ophthalmol* 2007; 30, 4, 330-334.
42. Intérêt de l'ICG-SLO dans la DMLA exsudative. Coscas F, Coscas G, Souied E, et al. *Propos* 2007, supplément d'ophtalmologie n°30 pp 30-35
43. Optical Coherence Tomography Identification of Occult Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration. Coscas F, Coscas G, Souied E, et al. *Am J Ophthalmol*. 2007 Aug 13

PUB

BQ POP

page

20

## LES TRAITEMENTS PAR INJECTIONS INTRA-VITRÉENNES (IVT)

## Traitement des pathologies oculaires inflammatoires et infectieuses par les IVT

GHISLAINE DUCOS DE LAHITTE ET  
BAHRAM BODAGHI

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière - Paris



### Introduction

Les injections intra-vitréennes utilisent une nouvelle voie d'administration des médicaments, qui vont ainsi pouvoir agir directement à l'intérieur de l'œil, afin de limiter les effets systémiques. En effet, les indications de ces traitements se sont multipliées depuis peu : occlusions veineuses rétiniennes, rétinopathie diabétique, DMLA, uvéite, infections intra-oculaires et autres...

Outre ces nombreuses applications, la réalisation de l'injection intra-vitréenne réclame de bien en respecter les modalités pratiques afin d'en prévenir les éventuelles complications, qui bien que rares peuvent s'avérer gravissimes (Figures 1a et 1b).

### ■ Traitement des pathologies oculaires inflammatoires



#### Traitement des œdèmes maculaires

Les œdèmes maculaires réalisent une complication fréquente des uvéites, qui est responsable d'un important retentissement sur l'acuité visuelle, et ce d'autant plus que sa durée d'évolution est prolongée. Les injections de corticoïdes réalisent un traitement symptomatique qui sera le plus souvent associé à un traitement étiologique surtout dans le cadre des uvéites infectieuses.

Toutes les causes d'uvéite peuvent tirer bénéfice des injections intra-vitréennes ; mais il est important de maintenir un traitement anti-infectieux adjuvant, surtout si l'on injecte un corticoïde retard.

Le traitement de l'œdème maculaire au cours des uvéites, fait avant tout appel, comme dans le cadre des œdèmes maculaires au cours du diabète, à l'acétate de triamcinolone ou KENACORT®, qui ne dispose cependant pas d'une telle AMM (Figures 2 à 4). Les corticoïdes d'action rapide ne sont pas utilisés dans de telles indications ; mais de nouvelles molécules comme le POSURDEX®, le RETISERT®, ou encore le MEDIDUR® qui elles aussi réclament une mise en place dans le vitré, seront prochainement commercialisées dans une telle indication.



Figures 1 :

Figure 1a, illustre le matériel minimal nécessaire à la réalisation d'une injection intra-vitréenne : une aiguille de 25G, une seringue de 1ml, une pince de Peaufique et un compas pour mesurer la distance du limbe ; tout le matériel est disposé sur un champ stérile dans des conditions strictes d'asepsie.

La figure 1b montre l'installation du patient, en décubitus, avec des stérilstraps sur les cils, un blépharostat de Kratz ou à vis, et un champ opératoire en place afin de réaliser cette injection intra-vitréenne.

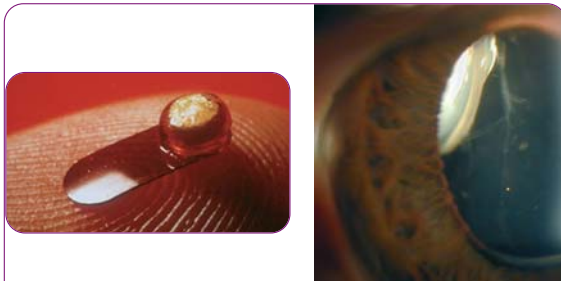


#### Traitement d'autres pathologies oculaires inflammatoires

Outre l'œdème maculaire, des injections intra-vitréennes sont également employées dans le traitement d'une hyalite persistante, comme par exemple au cours de certaines uvéites



# Traitement des pathologies oculaires inflammatoires et infectieuses par les IVT



Figures 2a et 2b :

Le RETISERT® est donc une DIV (Dispositif intravitréen) qui va libérer un corticoïde dans le vitré de façon prolongée. Il nécessite une fixation sclérale. Ce dispositif est d'une taille très réduite par rapport aux précédents DIV (Figure 2a) ; et une fois mis en place, on peut l'observer grâce à une dilatation pupillaire suffisante (Figure 2b).



Figures 3a et 3b :

Le POSURDEX® nécessite un injecteur pré-rempli et à usage unique (Figure 3a) afin d'injecter en intravitréen par une sclérotomie auto-étanche le produit actif. Celui-ci (Figure 3b) est de taille inférieure au RETISERT et il va progressivement se déliter dans la cavité.

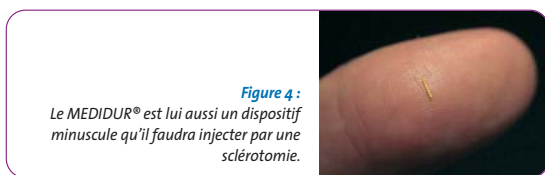


Figure 4 :

Le MEDIDUR® est lui aussi un dispositif minuscule qu'il faudra injecter par une sclérotomie.

intermédiaires idiopathiques, surtout lorsqu'elles sont unilatérales ; mais également dans le cadre d'une chirurgie de membrane épitrécinienne secondaire, où l'acétate de triamcinolone va aider au pelage de la hyaloïde postérieure et prévenir sa récurrence.

Certains articles rapportent également l'usage de ces injections avec un excellent résultat fonctionnel au cours d'affections oculaires bilatérales comme par exemple la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, ou encore la rétinohoréïde de type

birdshot. Mais de telles prises en charge restent anecdotiques, car il s'agit d'affections chroniques qui vont réclamer une corticothérapie au long cours et l'administration intra-vitréenne est source de nombreuses complications avec essentiellement l'apparition rapide d'une cataracte sous-capsulaire postérieure et un risque cumulatif d'endophtalmie.



## Traitement des néovaisseaux choroïdiens inflammatoires

Toute uvéite postérieure qu'elle qu'en soit l'étiologie peut se compliquer de néovaisseaux choroïdiens inflammatoires. Bien qu'il n'existe aucune attitude thérapeutique qui ait fait la preuve de son efficacité par le biais d'une étude randomisée, du fait du faible nombre de cas, les récentes nouveautés thérapeutiques ont modifié notre attitude. En effet, actuellement on va associer une corticothérapie générale ou péri-oculaire par injection sous-ténonienne, à un traitement anti-angiogénique type anti-VEGF, comme l'AVASTIN® ou le LUCENTIS®. Les quelques cas rapportés, ainsi que notre propre expérience, bien que ces molécules n'aient pas d'AMM, témoignent non seulement d'une excellente tolérance des injections mais également d'une efficacité thérapeutique obtenue la plupart du temps au bout de 3 injections, avec un intervalle de 4 semaines entre les injections, comme au cours de la DMLA.

## ■ Traitement des pathologies infectieuses



### Endophtalmies bactériennes

Dans le cas d'une endophtalmie bactérienne suspectée, l'injection intra-vitréenne d'antibiotiques est une urgence thérapeutique. Elle sera au mieux réalisée après une ponction de chambre antérieure ou une biopsie de vitré afin de rechercher la souche infectieuse en cause. Aucun geste ne doit la retarder. Elle est toujours réalisée selon les mêmes modalités thérapeutiques et les antibiotiques les plus souvent utilisés associent au moins 2 molécules parmi lesquelles on retrouve : AMIKLIN®, FORTUM® et VANCOMYCINE®. Ces injections sont le plus souvent réalisées au nombre de trois et parfois lors de la troisième on peut y associer un corticoïde comme la Dexaméthasone.



### Endophtalmies à candida

Il s'agit d'une endophtalmie qui survient par voie hématogène et dans 2 circonstances particulières : un sujet très immunodéprimé porteur d'une voie veineuse au long cours qui sera le point de départ de la candidémie ou encore un sujet toxicomane par voie intraveineuse qui va s'injecter la plupart du temps des comprimés de SUBUTEX® sans aucune condition d'asepsie. Ensuite, une fois dans la circulation sanguine les particules

# Traitement des pathologies oculaires inflammatoires et infectieuses par les IVT

<b>1- Terrain :</b>	* immunodépression liée au VIH ou non * patient monophthalme
<b>2- Atteinte rétinienne :</b>	PORN syndrome ou atteinte bilatérale d'emblée (BARN syndrome)
<b>3- Extension de la rétinite :</b>	* Atteinte de plus de 2 quadrants * Atteinte du pôle postérieur
<b>4- Antécédent de rechute sous Aciclovir</b>	
<b>5- Absence de réponse rapide sous Aciclovir</b>	(stabilisation en 2 jours)
<b>6- Virus en cause : CMV</b>	

**Tableau 1 :** Critères de gravité présents au cours d'un ARN syndrome et justifiant un des injections intra-vitréennes de ganciclovir

VIH : virus de l'immunodéficience humaine  
PORN : syndrome de nécrose rétinienne progressive  
BARN : syndrome de nécrose rétinienne aiguë et bilatérale  
CMV : cytomegalovirus

de candida vont provoquer un abcès au sein de la membrane de Bruch, puis une effraction de celle-ci et un essaimage intra-vitréen aboutissant alors au tableau d'endophtalmie. Le diagnostic est parfois difficile à poser, surtout si la toxicomanie n'est pas avouée. Le traitement va reposer sur des antimycotiques par voie orale et des injections intra-vitréennes d'amphotéricine B. Mais parfois malgré ce traitement optimal, on est obligé de réaliser une vitrectomie à visée curative.

## Rétinites herpétiques, à HSV ou à VZV

Dans le cadre des nécroses rétinienne aiguës herpétiques comme au cours du ARN ou du PORN syndrome, le traitement étiologique repose avant tout sur des perfusions intraveineuse d'antiviraux, comme l'aciclovir (ZOVIRAX®) ou le foscarnet (FOSCAVIR®). Mais des injections intra-vitréennes de ganciclovir sont également réalisées lorsqu'il existe des facteurs de gravité au cours d'un ARN syndrome (**Tableau 1**). En effet, le Ganciclovir ou CYMEVAN® est un antiviral qui inhibe également l'ADN-polymérase, mais ne nécessite pas de phosphorylation. Cet agent virostatique est 10 à 15 fois plus efficace que l'aciclovir contre le CMV et l'EBV et a une action comparable contre l'HSV et le VZV.

## Rétinites à CMV

Les cas de rétinites à CMV sont tous traités par foscarnet (FOSCAVIR®) en perfusion intraveineuse et 2 injections intra-vitréennes hebdomadaires de ganciclovir (CYMEVAN®) en traitement d'attaque, relayés ensuite par un traitement d'entretien.

De plus, l'injection intra-vitréenne de ganciclovir est une alternative en cas d'effets indésirables dus à l'administration des antiviraux par voie systémique. La posologie est de 2000µg, à administrer 2 fois par semaine en traitement d'attaque et 1 fois par semaine en traitement d'entretien.

Actuellement, le traitement oral prophylactique des rétinites à CMV chez des patients dont l'immunodépression persiste, repose sur le Valganciclovir (ROVALCYTE®) qui est en fait une pro-drogue, qui une fois assimilée va donner le ganciclovir, car sinon sa biodisponibilité orale est de 6%.

## Autres indications des injections intra-vitréennes

### IVT de Méthotrexate

Les injections intra-vitréennes de méthotrexate peuvent permettre de traiter l'atteinte oculaire dans le cadre des lymphomes oculaires et cérébraux. En effet, pour les personnes les plus âgées ou lorsque le patient rechute après un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie, les injections de méthotrexate vont permettre d'éclaircir le vitré et de diminuer les taux d'IL-10 avec un caractère suspensif.

