

# RéfleXions

## Ophthalmologiques

136

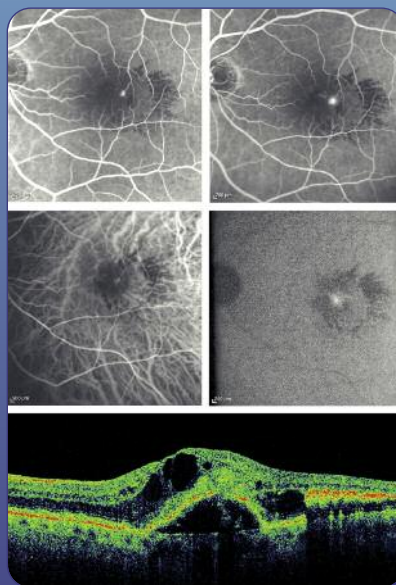
juin  
2010  
Tome 15

- Glaucome**  
Glaucome et hémorragies de la papille
- Réfractive**  
Biométrie du segment antérieur
- Rétine**  
Trous Maculaires :  
Ce que l'on ne peut plus ignorer en 2010

- 8<sup>èmes</sup> Rencontres Bordelaises d'Ophtalmologie**  
1<sup>er</sup> et 2 Octobre 2010 - Bordeaux
- Rapport annuel (SOP)**  
Réunion Plénière des Sociétés d'Ophtalmologie de France  
20 novembre 2010 - Paris
- Retina Lyon**  
10 et 11 Décembre 2010

Dossier

## Actualités DMLA



Coordination scientifique :  
Karim Atmani, Eric Souied

ISSN : 1274-5243

4  
Crédits  
**FMC**  
par an

Cette édition de juin voit son dossier confié au Pr Eric Souied et à son équipe ; il est donc naturellement porté sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), avec 4 articles scientifiques et pratiques d'actualités, que nous vous invitons à découvrir.

## DMLA 2010 : actualités et prévention

Nicolas Levéziel, Giuseppe Querques et Eric Souied abordent en premier la génétique de la DMLA, 1<sup>ère</sup> cause de malvoyance après 50 ans dans les pays développés, devant le glaucome

et la rétinopathie diabétique. Les découvertes en génétique pourraient aboutir à l'avènement de nouvelles armes thérapeutiques pour cibler divers mécanismes physiopathologiques, et par là, sans doute aussi modifier l'approche préventive de cette maladie.

Valérie le Tien nous rappelle comment la prévention de la DMLA demeure incontournable, passant par une prise en charge globale du patient. C'est dire ici l'importance fondamentale des campagnes d'information « grand public ».

A cet égard, l'Association DMLA, en partenariat avec la SFO et le SNOF, avec le soutien de Novartis et Bausch&Lomb Laboratoire Chauvin organise, pour la 4<sup>ème</sup> année consécutive une semaine de campagne, les « 4<sup>èmes</sup> Journées nationales d'information et de dépistage de la DMLA », du lundi 28 juin au vendredi 2 juillet 2010.

► N° Vert 0 800 00 21 26

Karim Atmani et Nathalie Massemba analysent ensuite la prise en charge en 2010 de la DMLA exsudative, révolutionnée par les anti-VEGF administrés par voie intra-vitréenne, avant que Benjamin Guigui et Céline Terrada n'exposent les nouveautés thérapeutiques en DMLA.

Bonne lecture, ... et rendez-vous en septembre après un repos estival que nous vous souhaitons ensoleillé !

Pour tout renseignement,  
n'hésitez pas à nous contacter :  
[info@journees-dmla.com](mailto:info@journees-dmla.com)



en partenariat avec la



et le



avec le soutien de



## COMITÉ SCIENTIFIQUE

J.P. ADENIS	J.L. DUFIER	A. MATHIS
J.L. ARNE	P. GASTAUD	M. MONTARD
G. BAIKOFF	A. GAUDRIC	S. MORAX
Ch. BAUDOUIN	Ph. GIRARD	J.P. NORDMANN
J.P. BERROD	H. HAMARD	Y. POULIQUEN
A. BRON	T. HOANG XUAN	G. RENARD
E. CABANIS	J.F. KOROBEINIK	G. SACHS
G. CHAINE	D. LEBUISSON	J. SAHEL
J. COLIN	J.F. LE GARGASSON	J.J. SARAGOUSSI
Ch. CORBE	P. LE HOANG	G. SOUBRANE
G. COSCAS	Y. LACHKAR	M. WEISER
Ph. DENIS	P. MASSIN	

## COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Surface oculaire : Serge DOAN
Cornée : Benoît BRIAT, Marc MURAINÉ, David TOUBOUL
Cataracte : Pascal ROZOT, Patrice VO TAN, Hervé ROBIN
Glaucome : Alain BRON
Uvéites : Bahram BODAGHI
Rétine médicale : Eric SOUIED, Karim ATMANI
Rétine chirurgicale : Frank BECQUET, Laurent KODJIKIAN
Chirurgie réfractive : Olivier PRISANT
Infectiologie : Isabelle COCHEREAU, Tristan BOURCIER
Neuro-ophtalmologie : Dan MILÉA
Paupière et orbite : Eric LONGUEVILLE, Jean-Marie PIATON
Contactologie : Dominique PLAISANT-PROUST
Strabo/ophta pédiatrie : Emmanuel BUI QUOC
Ophtalmo-oncologie : Laurent KODJIKIAN
Chirurgie crânio-faciale : Jérôme ALLALI

Directeurs de la rédaction :  
Bahram BODAGHI et Pierre-Yves SANTIAGO  
Rédacteur en chef : Olivier PRISANT  
Conseiller Spécial de la Rédaction : 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@jbhsante.fr  
Site : <http://www.jbhsante.fr>  
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI  
Secrétariat Général de rédaction : Yaëlle ELBAZ  
Maquette : Clémence KINDERF  
Service commercial : Nathalie BOREL  
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1274-5243  
Commission paritaire : 0112 T 81079  
Dépôt légal : 2<sup>ème</sup> trim. 2010

## SOMMAIRE

3 Editio : DMLA 2010 : actualités et prévention

## DOSSIER

### ACTUALITÉS DMLA

- 7 Génétique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge — Nicolas Leveziel, Giuseppe Querques, Eric Souied  
12 Prévention de la DMLA 2010 — Valérie Le Tien  
15 Prise en charge de la DMLA exsudative — Karim Atmani, Nathalie Massamba  
18 Nouveautés thérapeutiques en DMLA — Benjamin Guigui et Céline Terrada

### GLAUCOME

- 21 Glaucome et hémorragies de la papille — Eric Sellem

### RÉFRACTIVE

- 25 Biométrie du segment antérieur — Michel Puech

### KERATOCÔNE

- 30 Le Réseau Kératocône : un service innovant créé pour les patients et les ophtalmologistes — Marie-Noëlle George

### RÉTINE

- 35 Troues Maculaires :  
Ce que l'on ne peut plus ignorer en 2010 — Vincent Gualino, Ramin Tadayoni

### CHIRURGIE

- 39 Laser Excimer MEL 80 et traitement de la presbytie — Etienne Hachet

### SYMPOSIUM

- 41 Persiste et soigne ! — Esther Blumen Ohana

### CONGRÈS SFO 2010 - morceaux choisis.

- 43 Evolution de la chirurgie de la cataracte, nouveautés et contexte économique — Yannick Nochez, Pierre-Jean Pisella  
46 Préserver la surface oculaire, un nouveau traitement de l'allergie en Algérie — Ivan de Monchy  
49 Glaucome : un meilleur contrôle de la progression — A. Quéant, E. Brasnu, A. Labbé  
52 Vers une nouvelle approche de la surface oculaire — Serge Doan  
57 Adhésion au traitement : La Quête du GRAAL ? — Olivia Abitbol

### SYMPOSIUM

- 61 INFINITI® OZII® IP Intelligence Phaco — Patrice Vo Tan

## 67 FORMATION 66-71 AGENDA, 64-66 RENCONTRES... 40,71 ABONNEMENT

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.

# Génétique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

NICOLAS LEVEZIEL<sup>(1,2)</sup>,  
GIUSEPPE QUERQUES<sup>(1)</sup>, ERIC SOUIED<sup>(1)</sup>

1: Hôpital intercommunal de Créteil, 40 avenue de Verdun, 94000 Créteil.  
2: UPMC Université Paris 6, Service de biochimie et de biologie moléculaire,  
Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, F-75012 Paris, France.

## Introduction

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de malvoyance après 50 ans dans les pays développés, devant le glaucome et la rétinopathie diabétique. Environ 1 million de personnes souffrent de cette maladie en France, dont 50% des personnes de plus de 80 ans (rapport de l'ANAES de 2001). Elle se caractérise par deux formes cliniques principales, la forme exsudative la plus sévère, et la forme atrophique, plus lentement évolutive.

La maculopathie liée à l'âge se définit par la présence de drusen et d'altérations de l'épithélium pigmenté de la rétine, représente le premier stade de cette affection.

L'angiographie à la fluorescéine a permis de distinguer différentes formes cliniques, de pronostic différent, au sein de la forme exsudative de la maladie. La DMLA a tout d'abord été considérée comme une maladie simplement liée au vieillissement rétinien, puis des facteurs de risques environnementaux (notamment le tabac) ont ensuite été incriminés. Récemment, des facteurs de risque génétiques ont été associés à la survenue de cette pathologie. La DMLA est donc une maladie multifactorielle au cours de laquelle les facteurs génétiques occupent une place privilégiée en tant que facteurs de susceptibilités, s'ajoutant aux facteurs environnementaux initialement décrits. Un long processus impliquant de nombreuses équipes dans le monde a permis tout d'abord de démontrer que la DMLA associe une composante familiale, puis que cette composante est en partie due à des facteurs de susceptibilité génétique.

L'identification progressive des gènes impliqués a été possible grâce à des études d'agrégation familiale, des analyses de ségrégation, des études de liaison génétiques, et des études cas-témoins. L'identification précise des facteurs de susceptibilité génétique a conduit à de nouvelles hypothèses physiopathologiques, voire à de nouvelles perspectives thérapeutiques.

## Les gènes identifiés

### ■ Etude des gènes candidats par la fonction : l'ApoE

La présence apolipoprotéine E a été mise en évidence dans les drusen dans des études immunohistochimiques portant sur des yeux ayant une DMLA. Cette protéine joue un rôle important dans l'efflux du cholestérol de la rétine. En outre, la protéine joue aussi un rôle déterminant en tant que protéine chaperone dans le cytoplasme des cellules. Ce gène candidat a donc été analysé dans la DMLA. Deux études, menées par Souied et coll. et Klaver et coll. En 1998, ont ainsi conclu à l'association de ce gène à la DMLA<sup>(1,2)</sup>. Dans ces deux études, l'isoforme E4 apparaît comme protectrice, avec des odds ratio respectifs de 0.34 et 0.43. Une méta-analyse a ensuite confirmé le rôle protecteur de l'ApoE4 dans la DMLA en regroupant 10 études cas-témoins (3288 cas avec DMLA et 6908 contrôles sans DMLA)<sup>(3)</sup>. Cette étude retrouve un odds ratio de 0.67

## mots-clés

Génétique de la DMLA, APOE, CFH

[IC95%, 0.57-0.78] pour le génotype  $\epsilon 3/\epsilon 4$ . L'incapacité de l'isoforme E4 à former des dimères, et la présence de deux charges positives, permettraient à cette isoforme une meilleure clairance du cholestérol au travers des membranes. Ceci pourrait partiellement expliquer le rôle protecteur de cette isoforme dans la DMLA. La fréquence faible des isoformes E2 et E4 conduit à une limitation de l'ensemble des études cas-témoins analysant l'impact de ce gène sur la DMLA car, cela rend nécessaire des effectifs importants dans chaque groupe.

## ■ Etude des gènes candidats par la position

▶▶▶▶

### Gène du facteur H du complément (CFH)

Le facteur H du complément est formé de 20 séquences répétées de 60 acides aminés chacune. Il s'agit d'une glycoprotéine sérique régulant l'activation de la voie alterne du complément en phase liquide et à la surface des cellules. Le gène du facteur H est localisé en 1q32, dans une région identifiée par plusieurs études de liaison génétique. Le polymorphisme génétique impliqué dans la DMLA se traduit par le remplacement d'une tyrosine par une histidine en position 402 (Y402H) de la protéine. La modification de structure de la protéine aurait pour conséquence une diminution de l'activité d'inhibition de la voie alterne du complément. La présence de fractions du complément dans les membranes néovasculaires choroïdiennes et dans les drusen est un argument en faveur de ce mécanisme<sup>(4)</sup>.

La concentration de matériel pro-inflammatoire au sein de drusen pourrait induire un effet chimotactique leucocytaire, via l'activation de la cascade du complément. Des études cas-témoins ont confirmé que ce variant du CFH est un facteur de susceptibilité dans diverses formes cliniques de DMLA et dans diverses populations, en dehors de la population japonaise en raison de la fréquence allélique beaucoup plus rare du variant à risque<sup>(5)</sup>. Une méta-analyse récente portant sur le polymorphisme Y402H du gène du CFH a montré que les sujets hétérozygotes et les sujets homozygotes ont des odds ratio respectifs de 2.5 et de 6.32 de développer une DMLA<sup>(6)</sup>. L'identification de ce facteur pourrait donner lieu à de nouvelles pistes thérapeutiques visant à réguler les phénomènes d'inflammation.

A l'instar du CFH, d'autres facteurs impliqués dans la cascade du complément apparaissent comme des facteurs de susceptibilité. Des études montrent en effet que des variants génétiques du facteur B ainsi que des composants C2 et C3 du complément sont associés à la DMLA. Globalement, le risque attribuable aux facteurs génétiques CFH, C2 et facteur B combinés, est d'environ 75% dans cette maladie<sup>(7)</sup>.

▶▶▶▶

### Gènes ARMS2/HTRA1/PLEKHA1

Ces gènes sont localisés dans une région de 0,1 Mb en 10q26, déjà identifiée dans plusieurs études d'association<sup>(8,9)</sup>. L'existence de déséquilibre de liaisons entre certains variants de ces gènes a rendu difficile l'incrimination de l'un d'eux plutôt que d'un autre.

- Le gène PLEKHA1 code une protéine de 404 acides aminés dont la fonction est mal connue. Il est probable que l'association entre ce gène et la DMLA ne soit pas directement causale, mais plutôt liée à un déséquilibre de liaison avec d'autres gènes localisés dans cette région.