### Nouveaux agents pharmacologiques

Outre les IVT, la mise en place intra-vitréenne de molécules thérapeutiques peut se faire par l'injection de dispositifs intra-vitréens (DIV) ou d'implants qui vont libérer des principes actifs de manière progressive. De nombreux produits sont encore en phase d'étude et n'ont pas encore d'autorisation de mise sur le marché. Parmi ces produits, on peut citer le Retisert® qui est un DIV de Fluocinolone, le Posurdex® qui est un implant ou encore le Médidur®.

En ce qui concerne les DIV, il faudra les mettre en place au bloc opératoire sous microscope opératoire, afin de réaliser la sclérotomie et de fixer le DIV à la sclère. Pour ce qui est des implants, leur injection peut être réalisée en externe avec une anesthésie sous-ténonienne.



**Figure 5 :** Il est important de maintenir une pince au point d'injection afin d'éviter un reflux du principe actif, voire une nécrose sclérale.

# Traitement des pathologies oculaires inflammatoires et infectieuses par les IVT

Afin de réaliser ces gestes, il est indispensable de prendre les mêmes précautions avant et après que pour la réalisation des injections intra-vitréennes.



## Conclusion

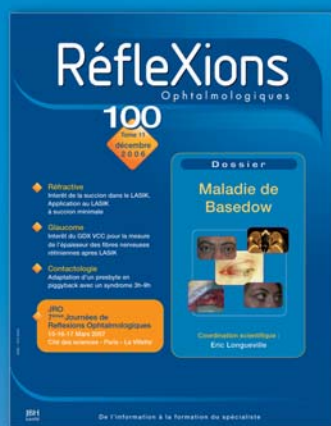
L'injection intra-vitréenne doit toujours être réalisée dans le quadrant temporal inférieur entre 3,5 et 4 mm du limbe, après repérage à l'aide d'un compas. On peut utiliser une pince à

griffe afin de maintenir le globe puis on réalise l'injection en piquant perpendiculairement à la sclère, en direction du centre du globe. L'injection du produit est réalisée lentement, puis après avoir retiré l'aiguille, on applique un coton-tige stérile au point d'injection afin d'éviter un reflux du principe actif (Figure 5). Il est indispensable d'obtenir le consentement éclairé du patient : car il faut l'informer des avantages et des risques potentiels de l'IVT. Une fiche écrite, explicative des diverses complications qui peuvent survenir doit être remise et expliquée au patient (Fiche d'information N°65 éditée par la SFO). ■

## RÉFÉRENCES

1. JF Korabelnik, I Cochereau, SY Cohen, G Coscas, C Creuzot-Garcher, F Devin, A Gaudric, et al. How to perform intravitreal injections. *J Fr Ophtalmol* 2006;29:82-6
2. Tran THC, Bodaghi B, Rozenberg F, Cassoux N, et al. Viral cause and management of necrotising herpetic retinopathies. *J Fr Ophtalmol*, 2004;27:223-36
3. T Aggermann, U Stolba, S Brunner, S Binder. Endophthalmitis with retinal necrosis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmologica* 2006;220:131-3
4. RL Ufret-Vincenty, RP Singh, CY Lowder, PK Kaiser. Cytomegalovirus Retinitis After Fluocinolone Acetonide (Retisert™) Implant. *Am J Ophthalmol* 2007;143:334-5
5. Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology* 2002;109:1709-16

# Bulletin d'abonnement



A REMPLIR TRÈS LISIBLEMENT EN LETTRES CAPITALES  
JE DÉSIRE M'ABONNER POUR 1 AN  
(10 NUMÉROS ET HORS-SÉRIE)

- ☐ France : 40 €  
☐ Interne et étudiant : 20 €  
☐ Étranger : Union Européenne et Suisse 55 €  
 Reste du monde 80 €

Déductible de vos  
frais professionnels  
une facture justificative  
vous sera adressée

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

CP - Ville : .....

Tél : ..... Fax : .....

# Offre 2007

CI-JOINT MON RÈGLEMENT PAR CHÈQUE BANCAIRE OU POSTAL À L'ORDRE DE : JBH SANTÉ - 53, RUE DE TURBIGO - 75003 PARIS



# PUB

# CILOXAN

page  
25

## LES TRAITEMENTS PAR INJECTIONS INTRA-VITRÉENNES (IVT)

## Prise en charge thérapeutique du diabète et des pathologies vasculaires (hors DMLA) par injections intra-vitréennes

Si les injections intra-vitréennes sont pratiquées depuis bientôt un siècle, elles ont connues un véritable essor depuis quelques années avec l'utilisation hors AMM de la triamcinolone en traitement des œdèmes maculaires (occlusions veineuses rétinienne, diabète), comme en témoigne d'ailleurs l'augmentation des publications sur le sujet (figure 1).

Leur nombre devrait encore s'amplifier avec la mise à disposition des premières molécules anti-VEGF, dont les indications potentielles (à côté de la DMLA exsudative) sont nombreuses.

L'utilisation de la cavité vitrénne comme « réservoir » (bien que ce terme soit inadapté en raison de l'élimination extrêmement rapide des composés qui y sont injectés) de médicaments semble maintenant une évidence, permettant de délivrer au contact même de la cible une dose importante, en évitant la majorité des effets secondaires systémiques.



### Corticothérapie intra-vitrénne

Ainsi, alors que l'utilisation de la triamcinolone en intra-vitrén avait été suggérée par Machemer dès la fin des années 1970, elle a augmenté exponentiellement durant les 5 dernières années, notamment en traitement des pathologies vasculaires et œdémateuses rétinienne. Alors que nous attendons toujours les résultats de vastes études randomisées, et que le mécanisme précis d'action est encore mal connu, l'utilisation de la triamcinolone pourtant toujours en dehors de tout cadre (hors AMM) est maintenant courante : on estime ainsi à plus d'un million le nombre d'injections réalisées chaque année dans le monde !<sup>[1]</sup>.

Sa forme galénique sous forme de cristaux en suspension lui confère une demi-vie plus longue que les autres corticoïdes, de l'ordre de 2 à 3 semaines : on peut donc s'attendre à un effet de plusieurs mois après une injection unique, là où les autres disparaissent en quelques jours.

Malgré l'absence de vaste étude contrôlée, les nombreux cas cliniques rapportés dans la littérature, le recul grandissant et quelques publications rapportant les résultats de ces injections chez de plus grandes séries de malades permettent de mieux en appréhender l'intérêt, les limites et les effets secondaires.

JEAN-FRANÇOIS GIRMENS

CHNO des Quinze-Vingts,  
service IV & Centre d'Investigation Clinique - Paris

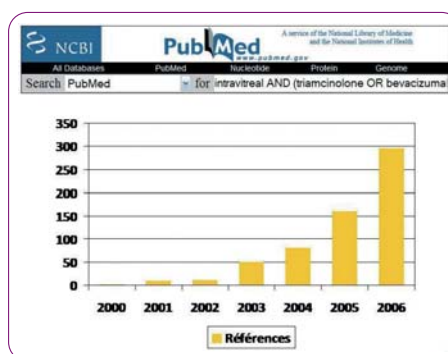


Figure 1 : Résultat de recherche de références concernant les injections intra-vitréennes.

### ■ Injection Intra-Vitrénne de Triamcinolone (IVT) & œdème maculaire diabétique

Ainsi, en traitement de la maculopathie œdémateuse diabétique, après l'étude de l'équipe de Lariboisière (œdème maculaire bilatéral, un seul œil traité choisi par randomisation, l'autre servant de témoin)<sup>[2]</sup> montrant une amélioration de la vision à moyen terme (6 mois), mais avec un taux non négligeable de récurrences, sont parus en 2006 les résultats d'une étude prospective contrôlée randomisée sur 69 yeux de 43 patients, suivis pendant 2 ans<sup>[3]</sup>, qui vient confirmer l'efficacité au long cours en terme d'acuité visuelle (et d'épaisseur rétinienne mesurée en OCT), en comparaison au traitement courant (photocoagulation LASER si nécessaire), au prix de traitements répétés (le nombre de traitement moyen était de 2,6) : 56 % des patients traités par IVT gagnaient plus de 5 lettres ETDRS d'acuité visuelle, contre 26 % dans le groupe contrôle (p=0.006).

D'autres études sont encore en cours pour confirmer ces données. Citons notamment :

- l'étude du réseau « DRCR.net » aux Etats-Unis, portant sur 795 patients, randomisés pour recevoir des injections intra-

## Prise en charge thérapeutique du diabète et des pathologies vasculaires ... intra-vitréennes

vitréennes de triamcinolone (1 ou 4 mg) ou non, suivis pendant 3 ans ;

- l'étude française Vitrilase visant à comparer 3 modalités thérapeutiques de l'œdème maculaire résistant que sont le LASER, les injections intra-vitréennes de triamcinolone et la vitrectomie, toujours en phase de recrutement (la liste des centres, répartis dans toute la France, est disponible sur [www.vitrilase.com](http://www.vitrilase.com)).

Par ailleurs, des séries pilotes semblent retrouver un intérêt de la triamcinolone en association avec la phacoémulsification et la photocoagulation pan-rétinienne pour prévenir l'apparition ou l'aggravation d'un œdème maculaire, de même qu'un certain effet anti-angiogénique, avec l'observation de la régression de néovascularisations iriennes et/ou pré-rétiniennes.

### ■ IVT & occlusions veineuses rétiniennes

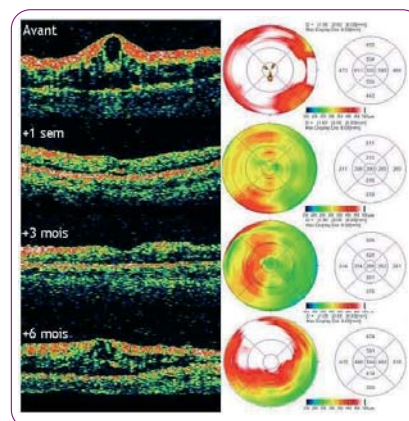
« Historiquement » deuxième indication des injections intra-vitréennes de triamcinolone (premiers cas publiés en 2002), nous disposons maintenant d'un recul supplémentaire concernant leur utilisation en traitement de l'œdème maculaire compliquant les occlusions veineuses rétiniennes (*figure 2*). Cependant, malgré là encore le grand nombre de séries de malades rapportées, aucune étude randomisée comparative n'est encore disponible. Une étude américaine (SCORE) est encore en cours de recrutement (1200 patients randomisés en trois groupe : injection intra-vitréenne de 1 mg ou 4 mg de triamcinolone ou traitement courant), avec un recul de trois ans.

### ■ IVT & autres indications

D'autres indications ont fait l'objet de cas cliniques : œdème maculaire du pseudophaque, uvéites, télangiectasies maculaires, maladie de Eales, rétinopathie pigmentaire... mais avec des niveaux de preuve insuffisants, rendant cette thérapeutique encore expérimentale, et à ne proposer qu'en dernier recours, après exposition des risques.

### ■ IVT : Effets secondaires

Permettant de délivrer au contact même de la cible une dose importante de médicament, l'utilisation de triamcinolone permet d'éviter les effets secondaires d'une corticothérapie générale à forte dose (redoutable pour l'équilibre d'un diabète notamment). Cependant, cette efficacité, à moindre coût, est contrebalancée par les complications oculaires potentielles d'injections intra-vitréennes répétées (l'effet de chaque injection étant limité à quelques mois), pouvant engager le pronostic visuel (endophtalmies), et les effets indésirables propres à la corticothérapie, qui, s'ils peuvent le plus souvent être gérés simplement, ne doivent pas moins rester une préoc-



**Figure 2 :** Évolution d'un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne : normalisation rapide et durable du profil maculaire (dépression fovéolaire visible 90 jours après l'injection), avant récurrence entre le 3<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> mois.

cupation constante, tant leur fréquence est élevée (hypertonie, cataracte)... à condition d'avoir un recul suffisant !

Si le taux d'endophtalmies est probablement inférieur au premier taux annoncé (0.87/1000 [4]), elle reste une complication gravissime, nécessitant de réaliser les injections (quel que soit le médicament injecté) dans des conditions strictes d'asepsie [5]. Rappelons également que l'endophtalmie « vraie » (mais parfois non prouvée bactériologiquement...) doit être distinguée des (probables) réactions inflammatoires aux excipients (« endophtalmie stérile ») et du passage des cristaux de triamcinolone en chambre antérieure (« pseudo-endophtalmie »).

Moins grave mais beaucoup plus fréquente, une hypertonie est observée dans quasiment 50 % des cas, dans un délai très variable après l'injection (de quelques jours à plusieurs mois), heureusement le plus souvent simplement jugulée par un traitement local hypotonisant. De même, à condition d'attendre suffisamment longtemps, il semble que la survenue d'une cataracte soit quasi-constante.

Il convient donc de toujours bien peser les bénéfices et les risques de l'utilisation en injections intra-vitréennes de la triamcinolone hors AMM (et en informer les patients), d'autant plus que persistent encore des doutes quant à l'innocuité au long cours de la formulation commerciale de triamcinolone (avec excipients et conservateurs)...

D'ailleurs, le laboratoire fabriquant le Kenacort Retard®, en accord avec l'AFSSAPS, a publié dans le courant de l'été une information de pharmacovigilance, rappelant « qu'aucune étude n'a évalué la tolérance de l'administration [de son médicament] par injections sous-conjonctivales, sous-ténoniennes, rétrobulbaires, ou intra-oculaires (voie intra-vitréenne). »

### ■ Corticothérapie intra-vitréenne : l'avenir

Afin de limiter la nécessité de réinjection et de limiter certaines complications, de nouvelles formes galéniques de corticothérapie, spécifiquement destinées à l'usage ophtalmologique, sont en cours d'évaluation clinique : ainsi, les études américaines (DRCR.net et SCORE) utilisent une triamcinolone sans conservateur.

D'autres modalités de délivrance sont également à l'étude (figure 3), comme des implants, biodégradables (dexaméthasone : Posurdex, fluocinolone : Medidur) ou non (fluocinolone : Retisert, triamcinolone : I-Vation).

Bien qu'il faille attendre les résultats définitifs, il semble dans notre expérience avec les premiers patients traités arrivés au terme du suivi d'un an, que Posurdex® ait une efficacité et une tolérance globalement comparables à la triamcinolone dans les œdèmes maculaires des occlusions veineuses rétinienues ou diabétiques.

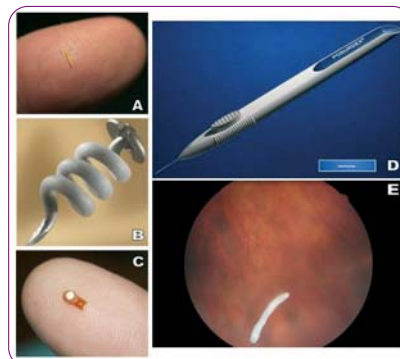


Figure 3 : Medidur® (Alimera Sciences). B : I-Vation® (SurModics). C : Retisert® (Bausch & Lomb). D : Posurdex®, injecteur (Allergan). E : Aspect de Posurdex® au fond d'œil.

### ● ● ● ● ● Anti-VEGF intra-vitréen

À côté de l'utilisation des corticoïdes, l'utilisation des anti-VEGF pourrait se développer en traitement d'autres pathologies que la DMLA. Ainsi, des études de phase III avec Macugen® ou Lucentis® sont en cours pour le traitement des œdèmes maculaires de diverses origines ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Les résultats d'une étude de phase II du Macugen®, portant sur 172 patients diabétiques atteints d'œdème maculaire, randomisés pour recevoir soit des injections intra-vitréennes de Macugen® (plusieurs dosages) ou une injection simulée,<sup>[6]</sup> montrent une amélioration moyenne de l'acuité visuelle après 9 mois de traitement de 5 lettres ETDRS, par diminution de l'épaisseur rétinienne (0.3 mg par injection), et une disparition d'éventuels bouquets néovasculaires pré-rétiniens en présence de l'aptamer.<sup>[7]</sup>

Par ailleurs, il est intéressant de suivre les publications qui rapportent déjà les résultats de l'utilisation hors AMM de

l'Avastin® (anticorps entier, dont a été dérivé le Lucentis®) en traitement des œdèmes maculaires (diabète<sup>[8]</sup>, occlusions veineuses rétinienues<sup>[9]</sup>, pseudophaque, télangiectasies maculaires, rétinopathie pigmentaire) : il permet alors une normalisation du profil maculaire et une amélioration de l'acuité visuelle, sans risque d'hypertonie, mais semble-t-il de plus courte durée, nécessitant donc des réinjections plus fréquentes. Par contre, une publication récente<sup>[10]</sup> fait état d'un rebond à la disparition du médicament... Il faudra donc attendre d'avoir plus de recul pour juger de l'intérêt des anti-VEGF dans cette indication.

Les anti-VEGF seront peut-être plus utiles dans les pathologies compliquées de néovascularisation (autres que la DMLA), comme les proliférations néovasculaires pré-rétiniennes ou iriennes (rétinopathie diabétique<sup>[11]</sup>, occlusions veineuses rétinienues<sup>[12]</sup>, drépanocytose), parfois en préparation à la chirurgie ou à la photocoagulation pan-rétinienne.

Il manque là encore nombre de données, notamment affirmant l'efficacité des anti-VEGF dans ces indications et concernant l'effet de leur utilisation prolongée sur la vascularisation normale et les cellules ganglionnaires rétinienues, sur l'ischémie rétinienne, sur le VEGF systémique (hypertension artérielle, événements thrombo-emboliques, protéinurie...). ■

### RÉFÉRENCES

1. Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide: a change in a paradigm. *Ophthalmic Res.* 2006;38(4):218-45.
2. Audren F, Erginay A, Haouchine B, & al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006 Oct;84(5):624-30.
3. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, & al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2006 Sep;113(9):1533-8.
4. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, & al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol.* 2003 Nov;136(5):791-6.
5. AFSSAPS. Mise au point sur le bon usage de la spécialité Macugen®, solution injectable intra-vitréenne. *J Fr Ophtalmol.* 2006 Oct;29(8):965-7.
6. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, & al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2005 Oct;112(10):1747-57.
7. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, & al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology.* 2006 Jan;113(1):23-8. Epub 2005 Dec 15.
8. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, & al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina.* 2006 Dec;26(9):999-1005.
9. Iturza de S, Spaide RF, Meyerle CB. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina.* 2006 Mar;26(3):279-84.
10. Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, & al. Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina.* 2007 Apr-May;27(4):426-31.
11. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, & al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in the Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology.* 2006 Oct;113(10):1695-1705.e6.
12. Iliev ME, Domig D, Wolf-Schnurbursch U, & al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in the Treatment of Neovascular Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2006 Dec;142(6):1054-6.

## Cross-linking du collagène dans le traitement du kératocône : mythe ou réalité ?

F. MALECAZE <sup>(1)</sup>, J. COULLET <sup>(2)</sup>

1 : Centre de Référence National du Kératocône (CRNK), CHU Purpan, Toulouse  
2 : Centre Ophtalmologique Odysseum, Clinique du Millénaire, Montpellier

**S**tratégie récemment développée initialement par Théo Seiler, le cross-linking du collagène cornéen suscite un intérêt grandissant pour tous les praticiens intéressés dans la prise en charge du kératocône.

Nous avons décidé, à l'occasion de cet article, de faire le point sur cette nouvelle approche « biochimique » du traitement. Il s'appuie notamment sur notre propre expérience personnelle d'une vingtaine de patients, traités au sein du CRNK à Toulouse.

### Rappel du principe biochimique du traitement

Le stroma cornéen est formé de fibrilles de collagène de 35 nm de diamètre, principalement de collagène I et V. L'architecture de ces fibrilles est extrêmement régulière (on estime que la longueur totale de ces fibrilles déployées équivaldrait à une distance de 10 à 15 000 km par œil !)<sup>(1)</sup>. Ces fibrilles présentent en outre de longues chaînes hydro-carbonnées, branchées latéralement qui vont progressivement avec le temps se lier biochimiquement par des ponts azotés (liaisons amines). Cette réaction se produit spontanément dans tous les tissus de l'organisme contenant du collagène (presque tous !). Cette réaction dite de « glycation » (réaction de Maillard) se déroule sponta-

nément et sans catalyse. L'idée d'un cross-linking induit du collagène est donc d'accélérer par un système catalytique cette réaction de glycation qui est un procédé naturellement lent. La catalyse de la réaction est ici réalisée par une irradiation UVA. L'administration d'un collyre de riboflavine (vitamine B2), avant l'irradiation, va faciliter localement l'action des UV (photosensibilisant) et réaliser, après pénétration du collyre dans la chambre antérieure, un blocage de la transmission du rayonnement UV aux structures intra-oculaires. Le cross-linking ainsi réalisé va donc solidariser les fibrilles de collagène de la matrice extra-cellulaire cornéenne et ainsi va s'opposer à l'altération de la biomécanique cornéenne, observée dans le kératocône. Autrement dit, ce procédé permet de rigidifier la cornée. L'objectif clinique est de ralentir voire de stopper un kératocône évolutif.

Le principe biochimique du « pontage » des fibres de collagène présenté par Wollensack (chercheur de l'équipe de Théo Seiler) repose ici non pas sur le temps (réaction « physiologique ») mais sur la formation active, par l'irradiation, de radicaux libres oxygénés qui vont induire la création de liaisons covalentes entre les terminaisons hydro-carbonnées des fibrilles de collagène.

### Réalisation pratique d'un cross-linking de la cornée

La technique est de réalisation extrêmement simple et se déroule en ambulatoire. Le patient est installé sur une table dans un environnement « chirurgical » (le plus souvent la table du LASER Excimer). Après une désinfection locale, une goutte d'anesthésique local est instillée. L'intervention commence par une ablation mécanique de l'épithélium cornéen qui cependant reste optionnelle pour certains. Puis on procède à l'administration du collyre de riboflavine (une goutte toutes les 5 minutes), jusqu'à imprégnation de la cornée par la couleur jaune du collyre au-delà des limites de l'ablation épithéliale. Ensuite le patient est levé et examiné à la lampe à fente. On doit pouvoir observer le tyndall jaune du collyre dans la chambre antérieure. Ceci est un signe important car il traduit une bonne pénétration tissulaire du collyre mais surtout permet à la riboflavine de jouer un rôle de « blocker » et ainsi de protéger la rétine et le cristallin d'une toxicité éventuelle du rayonnement.

## Cross-linking du collagène dans le traitement du kératocône : mythe ou réalité ?



**Figure 1 :** Patient au cours d'un traitement par UV. La durée du traitement est d'une demi-heure associée à une instillation répétée de collyre à la riboflavine. La procédure se réalise entièrement en ambulatoire.

Le patient est ensuite rallongé et exposé à l'irradiation UVA, délivrée par l'appareil UV (**Figure 1**). La calibration de sa fluence doit être vérifiée avant chaque début de traitement. Elle est fixée à  $3 \text{ mW} / \text{cm}^2$ . La durée de l'exposition est de 30 minutes, au cours de laquelle on instille encore toutes les 5 minutes le collyre de vitamine B2.

Le traitement se termine par la mise en place d'une lentille thérapeutique sur l'œil traité et le patient repart avec un traitement antibiotique local pour trois jours.

### Cross-linking de la cornée : ce que l'on sait...

Le cross-linking du collagène, nous l'avons vu plus haut, est une réaction lente et spontanée dans de nombreux organes. Elle se caractérise par une rigidification des tissus concernés. Les rides, les valvulopathies, la presbytie (?),... sont directement liées à cet événement biochimique incontournable. C'est certainement la raison pour laquelle les kératocônes n'évoluent habituellement plus à partir de la quatrième décennie : il est possible que

la glycation spontanée de la cornée s'oppose à l'évolution naturelle de la maladie. De la même façon, cette réaction étant liée au taux de sucre tissulaire, on a constaté une augmentation de la pachymétrie cornéenne et une incidence plus faible du kératocône chez les patients diabétiques [2, 3].

Le cross-linking « naturel » de la cornée est donc une réalité dont certains effets cliniques sont vérifiables indirectement *in vivo*.

Avant de démarrer leur expérimentation clinique, l'équipe de Seiler, Spoerl et Wollensak ont d'abord cherché à montrer l'efficacité de la méthode *ex vivo* sur des cornées porcines et humaines.