- Le gène HTRA1 code une protéine de 480 acides aminés. Ce gène pourrait être un gène suppresseur de tumeur, induisant une mort cellulaire médiée par son activité de sérine protéase<sup>(10)</sup>. Il pourrait avoir également une action sur le remodelage matriciel impliqué dans le mécanisme de néovascularisation. Une méta-analyse portant sur le gène HTRA1 a montré que les sujets hétérozygotes et les sujets homozygotes pour un certain variant ont des odds ratio respectifs de 2.13 et de 6.92 de développer une DMLA<sup>(11)</sup>.

- ARMS2 ou ARMS2, est localisé en 10q26.13. La protéine colocalise avec la membrane externe de la mitochondrie, organe largement mis en avant au cours de processus apoptotiques et oxydatifs. Par leurs rôles putatifs dans la survie cellulaire et le remodelage matriciel pour HTRA1, et par sa présence dans la membrane externe mitochondriale pour ARMS2, il est possible que ces deux variants constituent indépendamment des facteurs de susceptibilité génétique de DMLA. Une méta-analyse récente portant sur le polymorphisme A69S du gène du ARMS2 montre que les sujets hétérozygotes et les sujets homozygotes ont des odds ratio respectifs de 2.5 et de 7.3 de développer une DMLA<sup>(12)</sup>.

▶▶▶▶

### Gènes SCARB1 et LIPC

Les découvertes de la contribution des gènes codant l'APO $\epsilon$ 4 et le CFH dans la DMLA suggèrent l'implication de deux voies physiopathologiques différentes, l'une mettant en jeu la voie des lipides, et l'autre la voie de l'inflammation. Récemment, une collaboration franco-américaine établie entre plusieurs équipes américaines et l'équipe du Professeur Souied a permis de mettre en évidence un nouveau facteur de susceptibilité génétique localisé dans le promoteur proximal du gène LIPC codant une lipase hépatique<sup>(13)</sup>. L'équipe du Professeur Souied a, également lors d'une collaboration avec une équipe américaine, mis en évidence un autre facteur de susceptibilité génétique associé à l'état hétérozygote à la DMLA exsudative, localisé dans le gène SCARB1 jouant un rôle dans l'homéostasie lipidique<sup>(14)</sup>.

## Facteurs génétiques et facteurs environnementaux

L'importance considérable des odds ratio associés aux variants localisés en 1q31 et 10q26, comparativement aux facteurs environnementaux fait de ces facteurs génétiques des facteurs de susceptibilité majeurs. A titre d'exemple, l'association des variants à risque à l'état homozygote des gènes CFH, ARMS2, et C2 conduit selon certains auteurs à des odds ratio de 250 de développer la maladie<sup>(15)</sup>. Le caractère multifactoriel ainsi que l'expression tardive de la maladie expliquent que les facteurs génétiques n'aient été découverts qu'assez tardivement. Des études analysant l'interaction des variants génétiques avec les facteurs environnementaux montrent que la présence de facteurs de risque environnementaux (tabac, BMI>25) conjugués à certains variants majeurs augmente le risque de progression<sup>(16)</sup>. D'autres études analysent l'association de ces facteurs génétiques aux différentes formes cliniques de la maladie, et montrent une association d'autant plus forte que la forme clinique est évoluée, avec un effet indépendant et multiplicateur de ces deux variants.

## Perspectives

### ■ Corrélations génotype-phénotype

L'angiographie à la fluorescéine a permis de souligner la grande hétérogénéité de la maladie, avec une prédominance de néovaisseaux de type occultes ou occultes prédominants dans les populations d'origine caucasienne<sup>(17,18)</sup>. Dans un groupe de patients ayant une DMLA exsudative, nous avons analysé le type de néovascularisation initiale en angiographie à la fluorescéine après avoir effectué une sélection génotypique. Malgré le nombre limité de cas dans chaque sous-groupe défini par le génotype, l'analyse statistique a mis en évidence une association significative entre le variant à risque du CFH et les néovaisseaux de type occultes prédominants ou occultes ( $p<0.007$ ), et une tendance à l'association entre le variant à risque rs11200638 de HTRA1 et les néovaisseaux de type classique ou à prédominance classique ( $p=0.18$ )<sup>(19)</sup>. D'autres études ont également tenté d'établir une corrélation entre génotype et phénotype dans la DMLA exsudative<sup>(20,21)</sup>. Ces deux dernières études n'ont analysé qu'un seul variant, ce qui peut masquer des effets de codominance faussant en grande partie l'interprétation des résultats. Une étude plus récente semble confirmer ces résultats, et met en évidence l'asso-

ciation du gène ARMS2 (ou ARMS2) aux formes sévères de la maladie<sup>(22)</sup>. En outre, une étude japonaise confirme en partie ces résultats en retrouvant une association entre la taille de lésions néovasculaires plus importante avec le polymorphisme à risque de ARMS2<sup>(23)</sup>.

### ■ Facteurs génétiques et réponse thérapeutique

Une étude a mis en évidence une moins bonne réponse à la supplémentation en antioxydants et zinc dans le groupe des patients de l'AREDS homozygotes pour l'allèle à risque du variant à risque du gène du CFH, avec un pourcentage plus important de progression vers les stades plus évolués de la maladie<sup>(24)</sup>. Malgré les résultats encourageants des principales études prospectives multicentriques MARINA et ANCHOR<sup>(25,26)</sup> il est actuellement difficile, pour un patient donné, de prédire la réponse au traitement, même si certaines formes cliniques sont plus souvent réfractaires (les anastomoses chorioretiniennes par exemple). Il est possible que la réponse au traitement anti-angiogénique soit en partie dépendante du statut génétique. Allant dans ce sens, une étude de Brantley et coll. a analysé la réponse au traitement par anti-angiogénique (bevacizumab) chez 86 patients souffrant de DMLA exsudative, en fonction du génotype pour les variants majeurs du CFH et de ARMS2<sup>(27)</sup>. Malgré le faible effectif, l'étude met en évidence un moins bon pronostic visuel après traitement pour les homozygotes pour l'allèle à risque du gène du CFH ( $p=0.004$ ).

## Conclusion

Les facteurs de susceptibilité génétique de la DMLA ne se cantonnent pas à une simple modification du risque de développer la maladie, mais semblent aussi influencer l'orientation vers certaines formes cliniques de la maladie, ainsi que la réponse aux thérapeutiques préventives et curatives actuellement disponibles. Les découvertes en génétique pourraient donc aboutir à l'avènement de nouvelles armes thérapeutiques pouvant cibler divers mécanismes physiopathologiques. Ces découvertes pourront sans doute aussi modifier notre approche préventive de la maladie. ■

Conflits d'intérêts : aucun



## RÉFÉRENCES

1. Souied EH, Benlian P, Amouyel P, Feingold J, Lagarde JP, Munnich A, et al. The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1998;125:353-9.
2. Klaver CC, Kliffen M, van Duijn CM, Hofman A, Cruts M, Grobbee DE, et al. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet*, 1998;63:200-6.
3. Thakkinstian A, Bowe S, McEvoy M, Smith W, Attia J. Association between apolipoprotein E polymorphisms and age-related macular degeneration: A HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 2006;164:813-22.
4. Baudouin C, Peyman GA, Fredj-Reygrobellet D, Gordon WC, Lapalus P, Gastaud P, et al. Immunohistological study of subretinal membranes in age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*, 1992;36:443-51.
5. Gotoh N, Yamada R, Hiratani H, Renault V, Kuroiwa S, Monet M, et al. No association between complement factor H gene polymorphism and exudative age-related macular degeneration in Japanese. *Hum Genet*, 2006;120:139-43.
6. Thakkinstian A, Han P, McEvoy M, Smith W, Hoh J, Magnusson K, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet*, 2006;15:2784-90.
7. Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, Cramer K, Neel J, Bergeron J, Barile GR, Smith RT; AMD Genetics Clinical Study Group, Hageman GS, Dean M, Allikmets R. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2006;38:458-62.
8. Seddon JM, Santangelo SL, Book K, Chong S, Cote J. A genomewide scan for age-related macular degeneration provides evidence for linkage to several chromosomal regions. *Am J Hum Genet*, 2003;73:780-90.
9. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, Mah TS, Ferrell RE, Gorin MB. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet*, 2005;77:389-407.
10. Chien J, Staub J, Hu SI, Erickson-Johnson M R, Couch F J, Smith D I, et al. A candidate tumor suppressor HtrA1 is downregulated in ovarian cancer. *Oncogene*, 2004;23:1636-1644.
11. Chen W, Xu W, Tao Q, Liu J, Li X, Gan X, et al. Meta-analysis of the association of the HTRA1 polymorphisms with the risk of age-related macular degeneration. *Exp Eye Res*, 2009;89:292-300.
12. Conley YP, Jakobsdottir J, Mah T, Weeks DE, Klein R, Kuller L, Ferrell RE, Gorin MB. CFH, ELOVL4, PLEKHA1 and LOC387715 genes and susceptibility to age-related maculopathy: AREDS and CHS cohorts and meta-analyses. *Hum Mol Genet*. 2006;15:3206-18.
13. Neale BM, Fagerness J, Reynolds R, et al. Genome-wide association study of advanced age-related macular degeneration identifies a role of the hepatic lipase gene (LIPC). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:7395-400.
14. Zerbib J, Seddon JM, Richard F, et al. rs5888 variant of SCARB1 gene is a possible susceptibility factor for age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2009;4:e7341.
15. Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, Cramer K, Neel J, Bergeron J, Barile GR, Smith RT; AMD Genetics Clinical Study Group, Hageman GS, Dean M, Allikmets R. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2006;38:458-62.
16. Seddon JM, Reynolds R, Maller J, Fagerness JA, Daly MJ, Rosner B. Prediction Model for Prevalence and Incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration Based on Genetic, Demographic, and Environmental Variables. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008.
17. Haddad WM, Coscas G, Soubrane G. Eligibility for treatment and angiographic features at the early stage of exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2002;86:663-9.
18. Cohen SY, Creuzot-Garcher C, Darmon J, Desmettre T, Korobelnik JF, Levrat F, et al. Types of Choroidal Neovascularization (CNV) in Newly Diagnosed Exudative Age-related Macular Degeneration (AMD). *Br J Ophthalmol*, 2007;91:1173-6.
19. Leveziel N, Zerbib J, Richard F, Querques G, Morineau G, Fremaux-Bacchi V, et al. Genotype-phenotype correlation for exudative Age-related Macular Degeneration associated with homozygous HTRA1 and CFH genotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008;49:3090-4.
20. Wegscheider BJ, Weger M, Renner W, Steinbrugger I, März W, Mossböck G, et al. Association of complement factor H Y402H gene polymorphism with different subtypes of exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2007;114:738-42.
21. Droz I, Mantel I, Ambresin A, Faouzi M, Schorderet DF, Munier FL. Genotype-phenotype correlation of age-related macular degeneration: influence of complement factor H polymorphism. *Br J Ophthalmol*, 2008;92:513-7.
22. Leveziel N, Puche N, Richard F, Somner JE, Zerbib J, Bastuji-Garin S, Cohen S, Korobelnik JF, Sahel JA, Soubrane G, Benlian P, Souied EH. Genotypic influences on severity of exudative Age-related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009 (sous presse).
23. Sakurada Y, Kubota T, Imasawa M, Tsumura T, Mabuchi F, Tanabe N, et al. Angiographic lesion size associated with ARMS2 A69S genotype in subfoveal polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 2009;29:1522-6.
24. Klein ML, Francis PJ, Rosner B, Reynolds R, Hamon SC, Schultz DW, et al. CFH and ARMS2/ARMS2 Genotypes and Treatment with Antioxidants and Zinc for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2008.
25. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006;355:1419-31.
26. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al, for the Anchor Study Group. Comparison of ranibizumab and verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006;355:1432-1444.
27. Brantley MA Jr, Fang AM, King JM, Tewari A, Kymes SM, Shiels A. Association of complement factor H and ARMS2 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology*, 2007;114:2168-73.

# Prévention de la DMLA 2010

VALÉRIE LE TIEN

*Chef de Clinique - Assistante, Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil*

La prévention de la DMLA aujourd'hui passe sans conteste par une prise en charge globale du patient. Si elle s'articule essentiellement autour des antioxydants, et de son fer de lance, l'étude AREDS, depuis, d'autres voies de prévention ont été explorées. A partir d'une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de la maladie, l'hypothèse du rôle protecteur des acides gras insaturés de la famille des oméga 3 et des caroténoïdes, composants du pigment maculaire, a été évoquée et est maintenant largement admise. Pour autant, de nombreuses questions restent en suspens.

## Micronutrition oculaire : où en sommes nous ?

### Antioxydants : AREDS I et AREDS II

L'étude AREDS I avait démontré pour la première fois qu'une supplémentation en antioxydants (à des doses supérieures aux doses journalières recommandées) diminuait de 25 % le risque de progression et d'aggravation de la DMLA néovasculaire pour les patients à risque (stade 3 et 4 de la classification AREDS) et de 27 % la perte d'acuité visuelle.

L'étude AREDS II a débutée. Le but de cette étude est d'évaluer de façon plus précise la composition initiale de l'AREDS I, et l'intérêt de l'association des oméga 3 et des pigments maculaires dans la diminution du risque de DMLA. Elle tentera également de préciser le rôle exact du bêta-carotène, dont l'association est contre-indiquée en cas d'antécédents de tabagisme.

L'étude randomisée AREDS II devrait inclure 4000 sujets.

L'étude est divisée en deux bras principaux :

- Une première randomisation déterminera quatre groupes de 1000 patients chacun, soumis à une supplémentation soit en

pigments maculaires (lutéine 10 mg et zéaxanthine 2 mg), soit en oméga 3 (DHA et EPA), soit une association de pigments maculaires et d'oméga 3, soit un placebo.

- Une deuxième randomisation déterminera l'intérêt de maintenir le bêta-carotène par rapport à la formule initiale. Les résultats de l'étude sont attendus d'ici 5 ans.

### Pigments maculaires : les caroténoïdes

Il existe des arguments forts en faveur d'un rôle protecteur de la lutéine et la zéaxanthine qui sont spécifiques de la rétine.

- Arguments épidémiologiques : l'étude POLA a montré en 2006 que les personnes ayant un niveau plasmatique de zéaxanthine élevé ont 90% de risques en moins de développer une DMLA précoce ou sévère, avec une relation du même type avec moins 70% de risque pour des taux élevés de lutéine plasmatique.

- Localisation élective de la lutéine et de la zéaxanthine au niveau de la région maculaire. Ces pigments maculaires sont protecteurs par le biais d'un rôle mécanique direct (filtration de la lumière bleue) et/ou d'un rôle anti-oxydant spécifique.