Le problème princeps du cross linking est qu'il ne peut pas être mis en évidence sur des coupes histologiques. On ne peut donc l'objectiver que par des méthodes indirectes.

Afin d'apporter la preuve que l'irradiation UV a induit un cross-linking de la cornée, ils ont proposé plusieurs arguments expérimentaux.

- **Résistance à l'étirement** : des expériences classiques de déformation-contrainte sont décrites [4]. Elles permettent notamment le calcul du module de Young de la cornée (reflet de la déformabilité cornéenne) avant et après traitement.
- **Réduction du gonflement** : cette approche est pertinente, très appropriée car elle permet de s'affranchir de la taille de l'échantillon. La réduction de l'œdème cornéen après cross-linking est un argument pertinent d'analyse.
- **Contraction secondaire à l'élévation de température**. Les expériences présentées démontrent que le cross-linking diminue la réduction cornéenne secondaire à la chaleur [5].
- **Dégradation enzymatique de la cornée** : le cross-linking a un effet protecteur contre la digestion cornéenne par les protéases [6].

Ainsi ces expérimentations pré-cliniques ont-elles permis de montrer que le cross-linking avait été effectivement réalisé et que la cornée avait été biomécaniquement rigidifiée après le traitement ? (**Figure 2**).



**Figure 2 :** Fragments de cornée humaine tenus par une pince, avant cross-linking (en bas) et après irradiation (en haut). La teinte jaune de la cornée irradiée est secondaire à la solution de riboflavine et reste temporaire avec une cornée « vivante » (Reprinted photograph from Am J Ophthalmol, 135 (5) : 620-627, Wollensak, Spoerl and Seiler : "Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus", Copyright 2003, with permission from Elsevier Inc.).

Ces travaux ont été complétés par de nombreuses études de tolérance et de toxicité de l'irradiation UVA sur des modèles animaux (en effet, l'innocuité de la riboflavine sur les cellules cornéennes est connue). L'histologie de fragments cornéens de lapin traités *in vivo* et de porc irradiés post-mortem a révélé la présence d'une apoptose induite pour une dose-seuil d'irradiance cytotoxique de  $0.5 \text{ mW} / \text{cm}^2$ , portant sur les 300 premiers  $\mu\text{m}$  de stroma. En appliquant le coefficient d'absorption UV de la cornée humaine, on a donc estimé qu'une apoptose des kératocytes serait à prévoir dans les 300  $\mu\text{m}$  en dessous de la zone exposée, en utilisant une fluence standard ( $3 \text{ mW} / \text{cm}^2$ ) [7, 8]. La toxicité endothéliale a été également étudiée *in vivo* chez le lapin. A partir de ce modèle animal, il a été déterminé que, en utilisant une fluence standard, le seuil de cytotoxicité endothéliale ne



## Cross-linking du collagène dans le traitement du kératocône : mythe ou réalité ?

serait pas atteint si la pachymétrie de la cornée humaine était supérieure à  $400 \mu\text{m}$ <sup>[9]</sup>.

Quant à la toxicité pour le cristallin, l'irradiance choisie est très éloignée de la dose cataractogène ( $38 \text{ mW} / \text{cm}^2$ ) et la riboflavine, en absorbant les UV, joue un rôle de « blocker », protégeant les organes intra-oculaires. La toxicité rétinienne semble peu probable.

### Cross-linking de la cornée : ce que l'on sait moins...

Après ces travaux majeurs, deux publications concernant des résultats cliniques ont été publiées<sup>[10, 11]</sup>.

L'étude de Seiler et al. a consisté en un traitement unilatéral et un suivi moyen de 23 mois de 22 patients porteurs d'un kératocône avec progression réfractive, topographiquement documentée en préopératoire pour la moitié d'entre eux. La pachymétrie minimale mesurée était de  $460 \mu\text{m}$ . Les résultats ont été éloquentes : alors que la progression du kératocône était de  $+ 1.42 \pm 1.18$  dioptries (D) pendant la période préopératoire, il existait une régression

réfractive de  $-2.01 \pm 1.74$  D chez 70 % des yeux traités. La réduction de l'équivalent sphérique était de  $1.14 \pm 2.18$  D, avec un gain de MAVC de 1.26 lignes chez 65 % des yeux traités. Le cross-linking semblait ainsi réaliser un véritable « frein réfractif » à la progression du kératocône. De plus, aucun effet adverse (élévation de la PIO, perte de la transparence cornée / cristallin, perte cellulaire endothéliale) n'a été relevé au cours de la période de suivi. Cependant, il s'agit d'une étude pilote préliminaire non randomisée qui ne permet pas encore une comparaison statistiquement significative versus un groupe contrôle de taille suffisante.

L'étude italienne de Caporossi a porté sur une petite population de patients (10) avec un suivi patient très court (6 mois). De plus, l'évolutivité du kératocône était mal définie. Même si les résultats semblent prometteurs (gain de 3.6 lignes d'acuité visuelle sans correction (AVSC), réduction topographique moyenne de 2.1 dioptries de la puissance cornéenne), ils semblent reposer sur une étude statistiquement insuffisante.

A la lueur (bien vacillante !) de ces résultats, nous avons donc débuté une évaluation clinique de cette approche, portant sur des patients avec une progression réfractive documentée de leur kératocône et un traitement randomisé en simple insu. Entre temps est arrivé sur le marché l'Ocular Response Analyzer (ORA) (Figure 3) qui permet d'étudier *in vivo* et de façon très simple les composants biomécaniques de la cornée (élasticité et viscosité) à un stimulus calibré (flux d'air continu croissant et décroissant). Plus adapté qu'une analyse topographique de la cornée, cet examen permet de suivre la variation de la réponse biomécanique cornéenne induite par le cross-linking. Nous n'avons pas retrouvé, dans notre étude portant sur 20 patients (données non encore publiées), la diminution de

la puissance cornéenne constatée dans les études antérieures. Nous n'avons pas non plus noté d'amélioration de l'AVSC ou de la meilleure acuité visuelle corrigée. Aucune progression réfractive n'a été constatée jusqu'alors chez nos patients. Les résultats de l'ORA de nos 10 premiers patients à un an montrent en revanche une augmentation modérée du module de rigidité cornéenne (facteur CRF) alors que la viscosité cornéenne (facteur CH) semble inchangée.

Evidemment les limites de nos résultats sont à porter à la taille encore trop réduite de notre cohorte et un recul insuffisant. Il est vrai que recruter des patients porteurs de kératocônes évolutifs n'est pas chose aisée. La labellisation récente par le Ministère de la Santé du Centre de Référence National du Kératocône du CHU de Toulouse, en collaboration avec le CHU de Bordeaux, permettra la mise en commun de nos patients et centraliser nationalement le recrutement de ce type de patients. La deuxième remarque concerne l'analyse biomécanique. Il existe une relative imprécision de la mesure par l'ORA qui montre une faible reproductibilité inter- et intra-opérateur chez les patients atteints de kératocône (la moindre variation dans la fixation décale l'apex du cône et les mesures sont très différentes). Cela doit conduire à une extrême prudence dans l'interprétation de ces résultats.

Ainsi, du fait d'une connaissance très insuffisante de l'évolution naturelle du kératocône, d'une méthodologie complexe et du caractère « rare » du kératocône évolutif, les évaluations cliniques du cross-linking du collagène cornéen sont encore statistiquement trop imprécises et sujettes à caution. Le choix de la réalisation d'un cross-linking, dans la prise en charge thérapeutique, est donc à la fois fondé sur « l'intime conviction » du clinicien et sur la base de travaux expérimentaux indiscutables.



**Figure 3 :** Image de l'Ocular Response Analyzer. La réponse biomécanique de la cornée à une stimulation par un flux d'air continu est décomposée en modules élémentaires (viscosité, rigidité). C'est le seul appareil actuellement qui permette une approche biomécanique *in vivo* de la structure cornéenne.



## Conclusion

Le cross-linking du collagène semble donc être une approche prometteuse. C'est une technique peu invasive, facile de réalisation, associée à un coût très faible (ce qui pourrait devenir une arme de choix dans les pays où l'accès à la greffe est mal aisé pour des raisons techniques et financières). Les nombreux travaux pré-cliniques permettent d'écarter un problème sérieux de toxicité/tolérance pour les yeux irradiés. Ils confirment aussi la validité du concept de rigidification *ex vivo* de la cornée par cross-linking induit. En revanche, l'efficacité clinique chez les patients porteurs de kératocônes évolutifs reste encore imprécise et demande à être assise sur des études multicentriques randomisées mieux construites. Les années qui arrivent nous diront si cette option mérite tout l'intérêt qu'on lui porte actuellement. ■

## RÉFÉRENCES

1. Maurice DM. *Mechanics of the cornea*; Transactions of the World Congress of the Cornea III. New York, NY, Raven, 1988;187-193
2. Sady C, Khosrof S, and Nagaraj R. Advanced Maillard Reaction and Crosslinking of Corneal Collagen in Diabetes. *Biochem Biophys Res Com* 1995; 214:793-797
3. Kuo Ic, Broman A, Pirouzmanesh A, Melia M. Is there an association between diabetes and keratoconus? *Ophthalmology*, 2006; 113:184-90. Epub 2005 Dec 20.
4. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29:1780-5
5. Spoerl E, Wollensak G, Dittert DD, Seiler T. Thermomechanical behavior of collagen-cross-linked porcine cornea. *Ophthalmologica* 2004; 218:136-40.
6. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res*. 2004;29:35-40
7. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea*. 2004;23:43-9
8. Wollensak G, Spoerl E, Reber F, Seiler T. Keratocyte cytotoxicity of riboflavin / UVA-treatment in vitro. *Eye*. 2004;18:718-22
9. Wollensak G, Spoerl E, Reber F, et al. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res*. 2003;35:324-8
10. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:620-7
11. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen. Preliminary results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:837-45.

PUB

OERTLI

page

32



PUB

OERTLI

page

33

## Les nouveaux modes de traitement sur la plateforme Bausch & Lomb : Indications (1ère partie)

MICHAËL ASSOULINE

Clinique de la Vision, Paris, [ma@inclo.com](mailto:ma@inclo.com)

**B**ausch & Lomb est l'un des seuls fabricants au monde à proposer une **plateforme de chirurgie réfractive complètement intégrée**, comportant 4 éléments complémentaires, chacun au plus haut niveau de leur catégorie :

- Station diagnostic ZDW associant un topographe d'élévation Orbscan et un aberromètre ZyWave,
- Système de calcul de traitement et de transmission Zyoptix-TruLink,
- Microkératome Hansatome XP
- Laser excimer Z100 équipé d'un eyetracker rapide multidimensionnel

**Quatre profils ablatifs différents** sont applicables à l'ensemble des modes de kératochirurgie réfractive (PKR, Lasek, EpiLASIK, LASIK) :

- profil standard (Planoscan)
- profil d'économie tissulaire (Zyoptix Tissue Saving) pour minimiser l'ablation tissulaire en cas de myopie forte ou de cornée mince
- profil asphérique (Zyoptix Aspheric standard ou ciblé) pour limiter l'aberration sphérique induite
- profil personnalisé (Zyoptix Personalized guidé par l'aberrométrie et la reconnaissance irienne) pour corriger les aberrations optiques d'ordre supérieur préexistantes et augmenter la sécurité du traitement (élimination virtuelle de toute erreur humaine).

**Les indications respectives de ces profils ablatifs** dépendent :

- de la nature de l'amétropie à traiter (pas de traitement asphérique pour l'hypermétropie et les astigmatismes mixtes par exemple)
- du niveau d'amétropie (traitement asphérique utile en cas de forte myopie du fait de l'importance de l'aberration sphérique induite si cornée suffisamment épaisse, traitement Tissue Saving plus adapté en cas de cornée mince)
- du niveau d'aberration optique d'ordre supérieur préopératoire (traitement personnalisé utile en cas de HOA rms > 0.35 µm)

Le choix d'un profil ablatif résulte donc d'un arbitrage préopératoire entre les objectifs d'intégrité mécanique de la cornée (Tissue Saving), ou de performance optique et de qualité de vision (Zyoptix Asphérique et Personnalisé).