### Les acides gras polyinsaturés de la famille des oméga 3

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) se répartissent en plusieurs groupes dont les principaux sont les oméga 6 (acide linoléique précurseur de l'acide arachidonique) et les oméga 3 (acide linoléique précurseur de l'EPA et du DHA). Le DHA est un composant des membranes neuronales et un précurseur de la neuroprotectine D1. Les oméga 3 se retrouvent de façon prépondérante dans les huiles de colza, de noix et de soja, et dans les poissons gras.

Le DHA a un triple rôle structurel (maintien la balance lipidique des segments externes des photorécepteurs), fonctionnel (rôle sur l'activité de la métarhodopsine) et protecteur (anti-apoptotique, anti-thrombotique) au niveau de la rétine. L'ensemble des études épidémiologiques, basées sur des questionnaires alimentaires semi-quantitatifs, retrouvent une association entre consommation d'oméga 3 et diminution du

## mots-clés

Prévention DMLA, Micronutrition oculaire, AREDS



risque de DMLA. Dans l'étude AREDS, les plus grands consommateurs de DHA (quintile 5) avaient un risque diminué de 50 % de DMLA néovasculaire par rapport aux consommateurs les plus faibles (quintile 1). Pour SanGiovanni (Arch ophthalmol, 2009), à partir du suivi de 1800 participants de l'étude AREDS, le risque de DMLA à 12 ans était diminué de 20 % pour les plus grands consommateurs d'oméga 3 (EPA et DHA).

Chong et al. (Arch ophthalmol, 2009) établit une association directe entre consommation d'acide gras saturés de type trans et DMLA (Odds Ratio = 1,76) alors que la consommation d'oméga 3 pourrait diminuer la prévalence de Maculopathie Liée à l'Age de 15 %.

Enfin, Tan et al. (Blue Mountains study, 2009) retrouve également un effet protecteur de la consommation hebdomadaire de poisson mais également de la consommation de noix.

### ■ Autres traitement préventifs : les vitamines du groupe B

Une étude a récemment retrouvé un rôle protecteur possible entre la consommation d'acide folique et de vitamines du groupe B (B6 et B12) et la diminution du risque de Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA). Les résultats ont montré une diminution statistiquement significative de 35 à 40 % du risque de DMLA pour le groupe traité. Cet effet protecteur est apparu après environ 2 ans de suivi, et s'est poursuivi pendant toute la durée de l'étude. Dernier point, il est important de souligner que la plupart des cas de DMLA déclarés (72 %) étaient représentés par des stades précoces de DMLA (drusen et/ou altérations de l'épithélium pigmentaire).

### ■ Quels sont les autres aspects de la prévention ?

> Des facteurs environnementaux modifiables :

- Le tabagisme est le premier facteur de risque modifiable. Il concerne aussi bien le tabagisme actif que le tabagisme passif.
- Une alimentation naturellement riche en antioxydants et en pigments maculaires
- Lutter contre l'obésité et la sédentarité

> Un dépistage précoce des formes à risque de Maculopathie Liée à l'Age et des DMLA néovasculaires afin de mettre en place un traitement le plus rapidement possible

## ■ Compléments alimentaires et DMLA : en pratique

L'étude AREDS I demeure à ce jour la seule étude interventionnelle prospective randomisée de référence concernant les traitements préventifs de la DMLA. Mais depuis 2001, beaucoup

de questions restent en suspens :

- Le bêta-carotène a potentiellement un impact négatif sur les fumeurs ou ancien fumeurs qui en consomment, en favorisant l'apparition du cancer du poumon.

- Les doses utilisées dans l'étude sont-elles immuables et nécessaires ?

- Comment intégrer les caroténoïdes et les oméga 3 dans la stratégie de prévention, en sachant qu'ils n'appartenaient pas à la formule initiale de l'AREDS I ? Il est aujourd'hui impossible de faire abstraction du rôle protecteur de ces éléments vis-à-vis de la DMLA au vu du nombre de publications et d'études (épidémiologiques, observationnelles) parues. Néanmoins, les doses à utiliser et les indications précises ne sont pas déterminées et il semble raisonnable de rester le plus près possible des indications posées par l'étude AREDS.

- L'information du patient concernant son traitement préventif est essentielle à la bonne compliance au traitement.

Les résultats d'une étude récente ont montré que plus d'un tiers des patients suivis par un spécialiste en rétine médicale et candidats à une supplémentation en antioxydants ne prenaient aucun traitement préventif ou prenaient des antioxydants à des doses incorrectes (Charkoudian et al., 2008). La posologie doit être expliquée afin d'éviter la discordance possible entre les doses prescrites sur la notice et celles prescrites par l'ophtalmologiste.

## ■ Conclusion

La prévention de la DMLA en 2010 demeure incontournable dans la prise en charge de la maladie. Les indications précises des traitements préventifs restent encore à déterminer. En ce sens, les résultats des études randomisées interventionnelles (étude NAT-2, AREDS II) seront précieux. En attendant, ceux de l'étude AREDS I de 2001 demeurent la seule référence à ce jour même s'ils doivent être adaptés à nos connaissances actuelles. Enfin, l'information du grand public est essentielle. Un rapport d'étude avait en effet montré que seulement 3 % du grand public connaît cette maladie en mai 2007. C'est dans ce but que les campagnes nationales d'information et de dépistage de la DMLA ont été instituées ces trois dernières années et se poursuivent cette année encore... ■

### ▶▶▶▶ Rappel

L'Association DMLA, en partenariat avec le Ministère de la Santé, la SFO et le SNOF, organisera pour la quatrième année consécutive une semaine de **campagne d'information et de dépistage de la DMLA** du 28 juin au 2 juillet 2010

Conflits d'intérêts : aucun

# Prise en charge de la DMLA exsudative

KARIM ATMANI, NATHALIE MASSAMBA

Service d'Ophthalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil

Les anti-VEGF administrés par voie intravitréenne ont complètement révolutionné la prise en charge de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative en améliorant significativement le pronostic de cette affection. Jusque là, les principales options thérapeutiques étaient la photocoagulation directe au laser, la photothérapie dynamique (PDT) à la vertéporfine (Visudyne®), et dans une moindre mesure la chirurgie.

**La photocoagulation directe au laser** n'est possible qu'en cas de lésion extra ou juxtafovéale, ce qui ne représente qu'un faible pourcentage des cas de DMLA néovasculaire. Cette technique reste indiquée en cas de néovaisseaux pré-épithéliaux visibles extrafovéaux mais une surveillance attentive est requise en raison du risque important de récurrence.

**La photothérapie dynamique (PDT) à la vertéporfine** consiste à injecter un produit photosensibilisant par voie intraveineuse puis à l'activer à l'aide d'un laser non thermique, une fois parvenu au niveau de la membrane néovasculaire, de manière à provoquer l'occlusion des vaisseaux néoformés. La PDT est indiquée en cas de lésion rétrofovéale, mais elle ne permet que très rarement d'améliorer l'acuité visuelle des yeux traités. De plus, son efficacité sur les lésions néovasculaires sous-épithéliales occultes a été remise en cause, notamment par l'étude VIO.

**La chirurgie**, qu'il s'agisse de l'exérèse de la membrane néovasculaire ou de la translocation maculaire reste une procédure complexe et des effets secondaires sont fréquents. Elle n'est plus d'actualité depuis l'avènement des traitements anti-VEGF.

**Les anti-VEGF** se sont imposés comme la première ligne de traitement de la DMLA néovasculaire, du moins lorsque les lésions sont rétro- ou juxta-fovéales. Ces traitements, administrés par voie intravitréenne, agissent en bloquant l'action

du VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), régulateur de l'angiogenèse et de la perméabilité vasculaire. Trois molécules sont utilisées dans la DMLA exsudative, le pegaptanib de sodium (Macugen®), le bevacizumab (Avastin®) et le ranibizumab (Lucentis®).

**Le pegaptanib de sodium (Macugen®)** est un oligonucléotide qui bloque sélectivement l'isoforme 165 du VEGF-A. Dans l'étude VISION et après une année de traitement, 70% des yeux traités par pegaptanib 0,3 mg ont perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle, contre 55% dans le groupe contrôle, et 6% des yeux ont gagné au moins 15 lettres d'acuité visuelle. Ces résultats sont encourageants mais la plupart des auteurs considèrent que ce produit est moins efficace que le ranibizumab ou le bevacizumab, peut-être en raison de son action limitée à la seule isoforme 165 du VEGF-A.

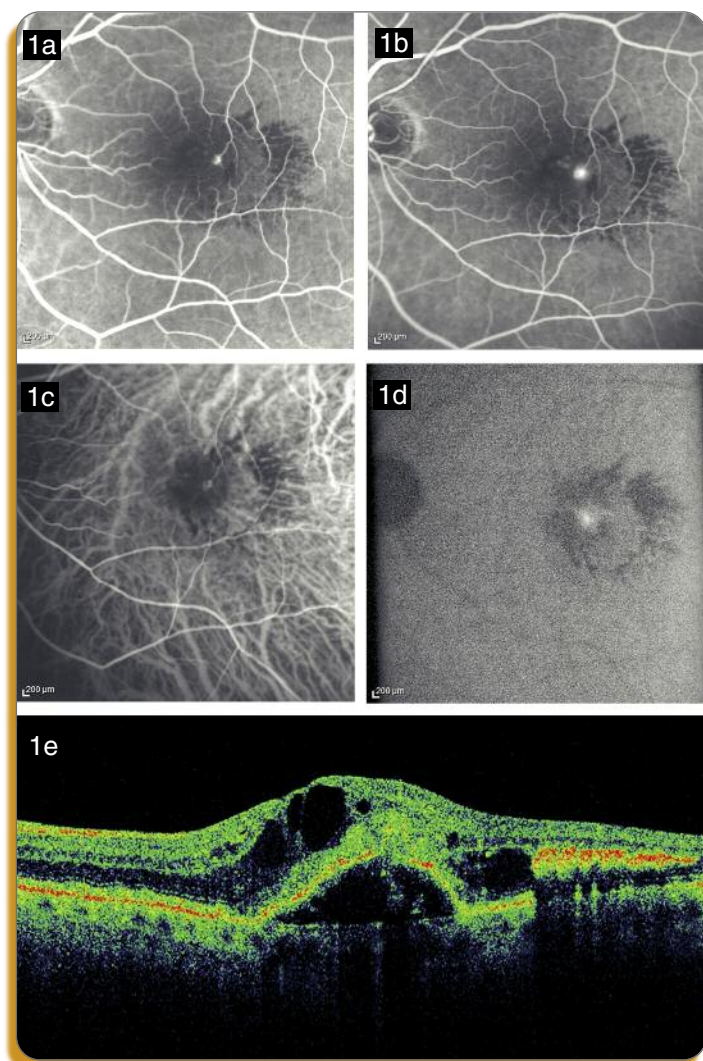
**Le bevacizumab (Avastin®)** est un anticorps monoclonal complet humanisé dérivant d'un anticorps murin de type IgG1 qui bloque toutes les isoformes du VEGF. Cette molécule a l'AMM pour le traitement du cancer colorectal métastatique pour lequel elle est administrée par voie intraveineuse. L'efficacité du bevacizumab injecté par voie intravitréenne dans la DMLA exsudative n'a pas été évaluée par une étude randomisée, mais de nombreuses publications font état de résultats favorables dans cette indication. Des questions restent posées en ce qui concerne la tolérance de ce produit qui peut entraîner des complications, notamment thrombo-emboliques, lorsqu'il est utilisé par voie systémique.

**Le ranibizumab (Lucentis®)** est un fragment d'anticorps monoclonal de souris recombinant humanisé. Il inhibe toutes les isoformes du VEGF-A et son efficacité dans le traitement de la DMLA exsudative a été démontrée par plusieurs études randomisées, notamment les études MARINA et ANCHOR.

**Dans l'étude MARINA** sur les néovaisseaux choroïdiens occultes, après deux années de traitement par le ranibizumab à 0,5 mg, 90% des yeux ont eu une stabilisation de l'acuité visuelle (perte < 15 lettres d'acuité visuelle) contre 53% dans le groupe contrôle, et 33,3% des yeux ont gagné 15 lettres ou

## mots-clés

DMLA exsudative, Anti-VEGF



**Figure 1 :** Anastomose choroïdénienne chez une femme de 79 ans qui consulte pour une baisse de l'acuité visuelle de l'œil gauche (AV = 20/32). Les anastomoses sont un phénotype de la DMLA exsudative caractérisé par une évolution spontanée rapidement péjorative.

**1a. et 1b. Angiographie à la fluorescéine :** La lésion anastomotique est hyperfluorescente et présente une diffusion tardive du colorant. Des logettes cystoïdes sont identifiables au temps tardif. A noter l'existence d'exsudats temporaux.

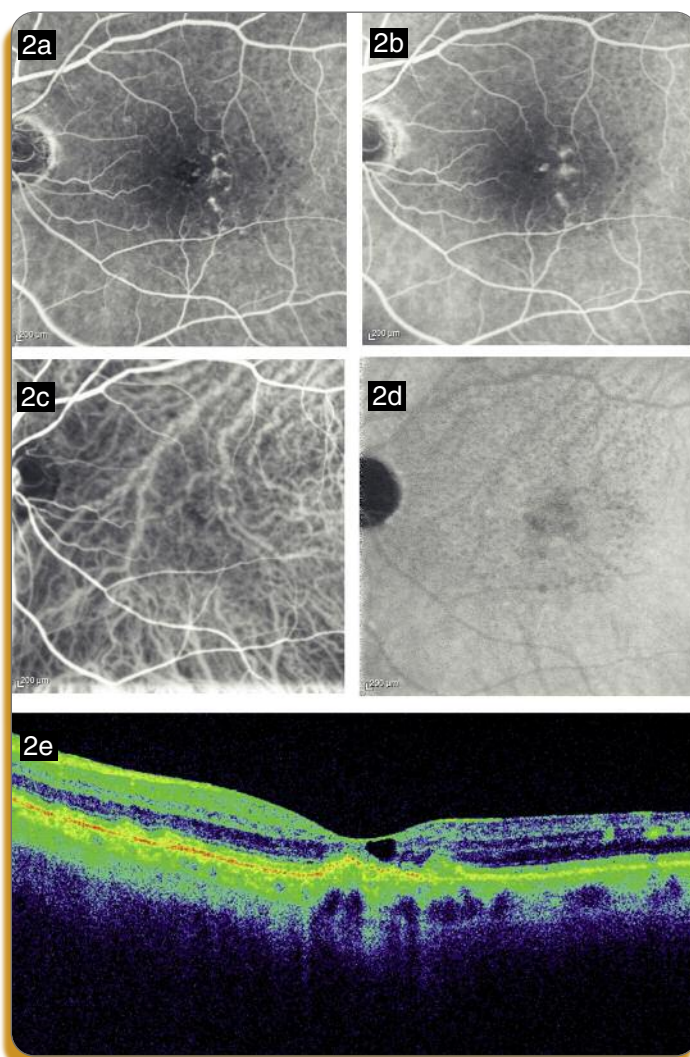
**1c. et 1d. Angiographie au vert d'indocyanine :** La lésion est située au sein d'une zone hypofluorescente qui correspond à un décollement de l'épithélium pigmentaire. Le hot-spot au temps tardif est caractéristique.

**1e. Tomographie en cohérence optique (coupe horizontale passant par l'anastomose) :** Les signes exsudatifs sont marqués, avec un œdème maculaire cystoïde et un décollement de l'épithélium pigmentaire.

plus d'acuité visuelle. Le gain moyen d'acuité visuelle était de 6,6 lettres à 24 mois.

**Dans l'étude ANCHOR** sur les néovaisseaux choroïdiens visibles, les résultats sont similaires avec 90% d'yeux stabilisés et 41% d'yeux gagnant au moins 15 lettres d'acuité visuelle à 2 ans. Le gain moyen d'acuité visuelle était de 11,3 lettres à 1 an.

Ces résultats sont obtenus au prix d'injections intravitréennes répétées toutes les 4 semaines pendant 24 mois.



**Figure 2 :** Aspect après 5 injections intravitréennes de ranibizumab. Le traitement a permis une bonne récupération anatomique et fonctionnelle. L'acuité visuelle est de 20/25.

**2a. et 2b. Angiographie à la fluorescéine :** La diffusion tardive du colorant est modérée.

**2c. et 2d. Angiographie au vert d'indocyanine :** La lésion initiale est difficilement identifiable et le hot-spot s'est atténué.

**2e. Tomographie en cohérence optique (coupe horizontale passant par la fovéola) :** Le décollement de l'épithélium pigmentaire s'est réappliqué et seule persiste une logette cystoïde centrale.

**L'étude PIER**, portant sur les néovaisseaux choroïdiens occultes et visibles, met en œuvre un schéma thérapeutique fixe, préétabli, avec une série de 3 injections de ranibizumab à un mois d'intervalle suivies de ré-injections tous les 3 mois. Dès lors, les résultats sont en retrait comparativement à ceux obtenus avec les injections mensuelles systématiques. A un an, le taux de stabilisation de l'acuité visuelle était de 90,2%, mais seulement 13% des yeux ont gagné 15 lettres ou plus d'acuité visuelle. D'autre part l'acuité visuelle moyenne des yeux traités est restée quasiment inchangée, perdant 0,2 lettre à 12 mois.



C'est sans doute l'étude **PrONTO** qui a le plus fait avancer le débat. Cette étude est basée sur un régime flexible, comportant trois injections de ranibizumab à un mois d'intervalle, suivies d'un retraitement en fonction de la présence d'un ou plusieurs critères évalués essentiellement par l'OCT. Lors de la première année de l'étude, une ré-injection était pratiquée en cas de baisse de l'acuité visuelle de plus de 5 lettres, d'augmentation de l'épaisseur rétinienne centrale de plus de 100 microns, de la persistance de fluide au delà d'un mois en tomographie en cohérence optique (OCT), d'apparition de nouvelles hémorragies ou de nouveaux néovaisseaux visibles.

Lors de la deuxième année de l'étude, ces critères ont été élargis à toute majoration de l'exsudation en tomographie en cohérence optique (OCT). Les résultats de cette étude sont encourageants avec 95% de stabilisation de l'acuité visuelle et 35% d'yeux gagnant au moins 15 lettres d'acuité visuelle à 12 mois. A 24 mois, 43% des yeux ont gagné au moins 3 lignes d'acuité visuelle. Le gain moyen d'acuité visuelle s'est établi à 9,3 lettres à un an et 11 lettres à 2 ans. Le nombre moyen d'injections était de 9,9 à 2 ans. Cette étude suggère donc qu'il est possible d'atteindre un résultat fonctionnel optimal sans injections mensuelle systématique.

Ces résultats ne doivent pas faire oublier les limites de cette étude. L'étude **PrONTO** est une étude prospective mais non randomisée, avec 40 yeux suivis pendant 1 an et 37 yeux suivis deux ans. De plus, sur les 40 yeux inclus, 14 avaient bénéficié d'un traitement préalable.

Le régime thérapeutique flexible avec des injections intravitréennes à la demande doit respecter plusieurs conditions pour obtenir un résultat optimal. La première condition est qu'il convient de traiter toute accentuation même minime des signes exsudatifs. Il semblerait que lorsque les indications sont posées principalement sur l'analyse des signes présents en OCT, les résultats fonctionnels sont meilleurs lorsque les injections intravitréennes sont plus fréquentes. La deuxième condition est qu'une surveillance mensuelle s'impose dans tous les cas, au moins pendant la première année de traitement

des yeux naïfs en raison du risque important de récurrence. Les contrôles devront comporter obligatoirement, en plus de la mesure de l'acuité visuelle et de l'examen du fond d'œil, des rétinoographies et une tomographie en cohérence optique. Ces explorations seront complétées au moindre doute par une angiographie à la fluorescéine et/ou au vert d'infracyanine. Un bilan angiographique trimestriel reste souhaitable, y compris pour les yeux répondeurs.

**L'association ranibizumab et PDT** a jusqu'ici montré des résultats décevants, ou du moins en retrait par rapport à ceux de ranibizumab en monothérapie. Dans l'étude **FOCUS** comparant la PDT à l'association ranibizumab + PDT, 87,6% des yeux recevant le traitement combiné ont perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle, tandis que 24,8% des yeux ont gagné au moins 15 lettres d'acuité visuelle à 24 mois. Les pourcentages ont respectivement de 75 et 7,1% pour le groupe PDT seule. L'étude **SUMMIT** dont les résultats ne sont pas encore publiés devrait apporter de nouveaux éléments et montrer la place que peut encore avoir le traitement combiné ranibizumab et PDT.

Le ranibizumab en monothérapie est devenu le traitement de référence de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative dans ses formes rétro- et juxtafovéales, que les injections soient réalisées systématiquement tous les mois ou à la demande après une phase d'induction. Le bevacizumab ne bénéficie pas des résultats de grandes études randomisées et il n'y a pas de consensus sur la dose à injecter ou sur le protocole thérapeutique à suivre. En France, l'étude **GEFAL** qui compare directement le ranibizumab et le bevacizumab apportera sans doute des réponses aux questions encore posées sur l'efficacité et la tolérance réelles du bevacizumab. Enfin, l'intérêt des traitements combinés anti-VEGF et PDT reste discuté en raison d'une efficacité moindre que celle du ranibizumab en monothérapie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Dadgostar H, Ventura AA, Chung JY, Sharma S, Kaiser PK. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009 Sep;116(9):1740-7.
- 2- Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, Puliafito CA, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. An optical coherence tomography guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007 Apr;143(4):566-83.
- 3- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004 Dec 30;351(27):2805-16.
- 4- Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007 Oct;114(10):1868-75.
- 5- Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, Schneider S, Acharya NR. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol*. 2007 Dec;144(6):850-857.
- 6- Kaiser PK; Visudyne In Occult CNV (VIO) study group. Verteporfin PDT for subfoveal occult CNV in AMD: two-year results of a randomized trial. *Curr Med Res Opin*. 2009 Aug;25(8):1853-60.
- 7- Keane PA, Chang KT, Liakopoulos S, Jivrajka RV, Walsh AC, Sadda SR. Effect of ranibizumab retreatment frequency on neurosensory retinal volume in neovascular AMD. *Retina*. 2009 May;29(5):592-600.
- 8- Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):43-582.
- 9- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Am J Ophthalmol. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb;145(2):239-248.
- 10- Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005 Jul-Aug;36(4):331-5.
- 11- Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter J, Fisher YL, Cooney MJ. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006 Apr;26(4):383-90.

# Nouveautés thérapeutiques en DMLA

BENJAMIN GUIGUI ET CÉLINE TERRADA

Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil

## DMLA exsudative

L'approbation du Macugen® par la FDA en Décembre 2004 marque le début du développement de l'ère des molécules dans le traitement de la DMLA néovasculaire<sup>(1)</sup>.

### ■ Cibles thérapeutiques en amont de la production du VEGF

Le processus par lequel le VEGF est généré et l'angiogenèse produite est une cascade complexe d'événements. Chaque étape offre des possibilités thérapeutiques. L'activation de cette cascade de signalisation produit en bout de chaîne le VEGF. Un point clé de cette cascade implique la molécule mTOR, "the mammalian target of rapamycin". mTOR est une protéine kinase qui régule la prolifération cellulaire, la mobilité, la survie et la synthèse des protéines<sup>(2)</sup>. Cela conduit à l'activation de la transcription de plusieurs gènes, incluant ceux qui produisent le VEGF. Plusieurs agents ont été développés pour cibler cette portion de la cascade, le Sirolimus (rapamycin, MacuSight/Santen), l'évérolimus ou RAD001 (Novartis)<sup>(3)</sup>.

### ■ Blocage du VEGF

Après production du VEGF, la cible thérapeutique évidente est le blocage du VEGF.

> **En addition des thérapies actuelles bloquant le VEGF**, un traitement connu comme le VEGF-Trap-Eye (Regeneron/Bayer) est en cours d'essai. Le VEGF-Trap est une protéine de fusion qui combine deux sites différents du récepteur du VEGF. Il permet une meilleure affinité de liaison

que les drogues anti-VEGF utilisées. Cette molécule a montré son efficacité en augmentant l'acuité visuelle et diminuant la taille des néovaisseaux choroïdiens lors d'un essai de phase II. Il est testé dans un essai de phase III en comparaison directe avec le Lucentis®<sup>(4)</sup>.

> **Une autre approche visant à neutraliser le VEGF** implique une forme soluble de haute affinité du récepteur VEGF VEGFR1/Flt-1. Cette forme soluble du récepteur sequestre le VEGF dans l'espace extracellulaire, prévenant l'activation des voies de signalisation en aval qui résulte de la liaison du VEGF à son récepteur à la surface des cellules<sup>(5)</sup>.

> **La famille des Darpins** est une nouvelle classe de protéines de liaison dérivée du motif de répétition des ankyrines humaines. Cette famille de protéine a le potentiel de combattre les limitations des anticorps monoclonaux. MP0112 est un Darpin® ayant la possibilité d'inhiber le facteur de croissance vasculaire endothélial A (VEGF-A). Cette molécule est en cours d'étude clinique de phase I/II, en ouvert, non contrôlée, multicentrique, d'escalade de dose, pour évaluer la tolérance, l'efficacité préliminaire et la pharmacocinétique du produit injecté par voie intravitréenne à des patients présentant une DMLA de forme exsudative. MP0112 a démontré une plus grande persistance et durée d'action suivant l'injection intravitréenne, supposant la possibilité d'un nombre d'injection moindre.

### ■ Cibles thérapeutiques en aval de la production du VEGF

Le VEGF dans l'espace extra-cellulaire se lie au récepteur du VEGF présent à la surface des cellules cibles, entraînant une cascade de signalisation qui résulte de l'activation des cellules endothéliales et de l'angiogenèse. Plusieurs molécules thérapeutiques potentielles ciblant cette portion de la cascade sont en cours d'investigation.

## mots-clés

DMLA Exsudative, DMLA atrophique, PDGF, VEGF





### Les intégrines

Une famille de protéines transmembranaires connues comme les intégrines, a un rôle dans la signalisation et la modulation des activités en aval de la production du VEGF. Plusieurs agents sont en cours d'étude.

- Le JSM6427 (Jerini), est un antagoniste spécifique de l'intégrine  $\alpha 5 \beta 1$ , il est utilisé dans un essai de phase I après injection intravitréenne unique ou multiple. L'avantage de cette molécule est d'inhiber les effets des facteurs de croissance et des cytokines autres que le VEGF qui promeuvent l'angiogenèse, l'inflammation et la fibrose<sup>(6)</sup>.
- Un autre antagoniste des intégrines est le volociximab (Ophthotech), un anticorps monoclonal de haute affinité qui se lie aux intégrines  $\alpha 5 \beta 1$ , bloquant la liaison des intégrines  $\alpha 5 \beta 1$  à la fibronectine. Un essai de phase I associant le volociximab et la ranibizumab chez des patients atteints de DMLA exsudative est en cours<sup>(7)</sup>.



### Les tyrosines kinases

L'activation du récepteur au VEGF et de plusieurs autres molécules de signalisation en aval est dépendante des tyrosines kinases. L'inhibition de l'activité des tyrosines kinases préviendrait les séquelles anticipées du processus d'angiogenèse : la croissance vasculaire et l'hyperperméabilité. Plusieurs molécules sont à l'essai : le pazopanib (GlaxoSmithKline) administré par voie intravitréenne, le TG100801 TargeGen) administré par voie topique, le vatalanib (Novartis) administré par voie orale et, le AG013958 (Pfizer) et le AL39324 (Alcon) délivrés par voie péri-oculaire. L'administration orale d'un tel traitement pourrait avoir un intérêt dans les formes bilatérales de la maladie.

### ■ Les voies indépendantes du VEGF

Malgré son rôle central dans l'angiogenèse, la voie du VEGF n'est pas la seule impliquée dans la croissance des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA. Diverses approches sont en cours d'étude.

- Le Fosbretabulin est un nouvel agent anti-vasculaire qui a pour cible les cellules endothéliales des vaisseaux anormaux. Son métabolite actif Combretastatin A4 se lie à la tubuline et inhibe l'assemblage des microtubules conduisant à l'occlusion de la lumière des vaisseaux sanguins prolifératifs<sup>(8)</sup>. Une étude de phase 2 est en cours pour évaluer ce traitement administré par voie intraveineuse en cas de vasculopathie polypoïdale choroïdienne.
- La sphingosine-1-phosphate (S1P) est une molécule extra-cellulaire de signalisation et de régulation impliquée dans la prolifération et la migration cellulaire. Le rôle de S1P et de ses

récepteurs a été démontré dans la néovascularisation, la fibrose et l'inflammation dans la DMLA. Sonpilizumab (LT1009), administré en injection intravitréenne, est un anticorps humanisé monoclonal de haute spécificité dirigé contre S1P<sup>(9)</sup>. Une étude multicentrique de phase 1 est en cours.

- Le PEDF (*Pigment Epithelium Derived Factor*) est un inhibiteur naturel de l'angiogenèse. Son taux est significativement diminué dans les yeux atteints de DMLA. Ad-PEDF 11D est un traitement par injection intravitréenne ou péri-oculaire qui délivre le gène du PEDF grâce à un vecteur viral. Il induit une production locale de PEDF<sup>(10)</sup>. Une étude de phase 1 n'a pas retrouvé de toxicité de ce traitement.
- Le PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*) est responsable du recrutement, de la croissance et de la survie des péricytes. Il régule la maturation vasculaire. E10030 est un aptamer qui inhibe le PDGF<sup>(11)</sup>. Une étude est en cours pour évaluer son efficacité en association avec le ranibizumab.