Le mode Zyoptix personnalisé peut être employé par défaut car il offre actuellement la meilleure performance optique (précision réfractive et qualité de vision), la meilleure sécurité (économie de tissu, reconnaissance irienne) et la meilleure ergonomie pour le chirurgien et son patient (automatisation, rapidité).

*L'auteur est l'un des 5 consultants européens du groupe Bausch & Lomb pour la chirurgie réfractive.  
L'auteur ne possède aucun intérêt financier dans les matériels cités.*

### La plateforme Réfractive Bausch & Lomb

#### ■ La station diagnostic B&L ZDW

Cette station combine l'analyseur de segment antérieur Orbscan IIz et l'aberromètre ZyWave.



**Figure 1 :** La station Diagnostic ZDW :

Orbscan IIz et Zywave combinés  
La dual station associe l'Orbscan IIz (topographie d'élévation cornéenne et analyse du segment antérieur) et le ZyWave (Aberromètre, pupillométrie dynamique) afin de définir le profil d'ablation idéal pour chaque œil en fonction de l'amétropie, du cylindre, des aberrations optiques d'ordre supérieur, de l'asphéricité, du point pachymétrique optique le plus mince, du diamètre de la pupille mésopique.



### L'Orbiscan IIz offre des fonctions multiples de diagnostic

- Topographie de courbure par mires vidéokératoscopiques de Placido
- Topographie d'élévation antérieure (9000 points) et postérieure (5000 points) par balayage de fente (3sec.) sur 11 mm
- Carte pachymétrique
- Profondeur de chambre antérieure
- Angle irido-cornéen
- Diamètre cornéen antérieur (blanc à blanc)
- Angle Kappa

#### > Points forts :

- La précision de l'Orbiscan a été confirmée par de nombreuses études indépendantes
- La détection du kératocône, l'évaluation du profil d'ablation, de la puissance cornéenne totale etc... sont facilités par des modules statistiques et graphiques évolués (carte différentielles, formes de références...)
- L'intégration automatique des données de l'Orbiscan lors du calcul du profil ablatif final garantit que le point le plus mince (et non pas seulement de la pachymétrie centrale ultrasonique) de la cornée est pris en compte pour la détermination des valeurs seuils de sécurité (mur stromal résiduel)

#### > Points faibles :

- La détermination optique du profil cornéen postérieur et de la pachymétrie requiert une cornée transparente
- L'Orbiscan n'est pas directement utilisable pour la programmation de traitements ablatifs guidés par la topographie d'élévation
- Il n'existe pas de logiciel intégrant un diagnostic automatisé du kératocône



### L'aberromètre ZyWave

Le ZyWave analyse le front d'onde sortant (principe de Hartmann Schack, outgoing optics) et mesure les aberrations optiques totales de l'œil, d'ordre inférieur et supérieur (jusqu'au 5ème ordre) sur une plage sphérique de +6.00 à -12.00 D et cylindrique de 0 à 6.00 D (en pratique jusqu'à 9 D !!).

Le nombre de points de références (centroïdes) est fixé à 72 points pour une pupille de 8 mm, permettant d'optimiser la précision de leur détection et la finesse du filtre spatial qui en résulte.

Cette analyse est facilitée par des mesures multiples (5 mesures en quelques secondes), par une aide au centrage et à la focalisation et par l'élimination automatique des examens de qualité insuffisante.

Un front d'onde utile de 6 mm peut être extrapolé mathématiquement (sur la base de l'analyse d'une cohorte de plus de 3000 examens) à partir du front d'onde mesuré au travers d'une pupille de 5.5 mm. Grâce à la réduction importante de la luminance du faisceau diagnostic, plus de 90% des examens aberrométriques peuvent être à présent réalisés sans dilatation pharmacologique de la pupille.

Un module de pupillométrie dynamique (temps réel) très performant est intégré au dispositif.

Un module de reconnaissance irienne (IR) permet de sécuriser le traitement en garantissant l'absence de risque d'erreur de traitement (avec une probabilité de 10 -10) du fait d'une liaison irréversible entre

- le diagnostic réfractif automatisé basé sur le front d'onde
- le profil ablatif
- l'œil du patient (identité, côté, valeur, axe etc...)

La reconnaissance irienne sert également de référence pour le système de poursuite multidimensionnel du LASER excimer Z100 et intègre la position du front d'onde par rapport au limbe, à la position et à la taille de la pupille ainsi que en fonction de la cyclo-torsion.

La présentation des résultats est très complète et pertinente (carte 2D et 3D du front d'onde total et HOA, PSF, comparaison à une base de données « normales », réfraction objective en fonction du diamètre pupillaire etc..)

#### > Points forts :

- L'ergonomie du système est très efficace et agréable
- Le diagnostic utilisé pour le traitement est totalement indépendant de l'opérateur
- La précision des mesures est confirmée par la qualité inégalée des résultats du traitement guidé par l'aberrométrie et la reconnaissance irienne dans de nombreuses études indépendantes.

#### > Points faibles :

- (sans réelle conséquence pratique pour la majorité des utilisateurs)
- Le recueil manuel des données numériques ne facilite pas les études de cohortes
  - Le système ne permet pas d'étudier l'accommodation en temps réel pour l'instant
  - Les aberrations cornéennes (qui pourraient être calculées par l'Orbiscan) ne sont pas distinguées des aberrations intraoculaires (pour l'instant).

## Les nouveaux modes de traitement sur la plateforme Bausch &amp; Lomb : Indications - 1ère partie

La nouvelle station diagnostic ZDW a considérablement simplifié le bilan préopératoire d'un traitement personnalisé guidé par l'aberrométrie et la reconnaissance irienne en réduisant le temps nécessaire de 45 mn à 4 mn environ (temps requis entre le début des examens et la possibilité de déclencher le LASER pour traiter).

### ■ Le système de traitement personnalisé avancé B&L Zyoptix APT

Ce système intègre des solutions logicielles et connectiques sophistiquées pour accélérer et sécuriser la mise en œuvre des options de traitement ablatif multiples groupées sous le nom de marque Zyoptix.

- **Le Zyoptix Treatment Calculator (ou Planner)** intègre automatiquement, l'identité, le côté, l'empreinte irienne, la taille et la position de la pupille, la cyclotorsion, la topographie d'élévation et l'analyse du front d'onde de l'œil opéré qui sont comparés aux données réfractives subjectives.

- **Le système de transmission et de base de données TruLink** connecte par un réseau sans fil sécurisé (LAN, Wifi ou BlueTooth) ou filaire (internet) la station diagnostic et le Laser excimer B&L Z100. Plusieurs lasers peuvent être liés à plusieurs stations diagnostic

différentes. Le temps de transfert des données est quasi instantané. Ceci optimise le flux de patient et l'utilisation des matériels. Ce système permet également une maintenance et un monitoring technique à distance.

- **Le Nomogramme avancé Zyoptix** développé par Scott McRae (Rochester, USA) a permis d'atteindre un taux d'acuité non corrigée égale ou supérieur à 10/10 de 95% des cas, inégalé dans les autres études publiées.

### ■ Le microkératome B&L XP

Cette nouvelle version de l'Hansatome conserve le mouvement semi-circulaire « signature » de la marque, mais intègre de multiples perfectionnements qui améliorent significativement la sécurité et la performance de la découpe du volet.

La précision de l'usinage des composants permet à présent d'inter-changer les pièces, ce qui minimise l'immobilisation de l'équipement en cas de maintenance ou de réparation, et autorise l'utilisation d'un même moteur (activé par la console classique) pour plusieurs têtes.

L'ergonomie et la sécurité ont été améliorées.

Un sélecteur D/G permet de passer

rapidement de l'œil droit à l'œil gauche. Un cran de sûreté empêche la course du microkératome lorsqu'il est mal enclenché. La motorisation surélevée permet de positionner le dispositif à volonté sur 360° pour placer la charnière en supérieur, temporal ou oblique et réduire le risque de blocage par les éléments extérieurs (blépharostat, paupières, champs), d'autant que la crémaillère est à présent interne au dispositif. L'anneau de succion comporte à présent des canaux au contact direct de la cornée, pour réduire le risque de pseudosuction et de glissement du microkératome. La gaine moteur est devenue stérilisable.

Un plateau intégré facilite le stockage, la protection et le montage des pièces.

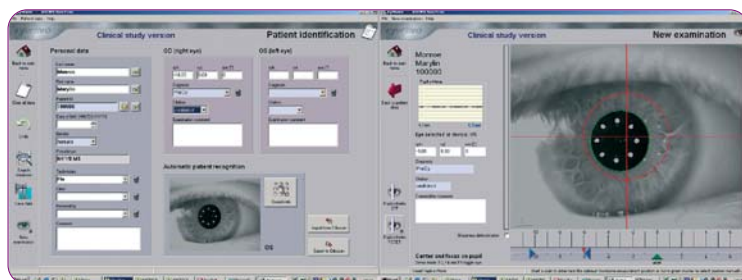


Figure 2 : L'interface Zyoptix APT - TruLink

L'application précise du profil ablatif est permise la le référencement du front d'onde diagnostic à un référentiel limbique tenant compte des variations de la taille et de la position de la pupille, ainsi que de la cyclotorsion de l'œil.



Figure 3 : Le nouveau microkératome B&L Hansatome XP permet une découpe plus fine (110 à 140 µm), plus précise (DS +/- 16 µm) et plus large (9,5 mm +), avec une sécurité accrue.

## Les nouveaux modes de traitement sur la plateforme Bausch &amp; Lomb : Indications - 1ère partie

La précision de découpe a été augmentée ce qui permet de réaliser des capots fins de façon plus reproductible :

- Sur œil de porc, pour les 3 valeurs nominales de volet (120x9.5, 140x9.5 et 160x9.5), la déviation standard est de 3.46, 4.74 et 4.23  $\mu\text{m}$  respectivement, à comparer avec l'ancien Hansatome (160-22.90  $\mu\text{m}$ , 180-14.06  $\mu\text{m}$ ) et avec les autres dispositifs du marché (Moria 15.75 à 20  $\mu\text{m}$ , AMO 10.84).
- Dans les études cliniques, la déviation standard était comprise entre 15.85 et 19.94 (moyenne 16,89 sur 569 yeux dans 6 centres). Les valeurs réelles d'épaisseur du volet étaient de 115, 136 et 149  $\mu\text{m}$  en moyenne pour les têtes de 120, 140 et 160, à comparer aux autres dispositifs (AMO amadeus 134 pour 140 et 180 pour 160 ; Hansatome classique 129 pour 160 et 136 pour 180 ; Moria CB3 165 pour 110 et 198 pour 130 ; Moria M2 146 pour 130).

#### Le LASER excimer B&L Z100

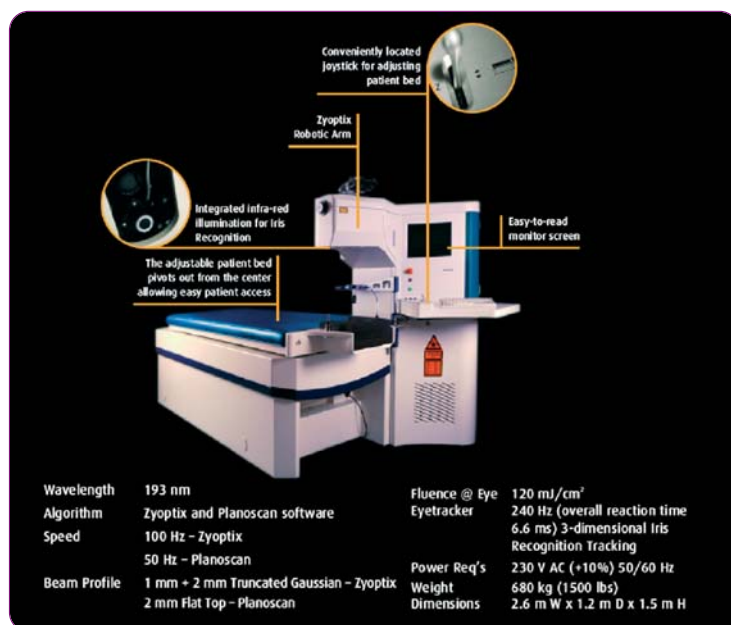


Figure 4 : Le nouveau Laser B&L Z100

Le laser B&L Z100, qui représente la 5ème génération du système Technolas, intègre les développements les plus avancés de la technologie de production et de délivrance du LASER excimer, permettant un gain de fiabilité, de précision et de rapidité par rapport aux versions antérieures Keracor 116, 117, 217C, 217Z.