### ■ Le système du complément

Le système du complément appartient à l'immunité innée qui met en place une réponse rapide, mais peu spécifique, première ligne de défense contre les pathogènes. Les 4 voies d'activation du système du complément convergent vers une voie commune, aboutissant à la formation du complexe d'attaque membranaire. Les études génétiques et histopathologiques mettent en évidence le rôle d'une activation anormale du système du complément aux différents stades de la DMLA y compris les formes atrophiques. Le blocage d'un des intervenants dans la cascade a un retentissement en aval dont il faut mesurer les conséquences<sup>(12)</sup>.



#### Inhibiteur du facteur C5

ARC1905 (Ophthotech) est un aptamère dirigé contre le facteur C5 du complément. Les néo-vaisseaux expérimentaux traités par un inhibiteur de C5 sont beaucoup moins étendus sur les coupes histologiques. Chez l'homme, dans une étude de phase I/II, cet inhibiteur administré en intravitréen est détecté à une dose moyenne dans le sérum et permet une amélioration modérée de l'acuité visuelle pendant 3 mois. Celle-ci est parallèle à la disparition de l'œdème maculaire cystoïde sur les coupes OCT.



#### Inhibiteur du facteur C3

Un autre agent, POT-4 (Potentia) est dirigé contre le facteur C3 du complément. L'intérêt de ce traitement réside dans sa biodisponibilité. Après injection dans le vitré, ce gel à libération prolongée peut persister dans la cavité vitréenne pendant plus de 6 mois.

## ■ Les nouvelles associations : PDGF + anti-VEGF

La molécule E10030 (aptamère pégylé) est un nouvel agent anti PEDF (Platelet-Derived Growth Factor) développé dans le traitement de la DMLA en association avec les anti-VEGF. Une étude de phase 1 multicentrique, non contrôlée en escalade de dose montre une bonne tolérance du E10030 et une décroissance de 86% de la surface des néovaisseaux choroïdiens à la semaine 12 comparée à l'examen initial. Un essai comparatif de phase 2, randomisé en double insu évaluant la tolérance et l'efficacité de l'injection intravitréenne de E10030 associée au ranibizumab chez des patients atteints de DMLA vient de débuter (OPH1001).

- La Brimonidine est également un implant intra-oculaire dont l'étude de phase 2 est en cours.
- L'OT551 agit contre le stress oxydatif. En plus de son action contre les radicaux libres, il possède des effets anti-inflammatoires, anti angiogéniques et neuroprotecteurs. Administré en collyre, il est bien toléré. Une étude de phase 2 en cours.
- Les inhibiteurs du complément sont aussi à l'étude pour traiter la forme atrophique de la DMLA
- La rhéophérèse est une technique qui améliore le flux sanguin et la microcirculation rétinienne en diminution la viscosité plasmatique et en éliminant des protéines du plasma humain. Il s'agit d'un traitement bien toléré qui peut améliorer l'évolution de certains patients<sup>[5]</sup>.

## DMLA atrophique

- Le Trimetazidine (Vastarel) permettrait de ralentir l'évolution en agissant sur la neuroprotection.
- Le CNTF (Ciliary Neurotrophic Factor) réduit la perte de photorécepteurs dans plusieurs modèles animaux. Il est administré par injection intravitréenne dans un dispositif à libération prolongée. Une étude de phase 2 a montré l'efficacité de ce traitement.

Les efforts engagés dans le développement de ces stratégies thérapeutiques de la DMLA doivent être maintenus afin d'avancer sur des versants non accessibles pour le moment comme la prévention de la formation des néovaisseaux choroïdiens, la formation et la persistance des cicatrices fibreuses et l'involution atrophique de l'épithélium pigmenté de la rétine. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004 Dec 30;351(27):2805-16.
2. Dejneka NS, Kuroki AM, Fosnot J, Tang W, Tolentino MJ, Bennett J. Systemic rapamycin inhibits retinal and choroidal neovascularization in mice. *Mol Vis*. 2004 Dec 22;10:964-72.
3. Schuler W, Sedrani R, Cottens S, Häberlin B, Schulz M, Schuurman HJ, Zenke G, Zerwes HG, Schreier MH. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties in vitro and in vivo. *Transplantation*. 1997 Jul 15;64(1):36-42.
4. Nguyen QD, Shah SM, Hafiz G, Quinlan E, Sung J, Chu K, Cedarbaum JM, Campochiaro PA; CLEAR-AMD 1 Study Group. A phase I trial of an IV-administered vascular endothelial growth factor trap for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006 Sep;113(9):1522.e1-1522.e14.
5. Lai CM, Shen WY, Brankov M, Lai YK, Barnett NL, Lee SY, Yeo IY, Mathur R, Ho JE, Pineda P, Barathi A, Ang CL, Constable IJ, Rakoczy EP. Long-term evaluation of AAV-mediated sFlt-1 gene therapy for ocular neovascularization in mice and monkeys. *Mol Ther*. 2005 Oct;12(4):659-68.
6. Umeda N, Kachi S, Akiyama H, Zahn G, Vossmeier D, Stragies R, Campochiaro PA. Suppression and regression of choroidal neovascularization by systemic administration of an alpha5beta1 integrin antagonist. *Mol Pharmacol*. 2006 Jun;69(6):1820-8. Epub 2006 Mar 9.
7. Ramakrishnan V, Bhaskar V, Law DA, Wong MH, DuBridge RB, Breinberg D, O'Hara C, Powers DB, Liu G, Grove J, Hevezi P, Cass KM, Watson S, Evangelista F, Powers RA, Finck B, Wills M, Caras I, Fang Y, McDonald D, Johnson D, Murray R, Jeffrey U. Preclinical evaluation of an anti-alpha5beta1 integrin antibody as a novel anti-angiogenic agent. *J Exp Ther Oncol*. 2006;5(4):273-86.
8. Nambu H, Nambu R, Melia M, et coll. Combretastatin A-4 phosphate suppresses development and induces regression of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:3650-5.
9. Xie B, Shen J, Dong A, et coll. Blockade of sphingosine-1-phosphate reduces macrophage influx and retinal and choroidal neovascularization. *J Cell Physiol*. 2009;218:192-8.
10. Mori K, Gehlbach P, Ando A, et coll. Regression of ocular neovascularization in response to increased expression of pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:2428-34.
11. Jo N, Mailhos C, Ju M, et coll. Inhibition of platelet-derived growth factor B signaling enhances the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapy in multiple models of ocular neovascularization. *Am J Pathol*. 2006;168:2036-53.
12. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005 Apr 15;308(5720):385-9. Epub 2005 Mar 10.
13. Koss MJ, Kurz P, Tsobanelis T, et coll. Prospective, randomized, controlled clinical study evaluating the efficacy of Rheopheresis for dry age-related macular degeneration. Dry AMD treatment with Rheopheresis Trial-ART. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:1297-306.

# Glaucome et hémorragies de la papille

ERIC SELLEM - Ophthalmologiste, Lyon

Qu'une papille glaucomateuse puisse saigner n'est pas une constatation séméiologique récente, puisque Bjerrum avait décrit cette possibilité à la fin de XIX<sup>e</sup> siècle! Mais cette manifestation discrète, et pendant longtemps considérée très rare, fut pratiquement oubliée jusqu'à ce que Drance en 1970<sup>(1)</sup> insistât à juste titre sur son importance clinique, diagnostique et évolutive. Les hémorragies papillaires sont devenues aujourd'hui des éléments séméiologiques essentiels pour le suivi d'un glaucome comme pour son diagnostic, quand celui-ci est incertain. Leur constatation doit alerter l'ophtalmologiste, qui ne doit plus les considérer comme un événement mineur ou une curiosité d'examen.

## Les caractéristiques des hémorragies papillaires

Elles sont donc connues depuis longtemps<sup>(1, 2, 3, 4, 5)</sup> :

- superficielles, accrochées le plus souvent au bord papillaire ou posées sur la pente de l'excavation, parfois situées à l'intérieur de l'excavation elle-même, plus rarement para-papillaires dans le champ rétinien (Figures 1a et 1b) ;
- plus volontiers localisées en temporal supérieur ou inférieur, rarement en nasal;
- plus ou moins étendues, affectant volontiers un aspect de flammèche radiaire;
- uniques ou multiples;
- souvent sur le même méridien qu'une

encoche de l'anneau neuro-rétinien ou qu'un déficit fasciculaire des fibres optiques sur la rétine;

- fugaces, persistant de 2 semaines à quelques mois;
- volontiers récidivantes;
- bilatérales de manière séquentielle dans 25% des cas.

## Pourquoi ce signe a-t-il été si longtemps négligé ?

Avec le perfectionnement des appareils photographiant le fond d'œil (pas de dilatation pupillaire nécessaire dans la plupart des cas, images numériques d'excellente qualité, résultat immédiat, mise en réseau...) et la multiplication de ces rétinographes dans les cabinets, il est vite devenu évident que les hémorragies papillaires sont en réalité des événements fréquents dans l'évolution d'un glaucome. En effet, les rétinographes permettent, à tête reposée, d'examiner avec précision la papille, et de découvrir ce que l'examen *in vivo* du fond d'œil avait négligé. Un travail de Budenz<sup>(6)</sup> a ainsi montré que des observateurs entraînés du fond d'œil pouvaient passer dans plus de 84% des cas à côté de ce signe à l'examen direct ! Par ailleurs, disposer de clichés successifs du fond d'œil, pour les comparer, permet parfois *a posteriori* de retrouver sur des clichés antérieurs une ou plusieurs hémorragies que l'on n'avait pas repérées à cause de leur discrétion (Figures 2a et 2b; 3a et 3b) .

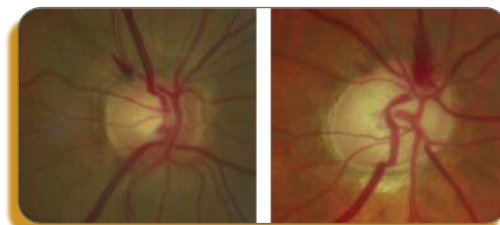


Figure 1 :

a, petite hémorragie à 11 h, prolongée par une discrète perte de fibres optiques.

b, dans cette papille très excavée, flaque hémorragique à 12h30, accompagnée d'une seconde hémorragie, très discrète, à 11 h.

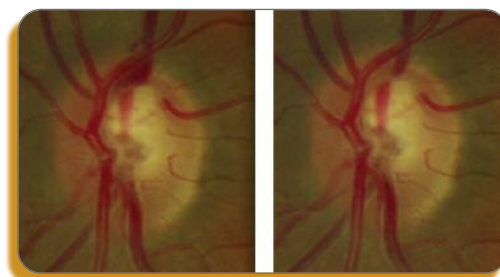


Figure 2 :

a, hémorragie à 12h, dans l'entrecroisement des vaisseaux;

b, même papille 6 mois après, l'hémorragie a disparu, mais c'est ce cliché qui a permis, par comparaison, de la repérer *a posteriori*.

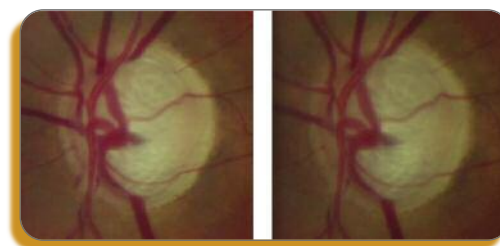


Figure 3 :

a, micro-hémorragie à 8 h, nasale inférieure;

b, même papille 6 mois après, l'hémorragie a disparu mais, là aussi, c'est ce cliché qui a permis, par comparaison, de la repérer *a posteriori*.

## La fréquence des hémorragies papillaires dans le glaucome

Les prévalences reportées dans les différentes études sont très variées mais, pour les raisons mentionnées plus haut, il est évident que ces chiffres devraient devenir plus élevés dans le futur. Dans l'Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS), le risque de présenter une hémorragie a été estimé à 0,5% par an<sup>(6)</sup>. Après 9 années de suivi, l'Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) a retrouvé une hémorragie papillaire au moins une fois chez 55% des patients glaucomateux<sup>(7)</sup>. Dans une étude sur le glaucome à pression normale, 20% des patients présentaient une hémorragie papillaire au moment du diagnostic. Cette découverte serait classiquement plus fréquente dans cette dernière entité clinique, mais elle n'est donc pas son apanage, loin s'en faut. *A contrario*, chez des sujets non glaucomateux, la prévalence des hémorragies de la papille ne serait que de 0,2%... encore faudrait-il être convaincu que ces patients ne soient pas des glaucomateux en puissance!

## Signification clinique des hémorragies de la papille

Il n'est plus contestable, tant les travaux sur ce point sont nombreux, que la découverte d'une hémorragie papillaire est un **signe hautement péjoratif** témoignant de la progression du glaucome<sup>(8, 9)</sup>, comme l'avait déjà indiqué Drance en 1970.

Une hémorragie de la papille est un signe d'alerte majeur:

- concomitant de la progression;
- indicateur de la localisation de la progression;

- indicateur de la rapidité de la progression;
- prédictif de la conversion d'une hypertension oculaire en glaucome.

## Pourquoi une papille saigne-t-elle ?

Plusieurs propositions ont été faites depuis Drance, et le problème n'est peut-être pas encore résolu: micro-occlusion veineuse, infarctissement traduisant une ischémie aiguë...? Si la découverte d'une hémorragie est un indicateur de l'aggravation du glaucome, elle est aussi précédée par l'aminçissement de la couche des fibres optiques<sup>(10)</sup> et même par l'atteinte du champ visuel dans ce territoire<sup>(11)</sup>. En d'autres termes, **la progression du glaucome évolue avant et après la survenue de l'hémorragie**. Celle-ci n'est donc pas inaugurale, et accompagne plutôt la perte des fibres optiques. Dès lors, il devient légitime de formuler qu'un saignement du disque optique peut être une manifestation transitoire du collapsus des tissus de la tête du nerf optique, et qu'il signe probablement un claquage vasculaire

mécanique provoqué par les modifications anatomiques locales.

## Conclusion

Le développement de la rétinographie a remis à l'honneur la fréquence et l'importance clinique des hémorragies papillaires. **Cette imagerie ne peut ici être concurrencée par les analyseurs (OCT, GDx, HRT), incapables de les repérer.** Ce sujet est devenu tellement actuel et important qu'il fut le thème retenu pour la Lecture donnée par J. Liebmann en 2009 au Glaucoma Subspecialty Day, durant l'American Academy de San Francisco. Celui-ci concluait son exposé ainsi: *"Ne jetez pas votre ophtalmoscope! Examinez la papille à chaque visite, mais ne vous attendez pas à trouver toutes les hémorragies du disque au cours de votre examen clinique! Le signe clinique le plus important sur la papille peut ne pas être repéré avec les équipements d'imagerie les plus sophistiqués. L'appareil d'imagerie le plus fiable peut être votre rétinographe"*. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Drance SM, Begg IS. Sector haemorrhage. A probable acute ischaemic disc change in chronic simple glaucoma. *Canad J Ophthalmol* 1970; 5: 127-141.
2. Susanna R, Drance SM, Douglas GR. Disc hemorrhages in patients with elevated intraocular pressure. Occurrence with and without field changes. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 284-285.
3. Sugiyama K, Uchida H, Tomita G et coll. Localized wedge-shaped defects of retinal nerve fiber layer and disc hemorrhage in glaucoma. *Ophthalmology* 1999; 106: 1762-1767.
4. Airaksinen PJ. Fellow eyes of glaucomatous patients with unioctular optic disc haemorrhage. *Acta Ophthalmol* 1981; 59: 231-236.
5. Jonas JB, Xu L. Optic disk hemorrhages in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 1-8.
6. Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ et coll. Ocular Hypertension Treatment Study Group. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2006; 113: 2137-43.
7. Heijl A, Leske MC et coll. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1268-1279.
8. Jonas JB, Martus P, Budde WM, Hayler J. Morphologic predictive factors for development of optic disc hemorrhages in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 2956-2961.
9. Bengtsson B, Leske MC, Yang Z, Heijl A. Disc hemorrhages and treatment in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2008; 115: 2044-2048.
10. Gunvant P, Zheng Y et coll. Predicting subsequent visual field loss in glaucomatous subjects with disc hemorrhage using retinal nerve fiber layer polarimetry. *J Glaucoma* 2005; 14: 20-25.
11. De Moraes CG, Prata TS, Liebmann CA, Tello C, Ritch R, Liebmann JM. Spatially consistent, localized visual field loss before and after disc hemorrhage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 4727-4733.



# Biométrie du segment antérieur

MICHEL PUECH - Explore Vision Paris

## résumé

L'imagerie du segment antérieur bénéficie d'un important progrès avec les appareils par échographie et par OCT. Cette amélioration de la qualité des images permet de mieux visualiser et quantifier certaines configurations anatomiques du segment antérieur. L'apport des appareils OCT de segment antérieur est lié à la visualisation du segment antérieur par une acquisition sans contact. La spécificité de l'échographie UBM est de pouvoir mieux visualiser les structures de l'angle iridocornéen avec une très bonne visualisation du corps ciliaire. Ces deux types d'imagerie ont des applications en cas de glaucome à angle étroit avec une bonne quantification du risque de glaucome par fermeture de l'angle en complément de l'examen par gonioscopie. En chirurgie réfractive, l'imagerie du segment antérieur permet une meilleure sélection de patients candidats à une chirurgie par implant phaque, pour limiter les risques d'effets secondaires. Après implantation les appareils par OCT et UBM permettent de surveiller les distances de sécurité entre les implants et les différentes structures anatomiques. Il est aussi possible de mieux analyser les anomalies ou effets secondaires liés aux implants.

## mots-clés

UBM,  
OCT de segment antérieur,  
Glaucome à angle étroit,  
Iris plateau,  
Chirurgie réfractive par implant phaque

## Introduction

La biométrie du segment antérieur progresse avec l'apparition de différents systèmes d'imagerie.

L'intérêt de cette biométrie se concrétise au niveau de l'analyse du segment antérieur en cas de risque de glaucome aigu, mais aussi en cas de chirurgie réfractive par implant phaque. Les images en coupe du segment antérieur peuvent être obtenues par système OCT, ou par système d'échographie de très haute fréquence.

L'UBM (Ultrasound Biomicroscopy) décrit par Charles Pavlin a permis de développer une analyse précise de l'angle irido-cornéen avec différentes mesures d'ouverture angulaire. La profondeur de chambre antérieure reste un élément important de l'appréciation du segment antérieur avec la possibilité récente de mesurer à la fois la profondeur de la chambre antérieure au centre mais aussi en périphérie.

L'utilisation du principe de l'OCT appliqué au segment antérieur, permet une analyse en coupe de tout le segment antérieur par un système infrarouge, avec une acquisition en position assise sans contact avec le globe oculaire.

Sur les images des appareils OCT et échographique de nouvelle génération, il est possible d'obtenir des mesures de profondeur de chambre antérieure au centre et en périphérie ainsi que des mesures d'angle à angle.

L'OCT de segment antérieur présente une limitation de pénétration du faisceau infrarouge en arrière de l'iris qui limite

l'analyse de la chambre postérieure, alors que les systèmes ultrasonores permettent une bonne visualisation des procès ciliaires et de la chambre postérieure.

## Intérêt des mesures du segment antérieur en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle

Les systèmes par échographie de haute fréquence et OCT de chambre antérieure donnent un accès à des coupes soit focalisées sur les différents méridiens avec une bonne visualisation de l'angle irido-cornéen, soit des coupes d'angle à angle avec visualisation de tout le segment antérieur.

## Mesure de la profondeur de la chambre antérieure en périphérie

Les premières descriptions de quantification d'ouverture de l'angle irido-cornéen ont été proposées par Charles Pavlin avec une proposition de mesure de la profondeur de chambre antérieure en périphérie basée sur les images en UBM. Le principe de cette mesure est basé sur la reconnaissance de l'éperon scléral. A partir de l'éperon scléral, une droite tangentielle à la face postérieure de la cornée est tracée. Sur cette droite, il est possible de mesurer un segment mesurant 500 microns à partir de l'éperon scléral ou un segment



mesurant 750 microns à partir de l'éperon scléral. Sur ces deux points situés à 500 et 750 microns, le système permet de tracer une droite perpendiculaire allant rencontrer la face antérieure de l'iris. Ces distances sont appelées AOD 500 ou AOD 750, pour mesure de l'ouverture de l'angle à 500 microns ou mesure de l'ouverture de l'angle à 750 microns de l'éperon scléral. Ces mesures ont été adaptées aux images par OCT de segment antérieur. (Figure 1)

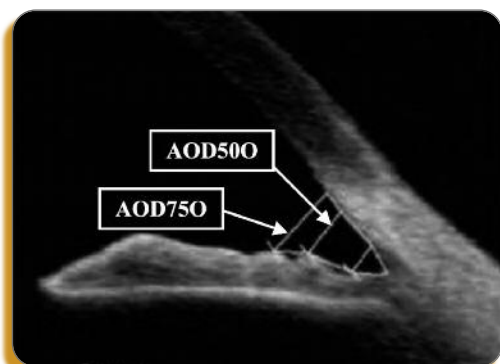


Figure 1 : Mesure de la profondeur de la chambre antérieure à 500 microns (AOD500) et 750 microns de l'éperon scléral (AOD 750) par OCT-Visante (Zeiss)

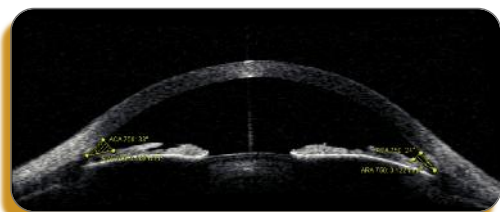


Figure 2 : Mesure de l'ouverture de l'angle sur une coupe entière du segment antérieur par OCT de Lampe à Fente (Heidelberg). Il est aussi possible de quantifier la surface de l'angle jusqu'à la distance de 750 microns à partir de l'éperon scléral.

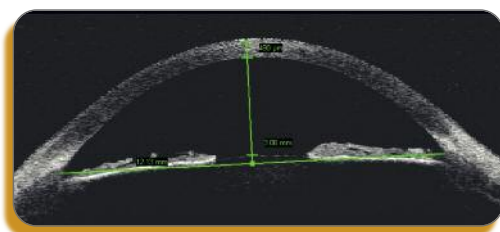


Figure 3 : Image en coupe de tout le segment antérieur par OCT-Visante (Zeiss) avec possibilité de mesurer la distance d'angle à angle et de la profondeur de la chambre antérieure au centre. Il est aussi possible de mesurer ponctuellement la pachymétrie, en plus des cartographies pachymétriques.

En se basant sur le même principe, des mesures de surface peuvent être réalisées, l'appellation TISA 500 (ou ARA 500), et TISA 750 (ou ARA 750) correspondant à la surface du fond de l'angle irido-cornéen jusqu'à la ligne des 500 microns et des 750 microns (Figure 2).

Cette quantification permet d'obtenir une sélection des patients avec appréciation quantitative du risque de fermeture de l'angle. Le risque de glaucome par fermeture de l'angle est considéré comme le plus élevé lorsque les distances ou les surfaces de l'angle irido-cornéen sont les plus faibles.

### ■ Mesure de la profondeur de la chambre antérieure au centre

La mesure de profondeur de chambre antérieure peut être obtenue au centre du segment antérieur sur une coupe passant d'angle à angle. Il est possible de mesurer la distance de l'endothélium cornéen jusqu'à la cristalloïde antérieure avec les systèmes par infrarouge et par ultrasons. (Figure 3)

La profondeur de la chambre antérieure au centre garde un intérêt certain dans l'appréciation du risque de glaucome par fermeture de l'angle. De façon statistique, le risque augmente avec les chambres antérieures peu profondes. Cependant, l'analyse de l'aspect de l'angle de façon routinière montre que toutes les variations anatomiques peuvent se retrouver avec parfois une faible profondeur de chambre antérieure centrale mais un aspect d'angle irido-cornéen assez large. Cette situation est souvent retrouvée en cas de gros cristallin. À l'inverse certains patients, avec des chambres antérieures profondes peuvent présenter des angles étroits voire fermés. L'apport des images en coupe de l'angle irido-cornéen, en complément de la gonioscopie, apporte une visualisation et une appréciation complète du risque de fermeture de l'angle.

### ■ Mesure de l'ouverture angulaire

Sur les appareils UBM récents et les OCT il est possible de superposer un angle géométrique à l'image en coupe de l'angle irido-cornéen. Cet angle géométrique peut être positionné avec le sommet de l'angle qui coïncide soit avec le fond de l'angle soit avec l'éperon scléral. Les deux segments d'angle sont positionnés, l'un de façon tangentielle à l'endothélium cornéen, l'autre de façon tangentielle à la face antérieure de l'iris. (Figure 2)

Un angle d'ouverture inférieure à 15 degrés, est un angle considéré comme présentant un risque important de fermeture de l'angle.

Cette donnée chiffrée représente un des éléments d'appréciation du risque mais doit être pondéré par le référence du diamètre pupillaire et peut souffrir d'une faible reproductibilité de mesure par variation des conditions d'examen, de la longueur des segments de droite constituant l'angle géométrique et par la relative imprécision du positionnement de la pointe de l'angle géométrique.

### ■ Mesure de la flèche cristallinienne

Georges Baïkoff a décrit le principe de flèche cristallinienne à partir des images par OCT-Visante (Zeiss). Cette mesure

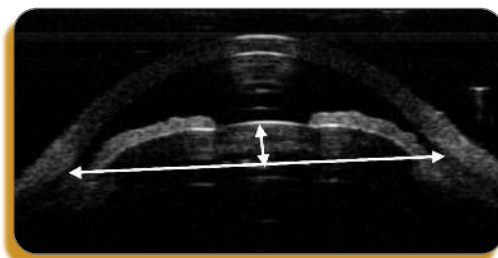


Figure 4 : Sur une coupe en UBM (Aviso, Quantel-Médical), il est possible d'observer tout le segment antérieur. Une droite est tracée d'angle à angle. À partir de cette droite, la distance qui la sépare de la cristalloïde antérieure est appelée flèche cristallinienne. Cette distance est très positive dans cet exemple car la cristalloïde antérieure est située nettement en avant de la droite d'angle à angle avec bombement de l'iris vers l'avant sous l'effet du volume du cristallin.

est obtenue en traçant une droite reliant les deux angles irido-cornéens. Par rapport à cette droite, la position de la cristalloïde antérieure est analysée. Lorsque la cristalloïde antérieure, au centre de la pupille, dépasse cette droite vers l'avant, la flèche cristallinienne est mesurée en distance positive (**Figure 4**). Lorsque la cristalloïde antérieure est en arrière de cette droite, la flèche cristallinienne est mesurée en distance négative.

Plus la flèche cristallinienne est importante, plus le cristallin majora le risque de fermeture de l'angle sur les angles étroit, en sachant que le cristallin s'épaissit régulièrement avec l'âge. Un des avantages de l'échographie de haute fréquence est d'obtenir des images en coupe de tout le segment antérieur qui arrive à identifier la cristalloïde postérieure. La mesure de l'épaisseur du cristallin ajoute un élément supplémentaire en cas de cristallin anormalement volumineux ou sphérique.

### ■ Analyse dynamique de l'angle irido-cornéen

L'analyse de l'angle irido-cornéen en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle a été proposée de façon dynamique en observant des images en coupe de l'angle en lumière allumée, puis en lumière éteinte pour produire une mydriase physiologique. Cet élément représente une analyse dynamique comparable au processus de fermeture de l'angle obtenue en condition physiologique par exemple la nuit. Cette étude est possible avec les OCT de segment antérieur et les appareils UBM modernes.

Plusieurs études récentes montrent une incidence marquée d'une position antérieure des procès ciliaires pouvant prédisposer au risque de glaucome aigu par mécanisme d'iris plateau. Cet élément est moins bien analysé par les OCT de segment antérieur que par les appareils UBM (**Figure 5**).

Les appareils OCT de dernière

génération (domaine spectral) permettent à la fois une analyse rétinienne de très haute résolution, mais aussi une focalisation du faisceau infrarouge sur l'angle irido-cornéen avec la possibilité d'analyser la profondeur de la chambre antérieure en périphérie, mais ces appareils, utilisant des longueurs d'onde destinées au segment postérieur, sont plus pénalisés en pénétration que les OCT de segment antérieur, ce qui entraîne une plus grande difficulté à analyser le corps ciliaire.

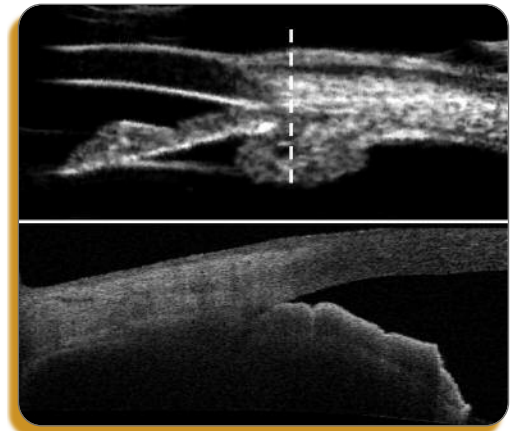
### L'intérêt des mesures du segment antérieur pour la chirurgie réfractive

L'utilisation des implants phaqes pour compenser les différentes amétropies a été proposée depuis de nombreuses années.