L'amélioration des profils ablatifs (zones de transition, pauses multiples lors de la photoablation) et le doublement de la fréquence de la tête LASER ont réduit le temps opératoire de près de 60%, et le nombre de pulses de 40%.

Les dimensions externes sont inchangées. Avec le lit opératoire, le LASER Z100 occupe un espace de 2.6 m x 1.2 m x 1.5 m.

La nouvelle tête céramique Corona à pré-ionisation est plus résistante, plus stable et plus rapide que les cavités excimer standards du marché, et permet de passer de 50 à 100 Hz en réduisant

les opérations de maintenance (augmentation de la durée de vie du gaz et de la tête) et de calibration de la fluence (120 mJ/mm<sup>2</sup>) (Figure 5).

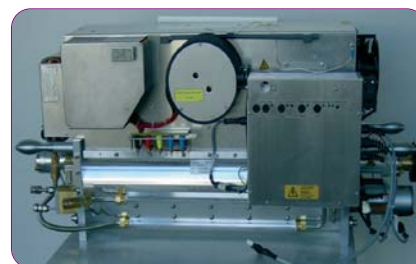


Figure 5 : La nouvelle cavité laser excimer Corona à pré-ionisation : plus rapide (2.5x), plus stable, plus résistante (durée de vie x4, demi-vie du gaz x3)

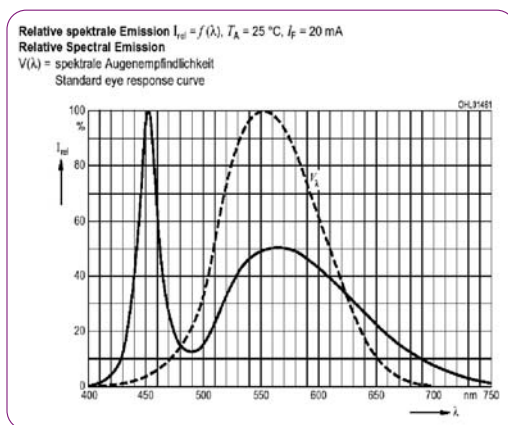
Le faisceau LASER plus homogène et plus stable est délivré sous forme de spots gaussiens tronqués de 1 et 2 mm ce qui optimise l'efficacité énergétique de chaque impact lors des superpositions requises par la reconstruction des profils ablatifs, la finesse spatiale de ces profils et le temps de traitement.

Le nouveau microscope opératoire (Zeiss coaxial OPMI Pico haut de gamme chirurgical) bénéficie d'optiques apochromatiques dépourvues d'aberrations sphériques et chromatiques, de 5 rapports de grandissement, d'une caméra haute définition (avec un séparateur de faisceau 80/20%) et d'une diode LASER de fixation internes.

L'illumination du foyer opératoire par diode de température de couleur neutre été notablement améliorés (Figure 6). Dépourvue de composante infrarouge, elle garantit une température de couleur constante à toutes les intensités.

La reconnaissance irienne permet la vérification automatique de l'identité du patient et du côté à traiter, ainsi que du traitement à appliquer. Tout risque d'erreur humaine est virtuellement éliminé.

**Figure 6 :** Le nouveau système d'illumination par diodes blanche du microscope est dépourvu d'infrarouge, ce qui garantit une température de couleur neutre (froide) à toutes les intensités.



L'eyetracker multidimensionnel (EMD) est la pièce maîtresse du système de délivrance. Il s'agit d'un système de poursuite très rapide (240 Hz) dont le temps de réaction effectif est de 6.6 ms). Ce système utilise (en mode Zyotpix

personnalisé seulement) les données de la reconnaissance irienne pour compenser les déplacements x,y (plan horizontal), z (defocalisation dans l'axe vertical contrôlée par une double caméra infrarouge) et α (cyclotorsion

angulaire du globe contrôlée par l'image du microrelief de l'iris) de l'œil pendant l'intervention.

De plus l'EMD réajuste l'application du profil ablatif en fonction des variations de taille et de position de la pupille en peropératoire par rapport à l'examen préopératoire du front d'onde en fonction de la reconnaissance irienne par rapport à la référence limbique.

Un aspect important de la fiabilité du LASER excimer repose sur la qualité du service de maintenance à distance ou sur site. Avec 50 ingénieurs de maintenance en Europe, formés régulièrement sur le site fabricant à Munich, et bénéficiant d'un réseau logistique mondial de pièces détachées particulièrement efficace, la rapidité et l'efficacité de ce service technique fait référence en France, où la marque revendique plus de la moitié des LASERS excimer installés. ■

Abonnez-vous !  
Abonnez-vous !  
Abonnez-vous !  
en page 24

PUB

B&L

page

39



## Habitudes des Ophtalmologistes français fin 2006

### Introduction

Depuis 10 ans, les Ophtalmologistes français sont invités à répondre, de façon anonyme, à des questions d'ordre personnel, professionnel, ainsi que sur leurs habitudes chirurgicales.

Les résultats sont présentés régulièrement lors du congrès de la SAFIR en Mai à Paris et lors du congrès de l'ESCRS en Septembre, ainsi que lors de réunions ophtalmologiques en France ou à l'étranger tout au long de l'année.

Les résultats sont également publiés dans *Réflexions Ophtalmologiques*, et dans la *Revue de l'Ophtalmologie Française*, organe du SNOF.

Grâce au choix de ces différents supports, la quasi majorité des Ophtalmologistes français, chirurgien ou non, peut accéder aux résultats de cette étude.

Pour faciliter encore cet accès, les résultats sont placés sur le site Internet de OPHTALMO.NET ([www.ophtalmo.net](http://www.ophtalmo.net)), et consultables gratuitement par tous les ophtalmologistes (après demande d'un mot de passe).

Voici quelques extraits des résultats de la fin de l'année 2006. La prochaine étude a déjà débuté.

Comme vous pourrez le constater, le plan de cet article est constant d'années en années pour permettre une meilleure comparaison.

RICHARD GOLD, Le Raincy

### Résultats

#### ■ Questionnaire général

Cinquante sept pour cent des répondants sont des hommes, en légère baisse par rapport à l'année dernière. Plus de quatre vingt huit pour cent des ophtalmologistes sont connectés à l'Internet, en augmentation constante depuis 10 ans. La population ophtalmologique vieillit lentement mais sûrement, avec plus de 91% d'ophtalmologistes de plus de 45 ans !

Cette année, un peu moins de 3/4 des répondants referaient des études de médecine, et une écrasante majorité (plus de 95%) choisirait de nouveau l'ophtalmologie.

Par contre, un peu moins de la moitié des ophtalmologistes français déconseillent à leurs enfants de faire des études de médecine, chiffre en diminution de 3 points depuis l'année dernière.

Si on entre dans le détail, 32% de ceux qui referaient médecine et 92% de ceux qui ne le referaient pas déconseillent ces études à leurs enfants.

Les ophtalmologistes se font aider :

<b>CV</b>	<b>91,88%</b>
<b>Couleurs</b>	<b>64,82%</b>
<b>Lentilles</b>	<b>41,11%</b>
<b>Réfraction</b>	<b>31,57%</b>
<b>Tonométrie</b>	<b>30,80%</b>
<b>Angio</b>	<b>24,48%</b>
<b>ERG</b>	<b>22,55%</b>
<b>Echobiométrie</b>	<b>20,49%</b>
<b>Echographie</b>	<b>14,56%</b>
<b>Autres examens</b>	<b>4,90%</b>

Les aides sont les suivantes :

<b>Orthoptiste</b>	<b>67,75%</b>
<b>Secrétaire</b>	<b>49,35%</b>
<b>Confrère</b>	<b>14,51%</b>
<b>Infirmières</b>	<b>10,23%</b>
<b>Autres (Internes, etc..)</b>	<b>6,99%</b>
<b>Conjoint</b>	<b>5,70%</b>
<b>Optométriste</b>	<b>3,50%</b>

Plus de 72% des Ophtalmologistes utilisent un logiciel de consultation, chiffre à peu près stable, et 55% télétransmettent, en augmentation de 2% depuis l'année dernière. Parmi eux, un peu plus de 4% ne télétransmettent que les CMU.

## Habitudes des Ophtalmologistes français fin 2006

Le mode d'exercice principal est l'activité libérale, en cabinet de groupe ophtalmologique :

Libéral	65,99%
Libéral + Hôpital	28,32%
Hospitalier pur	3,94%
Salarié	1,01%
Remplaçant	0,73%

Groupe OPH	45,90%
Solo	39,94%
Groupe multidisciplinaire	14,16%

### ■ Questionnaire sur la chirurgie de la cataracte

**Mise en garde : les chiffres sont donnés cette année comme l'année dernière en fonction du nombre total de chirurgien de chaque type, et non pas en fonction de chaque procédure. Par exemple si 500 chirurgiens pratiquent la chirurgie réfractive et 40 celle de la presbytie et 20 le Prelex, le pourcentage de Prelex sera 20/500, soit 4% et non pas 20/40, soit 50%**

Un peu plus de 56% (56.55% contre 64.71% fin 2003 et 74.46% fin 1998) des chirurgiens opèrent moins de 300 cataractes par an, montrant toujours une tendance à l'augmentation du débit chirurgical :

<100	10,77%
100-199	23,34%
200-299	22,44%
300-499	24,24%
500-999	17,06%
>1000	2,15%

avec un peu moins de 98% de phacoémulsifications, stable maintenant depuis plusieurs années.

La suture de l'incision est en diminution constante depuis des années, passée de plus de 66% fin 1998 à moins de 27% cette année.

En ce qui concerne le type d'implant utilisé, l'acrylique hydrophobe est toujours en tête devant l'hydrophile, suivi du silicone-PMMA :

Acrylique Hydrophobe	68,81%
Acrylique Hydrophile	58,65%
Silicone-PMMA	5,17%
PMMA monobloc	3,92%
Silicone-polyimide	1,96%

(plusieurs réponses possibles)

Le produit visqueux le plus utilisé est le Duovisc, et le DiscoVisc entre directement en deuxième position cette année :

Duovisc	56,15%
DiscoVisc	11,05%
Healon GV	10,52%
Viscoat	7,13%
Amvisc+	7,84%
Healon	6,77%
Ophtalin	6,77%

(plusieurs réponses possibles)

On note une poussée des implants bifocaux ou multifocaux qui sont utilisés par 21.03 % des chirurgiens contre 16.04% fin 2005 et 13.06% fin 2004.

Concernant les habitudes pré et peropératoires, près de 100% utilisent de la Bétadine ou équivalent, 48% nettoient la capsule antérieure, un peu moins de 3% font une injection sous-conjonctivale à la fin de l'intervention, en chute libre cette année (et en diminution régulière depuis 10 ans) et plus personne ou presque (0.18%) ne pratique le capsulorhexis postérieur. A noter cette année, la confirmation d'un antibiotique ou antiseptique préopératoire à 69% (73% fin 2005) contre un peu plus de 55% fin 2004.

Venons maintenant à l'anesthésie : cette année la topique (avec ou sans lidocaïne) confirme qu'elle est devenue l'anesthésie de référence :

Topique	33,21%
Peribulbaire	31,60%
Topique + Lidocaïne	20,65%
Sous tenonienne	10,59%
Rétrobulbaire	2,33%
AG	0,90%
Autre	0,72%

Elle est pratiquée par l'anesthésiste dans 80% des cas, en baisse de 3 points sur fin 2005, et l'anesthésiste est présent au bloc dans 83% des cas.

A noter cette année que plus de 48% des chirurgiens trouvent que la topique est plus sûre que les autres anesthésies, chiffre en hausse constante depuis que la question existe, et si plus de la moitié trouve qu'elle est plus confortable pour le patient et le chirurgien, 30 % sont toujours persuadés du contraire.