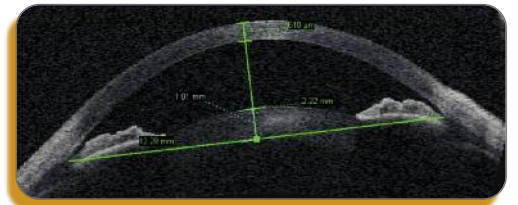
Le suivi régulier des différents implants utilisés a malheureusement mis en évidence certaines complications dont les principales sont représentées par soit l'ovalisation pupillaire en cas d'implant à l'appui angulaire, soit la détérioration de l'endothélium cornéen par des implants situés de façon trop proche de la cornée. En cas d'implant à fixation irienne, il a été décrit des phénomènes d'amincissement irien par compression de l'iris entre la cristalloïde antérieure et l'implant.

Ces complications font l'objet de différentes analyses qui semblent montrer qu'il est possible de limiter le risque d'effet secondaire par une meilleure sélection des patients. L'apport de l'imagerie du segment antérieur permet à la fois de mesurer la profondeur de chambre antérieure qui doit rester supérieure à 3 mm pour autoriser une implantation en chambre antérieure.

La distance d'angle à angle mesurée par échographie de haute fréquence ou par OCT Visante, permet de mieux



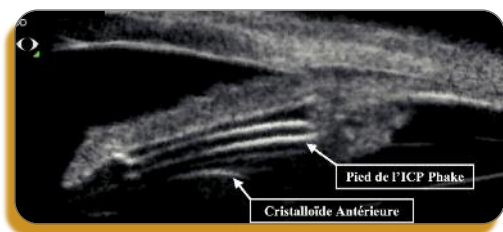
**Figure 5 :** En haut : aspect en UBM (VumaxII, Sonomed) d'un mécanisme d'iris plateau en mydriase physiologique. La droite en pointillé schématise une ligne perpendiculaire au limbe et passant par l'éperon scléral. Les procès ciliaires sont situés nettement en avant de cette ligne avec disparition du sulcus ciliaire qui témoigne d'un appui ciliaire sur la racine de l'iris contribuant nettement à la fermeture de l'angle. En Bas : image par OCT Visante (Zeiss) avec visualisation partielle du mécanisme d'iris plateau sur un iris brun.



**Figure 6 :** Coupe du segment antérieur par OCT Visante (Zeiss) avec mesure de la profondeur de la chambre antérieure au centre et mesure de la flèche cristallinienne. Dans ce cas le profondeur de la chambre antérieure est trop faible et la flèche cristallinienne trop importante (1010microns) pour permettre une implantation phaque de chambre antérieure.

dimensionner les implants à appui angulaire, par rapport à l'estimation de cette distance basée sur la mesure du diamètre cornéen de blanc à blanc. La mesure de la flèche cristallinienne permet de limiter les risques de complication avec les implants à appui angulaire et les implants à appui irien (**Figure 6**).

En cas de flèche cristallinienne élevée, les implants à appui angulaire ont un fort risque d'ovalisation pupillaire par appui des pieds de l'implant sur la racine de l'iris. Cet appui peut entraîner une nécrose de la racine de l'iris avec rétraction progressive.



**Figure 7 :** Visualisation par UBM (Vumax11, Sonomed) d'un pied d'appui d'un implant phaqué de chambre postérieure : le pied de l'implant vient au contact du processus ciliaire et reste à distance de la cristalloïde postérieure sur cette coupe méridienne périphérique.

Les implants à appui irien peuvent entraîner un effet « sandwich » avec atrophie irienne due à la compression de l'iris entre l'implant et la cristalloïde antérieure.

Les différentes complications obtenues avec les implants de chambre antérieure ont poussé à une importante restriction d'utilisation avec une évolution vers l'utilisation d'implants à appui irien ou d'implants phaques de chambre postérieure.

Les implants phaques de chambre postérieure sont positionnés entre l'iris et la cristalloïde antérieure avec des pieds situés au niveau de la chambre postérieure.

Les appareils OCT ne permettent pas d'analyser cette partie du segment antérieur. Seuls les appareils par

échographie de haute fréquence (type UBM) permettent une bonne visualisation de la chambre postérieure et des procès ciliaires.

Il est ainsi possible, en pré-opératoire, de mesurer la distance de sulcus à sulcus pour éviter les surdimensionnements des implants qui peuvent donner soit des contacts douloureux entre les pieds de l'implant et les procès ciliaires, soit un décentrement de l'optique. En post-opératoire, les appareils UBM peuvent imager la position des pieds et de l'optique des implants phaques de chambre postérieure. (Figure 7)

## Conclusion

Les progrès récents des appareils d'imagerie du segment antérieur et, la meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, permettent d'utiliser plus fréquemment les mesures du segment antérieur soit, en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle identifié par gonioscopie, soit en cas de chirurgie réfractive par implant phaqué. L'appréciation du risque de glaucome par fermeture de l'angle bénéficie de l'imagerie du segment antérieur, en complément de la gonioscopie, avec une analyse objective du risque de

fermeture de l'angle. Cette approche peut être basée soit sur quelques éléments numériques qui caractérisent l'ouverture de l'angle mais aussi sur une analyse dynamique en fonction du jeu pupillaire. La meilleure visualisation de la position des procès ciliaires par échographie de haute fréquence représente un important avantage pour l'appréciation du risque de mécanisme d'iris plateau.

En matière de chirurgie réfractive par implants phaques, les appareils OCT de segment antérieur et par échographie UBM permettent un meilleur dimensionnement des implants et une meilleure sélection des patients pouvant représenter des candidats à ce type de chirurgie réfractive.

Pour les implants de chambre postérieure, seuls les appareils échographiques permettent à la fois des mesures de la distance de sulcus à sulcus et une surveillance de la position des implants après intervention.

Les améliorations des différents systèmes OCT de segment antérieur et des systèmes par échographie de haute fréquence (UBM) permettent des examens non invasifs avec possibilité de renouveler régulièrement ces investigations en cas de réponse anormale des segments antérieurs concernés. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Amerasinghe N, Foster PJ, Wong TY, Htoon HM, He M, Shen SY, Aung HT, Saw SM, Aung T. Variation of angle parameters in asians: an anterior segment optical coherence tomography study in a population of singapore malays. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Jun;50(6):2626-31.
2. Baikoff G, Lutun E, Ferraz C, et al. Analysis Of The Eye's Anterior Segment With An Optical Coherence Tomography: Static And Dynamic Study. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30: 1843-1850
3. Garcia JP Jr, Rosen RB. Anterior segment imaging: optical coherence tomography versus ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2008 Nov-Dec;39(6):476-84.
4. Lara F, Fernández-Sánchez V, López-Gil N, Cerviño A, Montés-Micó R. Comparison of partial coherence interferometry and ultrasound for anterior segment biometry. *J Cataract Refract Surg*. 2009 Feb;35(2):324-9.
5. Pavlin CJ, Harasiewicz K, Sherar MD, Foster FS. Clinical use of ultrasound biomicroscopy, 1991. *Ophthalmology* 98(3): 287-95.
6. Pekmezci M, Porco TC, Lin SC. Anterior segment optical coherence tomography as a screening tool for the assessment of the anterior segment angle. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009 Jul-Aug;40(4):389-98.
7. Saragoussi JJ, Puech M. - Ultrasound biomicroscopy of Baikoff anterior chamber phakic intraocular lenses [published erratum appears in *J Refract Surg* 1997 Jul-Aug;13(4):329], 1997 *J Refract Surg* 13(2): 135-41
8. Wang D, Pekmezci M, Basham RP, He M, Seider MI, Lin SC. Comparison of different modes in optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy in anterior chamber angle assessment. *J Glaucoma*. 2009 Aug;18(6):472-8.

## Le Réseau Kératocône : un service innovant créé pour les patients et les ophtalmologistes

MARIE-NOËLLE GEORGE - Ophtalmologiste, CHU Hôtel Dieu, Nantes

Dans le cadre du « Plan national maladies rares », le **Centre National de Référence du Kératocône (CNRK)**, ayant pour centre principal le CHU de Bordeaux et centre associé le CHU de Toulouse, a reçu pour mission de mettre en place une filière de soins permettant de prendre en charge de façon optimisée les patients présentant un kératocône.

De nouveaux centres ont été récemment labellisés : Les services d'ophtalmologie de Brest, Amiens, Nantes, Clermont-Ferrand, Rouen et Nice sont aujourd'hui intégrés dans le plan national des centres de compétence.

### Comment est né le Réseau Kératocône ?

La Société française des ophtalmologistes adaptateurs de lentilles de contact (SFOALC) a été sollicitée pour constituer sur le territoire français un réseau d'ophtalmologistes adaptateurs de lentilles acceptant de recevoir ces patients.

L'Association Kératocône, qui regroupe un grand nombre de patients porteurs de cette affection, est particulièrement concernée par l'existence de ce réseau.

**En effet, trop de patients se plaignent d'être adressés par leur ophtalmologiste à des opticiens pour leur adaptation de lentilles.**

Ils peinent souvent pour trouver dans leur région un ophtalmologiste spécialisé en contactologie, ou se heurtent à l'absence de lisibilité de cette compétence.

On comprend aisément que dans l'exercice de la profession d'ophtalmologiste, qui requiert aujourd'hui des compétences ciblées pour chacune des multiples spécificités qui constituent l'exercice quotidien, tous ne puissent être au fait des actualités thérapeutiques, de leurs indications et de leur mise en œuvre dans le domaine du kératocône. Cependant il apparaît comme une perte de chance pour les malades de voir déférer leur prise en charge optique à une profession qui n'est pas spécifiquement formée à cela, et qui plus est, le ferait alors dans un cadre illégal puisque l'adaptation des lentilles de contact est, au regard de la loi française, un acte médical.

**Les lentilles de contact ont une place prépondérante dans les moyens de correction optique du kératocône**, et de la réussite ou de l'échec de leur adaptation découlent des conséquences majeures sur la vie personnelle, sociale et professionnelle de ceux qui sont susceptibles d'en bénéficier. Chacun sait comme il peut être parfois ardu de réaliser ces adaptations, qui requièrent, outre des connaissances techniques particulières, une évaluation précise du contexte individuel du

patient, et nécessitent une organisation spécifique pour un accompagnement et une prise en charge optimisés. Ces patients sont souvent éloignés de leur centre de prise en charge, anxieux de leur avenir visuel, mais sont largement rassurés dès lors qu'ils sont clairement informés des différentes étapes de leur prise en charge, et des rôles partagés de leur ophtalmologiste habituel, de leur contactologue, et éventuellement de l'équipe chirurgicale qui sera susceptible d'intervenir ultérieurement. Il apparaissait donc essentiel au CNRK de pouvoir identifier dans chaque région des ophtalmologistes adaptateurs pouvant répondre aux exigences de l'adaptation des kératocônes.

### Le Réseau Kératocône : un réseau national d'ophtalmologistes adaptateurs volontaires

Dans un premier temps les membres de la SFOALC ont été contactés par courrier pour se voir proposer d'intégrer ce réseau.

Près d'une centaine d'ophtalmologistes ont rapidement répondu à cet appel, se disant prêts à accueillir les patients, soit au sein de leur cabinet privé, soit dans le cadre de leur activité hospitalière. Mais il est évident que si la



SFOALC est à l'origine de la constitution de ce réseau d'adaptateurs, elle n'exclut bien sûr aucun ophtalmologiste non membre de la SFOALC. **Ce réseau est donc ouvert à tous les ophtalmologistes contactologues**, il exige simplement d'appliquer des procédures de prise en charge uniformisées, tout en laissant à chacun le libre choix de son organisation personnelle. Il exclut évidemment les pratiques illégales, comme de déléguer l'adaptation à d'autres professionnels de santé non médecins (**Encadré n°1**).

- L'adaptation des lentilles de contact est au regard de la jurisprudence, un acte médical.
- L'opticien qui adapte des lentilles de contact peut être poursuivi pour exercice illégal de la médecine.
- Adresser un patient à un professionnel de santé n'ayant pas juridiquement la qualité requise pour réaliser l'acte qui lui est délégué peut faire l'objet d'une action judiciaire pour complicité d'exercice illégal de la médecine (1 et 2).

> Article 30 du code de déontologie / article R.4127-30 du code de la santé publique.

> Arrêt de la Chambre criminelle de la Cour de Cassation du 16 décembre 2008 (no de pourvoi : 08-80453).

#### Références :

<http://www.droit-medical.com>

#### Encadré n°1

Le Réseau Kératocône a donc pour mission de faire connaître les ophtalmologistes qui se sont portés volontaires pour y participer, et de leur apporter un protocole de prise en charge dont les modalités sont une aide efficace pour optimiser l'adaptation des lentilles dans le kératocône.

Ces ophtalmologistes ont accepté de réaliser l'adaptation complète et le suivi des patients qui leur sont adressés par des confrères, ou qui les contactent directement après s'être informés de leur présence au sein de ce réseau de soins.

## Une exigence de conformité

Les centres de référence, ainsi que l'Association Kératocône, souhaitent que les patients bénéficient d'une procédure de prise en charge homogène quelle que soit leur région.

Une réunion d'harmonisation a donc eu lieu, grâce à une aide logistique précieuse de la SFO lors de son congrès annuel en mai dernier. Cette réunion visait à diffuser ce protocole et à aider les ophtalmologistes à optimiser cette prise en charge.

Le programme abordait la totalité de la procédure de l'adaptation, dans tous ses détails (**Encadré n°2**).

- Mise à disposition et gestion des boîtes d'essai (traçabilité et décontamination)
- Accueil téléphonique et programmation des rendez-vous
- Bilan pré-adaptation et informations légales
- Evaluation des indications thérapeutiques (lunettes, lentilles, Cross-linking du collagène cornéen, anneaux intra-cornéens, kératoplasties).
- Adaptation et prescription
- Contrôles et surveillance
- Tarification des actes.

#### Encadré n°2 : Protocole de prise en charge

Le docteur Florence Malet, adaptateur de lentilles au sein du CNRK, a présenté des guidelines extrêmement complètes permettant le choix des premières lentilles d'essai. Ces guidelines ont été mises au point à partir de données statistiques, réalisées avec le concours d'un statisticien de l'hôpital Pellegrin de Bordeaux, et établies après analyse de 100 adaptations finalisées.