En ce qui concerne la durée d'hospitalisation, la chirurgie ambulatoire pure semble en recul à 66% contre plus de 72% fin 2005, alors que l'hospitalisation de jour est passée de 8.78% à 14.82%, et plus de 81% des chirurgiens ne dépassent pas la journée d'hospitalisation pour leurs patients.

Les patients sont revus 2 ou 3 fois en postopératoire, principalement à J1 et entre J20 et J30 :

1	4,61%
2	41,01%
3	53,07%
4	0,44%
5 ou +	0,88%

J1	82,27%
J3-J5	35,99%
J7	33,69%
J15	11,35%
J20-30	77,84%

### ■ Questionnaire sur la chirurgie réfractive

Près de 11% des non chirurgiens de la cataracte pratiquent la chirurgie réfractive.

L'engouement pour la chirurgie de la presbytie noté depuis 3 ans persiste, avec plus de 27 % des chirurgiens déclarant la pratiquer.

Soixante-quinze pour cent pratiquent moins de cent procédures annuelles, et 87% moins de 200.

Pour la chirurgie de la myopie, la surprise de 2004 ne s'est pas reproduite cette année ; en effet, la PRK qui était toujours la première technique pour la myopie, avait cédé sa place au LASIK. En 2005, la PRK avait repris sa place, et reconferme cette année encore à près de 76% de déclarations.

#### Myopie

PRK +/- Mito	75,92%
LASIK	67,80%
Cristallin clair	30,89%
Lasek	14,66%
Artisan	12,83%
Ant souple	9,69%
ICL + PCL	7,07%
Ant Rigide	6,28%
Epilasik	2,09%

(plusieurs réponses possibles)

Pour l'astigmatisme, le LASIK stagne.

#### Astigmatisme

LASIK	55,50%
PRK	52,62%
LASEK	11,78%
AK	5,50%

(plusieurs réponses possibles)

Pour l'hypermétropie, la PKR est toujours dépassée par le Lasik.

#### Hypermétropie

LASIK	53,14%
PRK	36,13%
IMPLANTS	9,16%
LASEK	1,57%

(plusieurs réponses possibles)

En ce qui concerne la presbytie, le Prelex a dépassé le PresbyLASIK, vraisemblablement grâce l'arrivée des nouveaux implants multifocaux de dernière génération

#### Presbytie

PRELEX	15,45%
PRESBYLASIK	11,78%
PRK	2,88%
AUTRES	2,36%

(plusieurs réponses possibles)

Les LASERs excimer les plus utilisés en France sont toujours Technolas et Nidek.

B&L- TECHNOLAS	36,36%
NIDEK	30,21%
ZEISS-MEDITEC	10,85%
ALLEGRETTO	7,62%
AMO-VISX	5,87%
LASERSIGHT	5,57%

(plusieurs réponses possibles)

Pour faire le capot, le Hansatome est toujours le microkératome de référence, mais avec une baisse encore par rapport à l'année dernière.

Le LASER femtoseconde confirme sa percée du marché.

Hansatome	51,98%
CB (Tous)	22,62%
Intralase	16,27%
M2	8,33%
ONE Dispo	7,14%
Amadeus	4,37%

(plusieurs réponses possibles)

### ■ Discussion

Vous venez de découvrir ou de redécouvrir les résultats de la dixième étude sur les habitudes des Ophtalmologistes français, qui permet de suivre les modifications de nos pratiques. Comme chaque année, l'étude suivante est déjà en cours au moment où vous lirez ces lignes, et je ne peux que vous pousser à y répondre, même si vous n'opérez pas de cataracte ou ne faites pas de chirurgie réfractive, afin d'affiner les résultats au maximum, pour l'intérêt de tous les Ophtalmologistes de France. ■

Cette étude n'est sponsorisée par aucun laboratoire ni société, et je n'y ai aucun intérêt financier.

**Remerciements :** Je tiens à remercier les laboratoires AMO France SAS pour leur aide précieuse dans la réalisation du publi-postage, ainsi que la rédaction de Réflexions Ophtalmologiques.

## Compte-Rendu de l'ESCRS 2007

OLIVIER PRISANT,

Fondation Rothschild, Paris

Le congrès de l'ESCRS (European Society of Cataract and Refractive Surgeons) s'est déroulé du 8 au 12 septembre 2007 à Stockholm. Parmi les principaux sujets d'actualité, on pourra retenir les points suivants :

### ■ Laser « Solid State »

Le laser à solide (« solid state laser ») émettant une longueur d'onde de 213 nm, est une alternative pour la photoablation cornéenne, au laser excimer émettant à 193 nm. Le laser à solide a fait l'objet d'études expérimentales depuis une dizaine d'années. Il s'agit d'un laser pulsé Nd :YAG dont le principal intérêt est la facilité de maintenance et son moindre coût par rapport au laser excimer (pas de bouteilles de gaz à changer).

Actuellement disponible pour une utilisation clinique en chirurgie réfractive (distribué par CustomVis sous le nom « Pulzar Z1 »), les premières études cliniques ont été présentées à l'ESCRS. Pallikaris (Grèce) a présenté une étude de 115 yeux opérés en PKR et 40 yeux opérés en LASIK avec un recul minimal de 1 an. Les résultats visuels sont comparables à ceux du laser excimer en terme de prédictibilité et de sécurité. Une autre étude présentée par Rosen (UK) (436 yeux myopes, 195 yeux hypermétropes et 16 yeux presbytes) montre des résultats analogues très satisfaisants. Ce laser est doté d'un double eye-tracker actif, d'un système de reconnaissance irienne et permet une photoablation personnalisée si nécessaire.

### ■ Personnalisation des implants asphériques chez les patients opérés de la cataracte

Il est maintenant démontré, de nombreuses études l'ont mis en évidence, que les implants asphériques améliorent sensiblement la qualité de vision par rapport aux implants sphériques. Les implants asphériques neutralisent en effet l'aberration asphérique positive de la cornée (Z400 cornéen) par une asphéricité négative variable d'un modèle d'implant à l'autre. Le problème est que l'asphéricité pour un implant donné est une valeur constante (par exemple -0,27 pour l'implant Tecnis Z9000 d'AMO, -0,20 pour l'implant SN60WF d'Alcon ou 0 pour l'implant Sofport AO de Bausch et Lomb), alors que l'asphéricité cornéenne est variable d'un patient à l'autre. Il n'est donc en théorie pas possible de neutraliser les aberrations sphériques cornéennes chez tous les patients en leur posant à tous le même implant.

Packer (Oregon, USA) a initié une étude dans laquelle le choix de l'implant se fait en fonction de l'asphéricité cornéenne mesurée en préopératoire. La mesure des aberrations spécifiquement cornéennes (et non oculaires totales) est possible grâce à l'OPD-scan (Nidek), le Pentacam (Oculus), ou l'aberrromètre iTrace (Tracey Technologies). En se basant purement sur des considérations d'asphéricité, l'étude montre

que l'implant le plus adapté est le Tecnis Z9000 chez 60 % patients, le SN60WF chez 30 % d'entre eux et le Sofport AO chez seulement 5% (ce dernier ayant une asphéricité neutre). L'étude retrouve une très étroite corrélation entre le Z400 oculaire total théorique prévisible et la même valeur réellement obtenue et mesurée après pose de l'implant.

### ■ Nouvel implant préchargé Hoya

L'implant ISERT (FY-60AD) de Hoya, distribué en France par la société Ophta-France est actuellement disponible. Parmi ses caractéristiques, on peut noter :

- qu'il est préchargé, beaucoup plus facile à poser que son prédécesseur non préchargé
- il peut être inséré par une incision de 2,4 mm
- il est en acrylique hydrophobe avec optique très fine et bords carrés, diminuant le taux d'opacification capsulaire postérieure
- implant jaune filtrant la lumière bleue
- optique de 6 mm asphérique, améliorant ses performances optiques. Sa géométrie permet de limiter les effets optiques d'un décentrement éventuel.

L'ensemble de ces paramètres devrait le positionner au rang des meilleurs implants actuellement disponibles.

## Compte-Rendu de l'ESCRS 2007

### ■ Anneaux intra-cornéens pour le traitement du kératocône

Les anneaux intra-cornéens représentent une alternative chirurgicale à la greffe de cornée pour le traitement du kératocône lorsque les patients deviennent intolérants aux lentilles de contact. Il existe en France actuellement 2 modèles d'anneaux disponibles : les INTACS et les KERARINGS. Les anneaux restaurent une géométrie cornéenne proche de la forme physiologique. Cette méthode, réversible, ajustable et très sécurisée surtout avec l'utilisation du laser femtoseconde pour la création des

tunnels intra-cornéens, offre aux patients les avantages suivants :

- correction partielle ou totale de l'amétropie sphéro-cylindrique
- fréquente amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée
- surtout, possibilité de réadapter les patients en lentilles de contact dans de meilleures conditions, par symétrisation et régularisation de la géométrie cornéenne.
- ralentissement probable de l'évolution kératoconique. Cette stabilisation peut-être accentuée par le cross-linking, réalisé après la pose d'anneaux.

Il faut parfois attendre jusqu'à 6 mois postopératoire pour observer l'effet optique maximal induit par les anneaux. Certaines contre-indications restent néanmoins d'actualité : kératocône aigu, opacité apicale sévère, trop forte déformation kératoconique ( $K > 70$ ), atonie sévère, cornée trop amincie. Dans ces cas, la kératoplastie transfixiante ou lamellaire antérieure reste une procédure incontournable. ■



#### Jeudi 13 mars

15h00

Vidéo chirurgie en direct et par satellite (à partir des XV-XX)

18h30

Symposium/Soirée (Amphi Ouest)

8h45

5 Sessions scientifiques de 1h30 au choix (Amphi A et Salles 1 à 4)  
1 à 2 Ateliers - TP au choix (Salles A à D)  
Cours 1 pour infirmiers

11h00

Plénière 1 (Amphi Gaston Berger)

12h30

Symposium-Déjeuner "Glaucome" (Amphi Gaston Berger)

#### Vendredi 14 mars

14h30

4 Sessions scientifiques de 1h30 au choix (Amphi A et Salles 1 à 4)  
1 à 2 Ateliers - TP au choix (Salles A à D)  
Symposium satellite "Glaucome" (Amphi B)  
Cours 2 pour infirmiers

16h45

6 Sessions scientifiques de 1h30 au choix (Amphi A et Salles 1 à 4)  
1 à 2 Ateliers - TP au choix (Salles A à D)

19h00

Symposium/Soirée

8h45

5 Sessions scientifiques de 1h30 au choix (Amphi A et Salles 1 à 4)  
1 à 2 Ateliers - TP au choix (Salles A à D)  
Cours 1 pour orthoptistes

11h00

Plénière 2 (Amphi Gaston Berger)

12h30

Symposium-Déjeuner "Glaucome" (Amphi G. Berger)

14h30

6 Sessions scientifiques de 1h30 au choix (Amphi A et Salles 1 à 4)  
1 à 2 Ateliers - TP au choix (Salles A à D)  
Cours 2 pour orthoptistes

16h45

5 Sessions scientifiques de 1h30 au choix (Amphi A et Salles 1 à 4)  
1 à 2 Ateliers - TP au choix (Salles A à D)  
Cours 3 pour orthoptistes

#### Samedi 15 mars

# Les 8<sup>èmes</sup> Journées de **JRO** Réflexions Ophtalmologiques

**Jeudi 13, Vendredi 14 et Samedi 15 Mars 2008**

*Paris, Cité des Sciences et de l'Industrie*

## PRÉ-PROGRAMME SCIENTIFIQUE

Coordination scientifique : Christophe Baudouin (*Paris*) et Pierre-Yves Santiago (*Nantes*)

**JEUDI 15H00**

### COURS DE CHIRURGIE EN DIRECT

SOUS LES PREMIERS PARRAINAGES DE ALCON, AMO, BAUSCH & LOMB, HOYA EUROPE GMBH

- **Jeudi 13 mars 2008 :** Amphithéâtre A - B des JRO  
**15h00 à 18h00** Par satellite en direct de 3 blocs des XV-XX (Paris)

*Interventions et commentaires de 15 actes chirurgicaux en direct : nouveaux implants, nouvelles techniques de cataracte par micro-incision, de glaucome par sclérectomie profonde non perforante, de chirurgie rétinienne ...*

Chirurgiens : F. Auclin, Ch. Baudouin, C. Boureau, PY. Santiago, M. Weiser...

Modérateurs (*sous réserve*) : A. Bron, C. Creuzot, E. Hachet, P. Rozot

**JEUDI 18H30**

### SYMPOSIUM/SOIRÉE

SOUS LE PARRAINAGE DU LABORATOIRE BAUSCH & LOMB

**Jeudi 13 mars 2008**

*La chirurgie au coeur de l'évolution*

**18h30 à 20h00**

*Ce symposium est suivi d'une soirée (dont l'inscription se fait sur invitation)*

**Ouverture et Accueil des JRO Jeudi 13 Mars : dès 14h00**

**Très prochainement : ouverture d'un site pour les JRO**

**JBH**  
santé

Renseignements : JBH Santé • 53, rue de Turbigo 75003 Paris  
Tél. : 01 44 54 33 54 • Fax : 01 44 54 33 59 • E-mail : [la@jbhsante.fr](mailto:la@jbhsante.fr)

**JRO**

**VENDREDI ET SAMEDI  
ENTRE 8H45 ET 18H30**

## 31 SESSIONS DE 1H30



### Rétine

Sous le parrainage de Novartis Pharma

- Les traitements par anti VEGF.  
Critères de surveillance et de ré-injection
- Sémiologie et imagerie des DMLAs
- Chirurgie rétinienne
- Anti VEGF en 2008 ; le point clinique, économique et sécuritaire
- Rétinopathie diabétique / occlusions veineuses ; actualités, stratégies de dépistage et thérapeutique

Directeurs de cours : E. Souied et G. Soubrane

Directeurs de cours : G. Coscas et G. Soubrane

Directeur de cours : JF. Korobelnik

Directeurs de cours : F. Becquet et Y. Ounnoughene

Directeurs de cours : P. Massin, M. Paques et A. Glacet



### Glaucome

- Champ visuel : atteinte glaucomateuse ou neuro-ophtalmologique : choisir les différents programmes et stratégies
- Les différentes étapes du traitement médical du glaucome
- Imagerie de la papille et des fibres visuelles
- Chirurgie du glaucome et suivi
- Les facteurs vasculaires dans la maladie glaucomateuse

Directeurs de cours : JP. Nordmann et JP. Renard

Directeurs de cours : Ph. Denis et JP. Romanet

Directeurs de cours : JF. Rouland et A. Bron

Directeurs de cours : P. Hamard et PY. Santiago avec H. Bresson-Dumont

Directeurs de cours : Y. Lachkar et E. Sellem



### Chirurgie réfractive

- Chirurgie de la presbytie
- L'aberrométrie au service de la chirurgie réfractive
- Traitement, hors greffe, des kératocônes et ectasies cornéennes
- Le femtoseconde en chirurgie cornéenne
- Chirurgie de l'astigmatisme

Directeurs de cours : L. Gauthier et F. Malecaze

Directeur de cours : J. Colin avec B. Cochener et Th Hoang-Xuan

Directeur de cours : DA. Lebuissou avec Ch. Brodaty, F. Malecaze et D. Piétrini

Directeurs de cours : C. Albou-Ganem et Y. Bokobza

Directeurs de cours : M. Assouline et P. Lévy



### Neuro-ophtalmologie

- Neuro-ophtalmologie 2008 : actualités et cas cliniques

Directeur de cours : D. Miléa

avec M. Pless (Harvard, USA) et C. Vignal

## JOURNÉE INFIRMIER(E)S **VENDREDI**

Sous la coordination de : Pierre Yves Santiago et C. Levezac

2 ateliers spécialisés de 1 h30 réservés aux infirmier(e)s

Programme en cours de finalisation



**VENDREDI ET SAMEDI  
ENTRE 8H45 ET 18H30**

## 31 SESSIONS DE 1H30



### Cataracte

- La chirurgie difficile (en vidéos)
- Actualités sur les implants :  
asphéricité, multifocalité et micro-incision
- Chirurgie de la cataracte par micro-incision
- Prévention et gestion des complications  
de la chirurgie de la cataracte

*Directeurs de cours : C. Boureau et Th. Amzallag*

*Directeur de cours : P. Rozot  
avec JP. Chevalier, JL. Nguyen Khoa et P. Vo Tan*

*Directeurs de cours : M. Weiser et C. Boureau  
avec P. Lévy et P. Rozot*

*Directeurs de cours : I. Cochereau et S. Roman*



### Inflammation

**Sous le parrainage des Laboratoires Théa**

- Kératites infectieuses
- Allergie vs sécheresse oculaire : arbres  
décisionnels cliniques et schémas thérapeutiques
- Anti-inflammatoires en ophtalmologie :  
quand, lequel et comment ?
- Uvéites : arbres décisionnels  
et schémas thérapeutiques

*Directeurs de cours : T. Bourcier, L. Kodjikian,  
et M. Labetoulle*

*Directeurs de cours : C. Creuzot et PJ. Pisella*

*Directeur de cours : M. Weber  
avec B. Bodaghi et P. Labalette*

*Directeur de cours : Ph. Le Hoang*



### Contactologie

- Adaptations des amétropies fortes en lentilles souples :  
nouveaux matériaux, particularités (myopie et  
hypermétropie fortes, astigmatismes importants)
- Lentilles jetables journalières : le point en 2008
- Aide de la  
vidéotopographie dans les adaptations difficiles

*Directeurs de cours : L. Beyls, P. Gallant*

*Directrices de cours : C. Vis, S. Fiat-Rubolini et M.N. George*

*Directeurs de cours : F. Vayr, R. Pagot et F. Malet*



### Divers

- Œil et médecine interne
- Esthétique des paupières
- Principes de techniques de  
reconstruction orbito palpébrale
- Strabologie, vos questions, nos réponses

*Directeurs de cours : A. Brézin et L. Guillevin*

*Directeur de cours : M. Tazartes avec P. Escalas*

*Directeur de cours : JP. Adenis - avec J. Lagier*

*Directeurs de cours : C. Speeg et A. Pechereau*

## JOURNÉE ORTHOPTISTES **SAMEDI**

Sous la coordination de : Xavier Zanlonghi  
3 ateliers spécialisés de 1 h30 réservés aux orthoptistes  
Programme en cours de finalisation



**VENDREDI  
ET SAMEDI**

## ATELIERS ET TRAVAUX PRATIQUES

Sous la coordination de : Pierre-Yves Santiago  
Une douzaine d'Ateliers et de TP  
de 1h30 chacun sont prévus sur les 2 jours  
*En cours de constitution*

Thèmes envisagés :  
aberrométrie - asphéricité - topographie cornéenne  
imagerie et rétine - imagerie et glaucome - lasers - machines  
implants - video glaucome - contactologie pratique - micro nutrition...

Chaque séance dure 1h30  
Maximum de 30 participants par séance  
Inscription directe aux TP sur place dès le vendredi à 8h30

## 2 SYMPOSIA - DÉJEUNER

Grand Amphithéâtre (12h30 à 14h30)

- Vendredi midi 14 mars 2008 (**ALLERGAN**)  
Actualités médicales sur le glaucome

- Samedi midi 15 mars 2008 (**ALCON**)

Observance et plurithérapie  
sont-elles antinomiques ?

Président : Pr. Ch. Baudouin

**VENDREDI  
ET SAMEDI  
12H30**

**VENDREDI  
19H00**

## SOIRÉE SYMPOSIUM

SOUS LE PARRAINAGE DES LABORATOIRES ALCON

Vendredi 14 Mars 2008  
19h00 à 23h30

La vision au cœur des innovations 2008

## SYMPOSIUM SATELLITE

SOUS LE PARRAINAGE DES LABORATOIRES THÉA

Vendredi 14 Mars 2008 - Amphi B  
14h30 à 16h00

Actualités glaucome

**VENDREDI  
14H30**

**VENDREDI  
ET SAMEDI  
EN CONTINU**

## ESPACE VIDÉOS

Vendredi et Samedi en continu  
20 films vidéos projetés en permanence

Sous la coordination de : C. Boureau et M. Ullern  
*Pas d'inscription préalable*

### Frais d'inscription au programme scientifique (pour les 2 Journées et demi)

- ◆ Ophtalmologiste : 280 €
- ◆ Interne, Chef de clinique : 160 € (sur justificatif)
- ◆ Orthoptiste, infirmier : 90 €

### Mode de règlement

Chèque bancaire ou postal à l'ordre de : J.B.H. Santé

Adresser cette fiche  
avec votre règlement à  
**J.B.H. SANTÉ**  
53, rue de Turbigo - 75003 Paris

### Transport

#### Tarifs spéciaux "Congrès"

Agence de voyage Océania

Tél. : 01 44 78 89 70

Fax : 01 42 78 50 18

Contact : Paul ou Béatrice - Référence du dossier : JRO

- L'Agence Océania, retenue pour les JRO, est à votre disposition pour faciliter votre déplacement et votre hébergement.
- Réductions de 20% (SNCF) et jusqu'à 50% (avion) dans la limite des places disponibles pour un trajet A/R.

Un fichier informatique est établi conformément aux recommandations de la CNIL. Ce fichier personnel est accessible pour droit de rectification.  
Toute demande d'annulation devra être formulée avant le 1<sup>er</sup> mars 2008 pour obtenir le remboursement.



VENDREDI  
MEDI  
O

## 2 SÉANCES PLÉNIÈRES DE 1H30

Grand Amphithéâtre Gaston Berger (900 places)

**1** Innovations technologiques *Vendredi 11h à 12h30*

**2** Innovations thérapeutiques *Samedi 11h à 12h30*

*Pour chaque Séance plénière : 6 exposés de 10 à 15 minutes suivis d'un débat de 5 minutes*

Toute l'actualité de l'année et les perspectives des prochaines années

**Très prochainement : ouverture d'un site pour les JRO**

Adresser cette fiche  
avec votre règlement à  
**J.B.H. SANTÉ**  
53, rue de Turbigo - 75003 Paris

## BULLETIN D'INSCRIPTION

### 8<sup>èmes</sup> Journées de Réflexions Ophtalmologiques

**Jeudi 13, Vendredi 14 et Samedi 15 Mars 2008**

*Cité des Sciences et de l'Industrie - La Villette, Paris*

☐ Pr ☐ Dr ☐ M. ☐ M<sup>me</sup>

Nom : ..... Prénom : .....

Mode d'exercice : Hospitalier ☐ Libéral ☐ Mixte ☐

Adresse : .....

Code Postal : ..... Ville : .....

Tél : ..... Fax : ..... Adresse E-mail : .....

## RENCONTRES...

Co

Nycom  
• Nycom  
• Nycom

*D'après un communiqué de presse de*

PMS

Grà

*D'après un communiqué de presse de*

## RENCONTRES...

Ca

Johns

Ren

*D'après un communiqué de presse de*



**La RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE :**  
Ce qui a changé

Journées d'Enseignement organisées par  
Pascale MASSIN, Salomon Yves COHEN,  
Alain GAUDRIC & José SAHEL

Vendredi 28 et Samedi 29 mars 2008  
Marriott Paris Rive Gauche Hotel & Conference Center  
17, Boulevard Saint Jacques - 75014 Paris

---

RENSEIGNEMENTS :

PCO/RD 2008  
32, place Saint-Georges - 75009 PARIS  
Tél. : 01.42.81.48.24 - Fax : 01.42.81.33.94  
E-mail : [contact@portancecommunication.com](mailto:contact@portancecommunication.com)

Cette formation s'adresse aux Ophtalmologistes, aux  
Orthoptistes, Internes et Chefs de clinique

### ERRATUM

Réflexions Ophtalmologiques N°107 Septembre 2007

Page 23 : article "Cataracte rappel en 10 points" 2ème colonne, ligne 13-14,  
il faut supprimer "en cas d'anesthésie sous tétionienne"

# PUB CORNEAL

page  
**51**

# PUB ISERT

page  
52