Les ophtalmologistes présents à cette réunion ont également reçu tous les documents nécessaires à la mise en œuvre de cette procédure, qu'il s'agisse de la décontamination des lentilles d'essai, des tableaux récapitulatifs des lentilles spécifiques à l'adaptation des kératocônes, du programme « Excel » de calcul du rayon de la première lentille d'essai, des fiches d'information destinées au patient, de l'information sur les honoraires.

Cette réunion a connu un vif succès, puisqu'il a fallu doubler la taille de la salle initialement prévue, et nombre des médecins présents ont manifesté leur réelle satisfaction de pouvoir bénéficier des informations qui leur ont été délivrées, et de l'aide organisationnelle pour les consultations d'adaptation.

**Les ophtalmologistes qui n'ont pu être présents à cette réunion**, ou ceux qui auraient demandé plus tardivement à rejoindre ce réseau pourront participer à une Web-conférence, échange interactif sur internet, qui aura lieu après l'été.

Le CNRK et les différents centres de compétence, ainsi que l'Association Kératocône, demandeurs de ce projet, sont très attachés à cette harmonisation, et sont susceptibles de refuser d'inclure dans ce réseau les ophtalmologistes qui n'auraient participé à aucune des deux conférences (SFO ou Web conférence).



## Où trouver ce réseau, comment le rejoindre ?

La liste des ophtalmologistes adaptateurs de lentilles participant à ce réseau de soins est disponible sur les sites internet suivants :

<http://www.lentillesdecontact.info>

<http://www.sfoalc.fr>

<http://www.keratoconefrance.com>

<http://www.keratocone.net>

Pour rejoindre ce réseau, ou pour toute information, contacter par e-mail : [mngeorge@club-internet.fr](mailto:mngeorge@club-internet.fr)

## En conclusion

Nous remercions très vivement tous les ophtalmologistes qui nous ont déjà rejoints, et tous ceux qui sont prêts à le faire.

Nous espérons que l'existence du Réseau Kératocône va grandement faciliter l'accès des patients à des soins de qualité, et aider les ophtalmologistes non contactologues à trouver aisément un adaptateur compétent.

Peut-être permettra-t-il également de mettre en place en France un registre épidémiologique de cette pathologie encore bien mystérieuse, les données sur le sujet étant actuellement très insuffisantes. ■

# Trous Maculaires : Ce que l'on ne peut plus ignorer en 2010

VINCENT GUALINO, RAMIN TADAYONI

Service d'Ophthalmologie de l'Hôpital Lariboisière, Université Paris Diderot

La prise en charge des trous maculaires a fait de rapides progrès depuis la fin des années 80. On peut dire qu'elle s'approche maintenant de la maturité. Les progrès concernent l'apport de l'OCT, le pelage éventuel de la limitante interne, le positionnement post opératoire ou la chirurgie sans suture. Les informations que l'on donne au patient doivent être d'emblée claires et précises. Nous allons voir en bref l'essentiel de ces différents progrès à intégrer à la prise en charge et à l'information du patient.

## Apport de l'OCT

L'OCT est devenu la méthode la plus fiable pour diagnostiquer et imager un trou maculaire. Il permet de visualiser facilement le stade du trou et calculer les diamètres du trou. Il élimine les diagnostics différentiels tels que les trous lamellaires ou les pseudo-trous au sein d'une membrane épirétinienne (Figure 1).

Il permet également de documenter avec précision le résultat post-opératoire. Enfin il apporte des renseignements précieux sur la jonction vitréomaculaire de l'œil adelphe.

Le principal progrès de ces dernières années a été la reconnaissance de la valeur pronostic de la taille du trou maculaire pour la fermeture du trou. Dans plusieurs séries, avec un taux de succès global de 90 %, le succès était

de 95-100% pour les trous dont le diamètre minimum était égal ou inférieur à 400µm, et de seulement 73-76% pour les autres (sans pelage de la limitante interne)<sup>(1)</sup>.

Les fermetures spontanées de trou maculaire se font presque exclusivement sur des trous de petite taille. Sur une série de 510 trous maculaires de pleine épaisseur nous avons retrouvé un taux de fermeture spontanée de 2.7 %, la taille des trous qui se sont fermés spontanément était petite : 161.8 +/- 83.0 µm<sup>(2)</sup>.

Les trous de très grandes tailles sélectionnés peuvent tout de même bénéficier d'une chirurgie standard de trou maculaire car le taux de fermeture est certes plus bas (aux alentours de 65%) mais si le trou se ferme on obtient aussi un gain visuel.

## Le pelage de la limitante interne

Avec les colorants actuels le pelage de la limitante interne devient un geste plus sûr et plus reproductible. Le vert d'indocyanine même à des faibles concentrations et avec un temps d'exposition court reste encore discuté en raison des différents articles sur sa toxicité. Le Brillant Peel® est une alternative satisfaisante avec un produit qui dispose d'un marquage CE dans cette indication (Figure 2). Cependant le fait de savoir s'il faut ou non enlever la limitante interne de la rétine dans la

chirurgie des trous maculaires continue à alimenter les controverses. En effet il est peu probable que la survenue d'un trou maculaire soit consécutive à une "rétraction" de la limitante interne. Par ailleurs des taux de succès supérieurs à 80 et même 90% obtenus dans diverses publications sans aucune action sur la limitante interne montrent

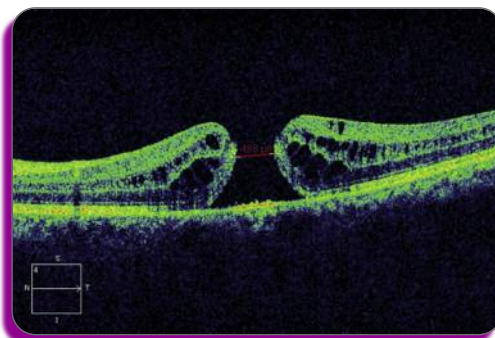


Figure 1 : OCT d'un trou maculaire de stade 4 avec mesure de la taille du trou : ici 488 µm de diamètre

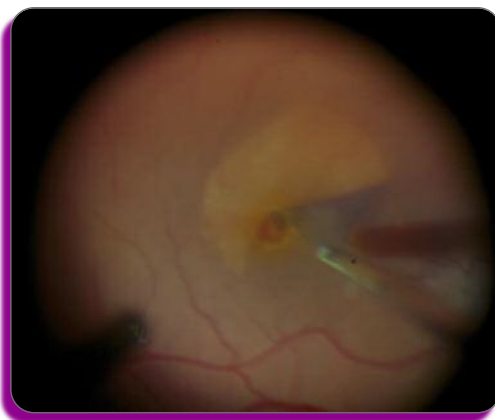


Figure 2 : Pelage de la limitante interne après coloration avec du Brillant Peel®

suffisamment que son ablation n'est pas une condition indispensable au succès.

Là encore la taille du trou maculaire semble être un élément important. Dans une étude prospective multi centrique nous avons montré que pour les trous de plus de 400  $\mu\text{m}$  il y avait une différence significative du taux de fermeture des trous maculaires (de plus de 20%) en faveur du pelage de la limitante interne<sup>(3)</sup>.

Cependant, il a été montré que l'ablation de la limitante interne pouvait entraîner une altération de l'onde b de l'électro-rétinogramme focal<sup>(4)</sup>, et entraîner des striations arciformes dans la couche des fibres optiques au niveau du pôle postérieur<sup>(5)</sup> bien que sans effet nocif sur l'acuité visuelle à court terme. Il semble donc non indispensable de réaliser des manœuvres additionnelles comme le pelage de la limitante interne pour des trous maculaires de petite taille qui ont plus de 95% de chance de se fermer avec une chirurgie classique. Par contre il est recommandé de réaliser ce pelage pour des trous de grande taille (>400 $\mu\text{m}$ ).

## Le positionnement post opératoire

Le positionnement face vers le sol est très souvent perçu comme une difficulté majeure pour les patients. Il reste difficile à respecter et peut parfois provoquer des compressions nerveuses ou des phlébites.

Est-il nécessaire au succès de la chirurgie ? Dans une étude prospective, multicentrique nous avons montré que pour les trous < 400  $\mu\text{m}$  une procédure sans positionnement face vers le sol (simple éviction de la position inverse, face vers le ciel) n'était pas inférieur à la procédure classique avec un positionnement sticté face vers le sol / 10 j.<sup>(6)</sup> Une autre étude montre par contre la nécessité du positionnement pour les grands trous maculaires. (>400 $\mu\text{m}$ )<sup>(7)</sup>.

## La chirurgie sans suture

Les progrès du matériel font que la chirurgie sans suture (23 ou 25 gauges) est une bonne indication dans les trous maculaires. Elle permet d'avoir un œil moins inflammatoire et raccourcit le temps chirurgical. Il est nécessaire de bien tunnéliser ses orifices de sclerectomies et de s'assurer de la bonne étanchéité post opératoire (Figure 3).

## Les résultats anatomiques et fonctionnels

Le taux de fermeture anatomique des trous maculaires est souvent > à 90 % dans les différentes études. Le bénéfice fonctionnel aussi est de plus en plus manifeste. Une bonne idée du bénéfice fonctionnel apporté par la chirurgie, est donnée par le pourcentage de patients qui ont une acuité visuelle supérieure ou égale à 5/10 en postopératoire. Scott retrouve 58% de patients qui ont obtenu une vision supérieure ou égale à 5/10 à 5 ans de la chirurgie du trou maculaire<sup>(8)</sup>.

## Conclusion

La chirurgie des trous maculaires a fait de rapides progrès ces dernières années. Le taux de succès anatomique atteint couramment 90% à 95%. Plus de 60% des patients retrouvent une vision de 0,5 ou plus, au moins après opération de la cataracte. Le taux de complications de cette chirurgie est faible, mais il persiste un risque de réouverture tardive du trou. La taille du trou maculaire mesuré à l'OCT reste un élément important pour adapter la chirurgie. Il est probablement non obligatoire de réaliser des manœuvres additionnelles à la chirurgie classique pour des trous maculaires de petite taille

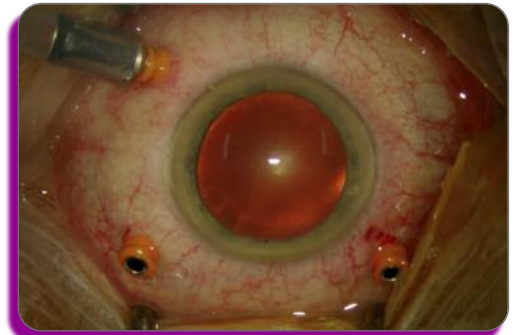


Figure 3 : Installation des trocars 23 G avant chirurgie d'un trou maculaire

qui ont plus de 90% de chance de se fermer avec une chirurgie classique sans pelage de la limitante interne et sans positionnement. Les progrès chirurgicaux cherchent à améliorer le taux de succès des trous anciens, de grande taille ou survenant chez le myope fort, ainsi qu'à alléger le positionnement post-opératoire. ■

### Points forts

#### En 2010 :

> La chirurgie des TM donne de meilleurs résultats

- Fermeture dans environ 95 % des cas
- AV post-op
  - Gain > 2 lignes ETDRS à 3 mois
  - A un an > 0.5 dans plus de la moitié des TM

> La chirurgie des TM est simplifiée

- La taille des TM est élément pronostic important
  - Pelage de la MLI chez la moitié des TM (> 400  $\mu\text{m}$ )
  - Pas de position pour la moitié des TM ( $\leq$  400  $\mu\text{m}$ )
  - Fermeture spontanée des TM (< 250  $\mu\text{m}$ )
- Un TM peut être opéré en vitrectomie trans conjonctivale

Conflits d'intérêts : Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt en rapport avec l'article

## RÉFÉRENCES

- 1: Tadayoni R, Gaudric A, Haouchine B et al. Relationship between macular hole size and the potential benefit of internal limiting membrane peeling. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1239-41.
- 2: Privat E, Tadayoni R, Gaucher D et al. Residual defect in the foveal photoreceptor layer detected by optical coherence tomography in eyes with spontaneously closed macular holes. *Am J Ophthalmol*. 2007 May;143(5):814-9.
- 3: Tadayoni R et al. Prospective clinical trial. Internal Limiting membrane peeling for large macular holes. *Clinical Trials.gov*, Ref: NCT00190164.
- 4: Terasaki H, Miyake Y, Nomura R et al. Focal macular ERGs in eyes after removal of macular ILM during macular hole surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:229-34.
- 5: Tadayoni R, Paques M, Massin P et al. Dissociated optic nerve fiber layer appearance of the fundus after idiopathic epiretinal membrane removal. *Ophthalmology*. 2001;108:2279-83.
- 6: Tadayoni R et al. Prospective clinical trial. Alleviated positioning for small macular holes. *Clinical Trials.gov*, Ref: NCT00190190.
- 7: Guillaubey A, Malvitte L, Lafontaine PO, et al. Comparison of face-down and seated position after idiopathic macular hole surgery: a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:128-134.
- 8: Scott IU, Moraczewski AL, Smiddy WE et al. Long-term anatomic and visual acuity outcomes after initial anatomic success with macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*. 2003 May;135(5): 633-40.

# Laser Excimer MEL 80 et traitement de la presbytie

ETIENNE HACHET - *Ophthalmologiste, Nancy*

## Introduction

Le traitement de la presbytie fait appel à différentes techniques qui agissent en restaurant une certaine profondeur de champ au détriment de la vision monoculaire.

Le choix de la technique utilisée sera fonction en premier lieu des besoins spécifiques des patients et en second lieu de la courbe de défocalisation produite par le moyen de correction choisie.

## Technique de la balance

En utilisant cette technique initiée par les lentilles de contact, le patient est traité de loin sur son œil dominant et de près sur son œil dominé. La différence entre les deux yeux doit être au moins de 1,50 pour un patient de plus de 50 ans mais rarement supérieur à 2,50 dioptries, peu de patients supportant une telle anisométrie.

Des tests préalables doivent être réalisés. Si cette technique est supportée, elle restaure une bonne vision de près au détriment de la vision binoculaire.

## Presbylasik proprement dit ou technique concentrique

En créant une zone centrale hypermétrope de +2,50 dioptries et de surface réduite, centrée voire décentrée, il est possible d'obtenir une certaine vision de près mais au détriment parfois de la vision de loin du fait d'une vision dédoublée secondaire. Cette technique se rapproche de celle des implants bifocaux réfractifs et ne permet pas, le plus souvent, une grande profondeur de champ. Les aberrations optiques secondaires sont souvent très gênantes la nuit, les reprises sont fréquentes.

## Technique de la Blended Vision

Ce nouveau logiciel associe pour le traitement une micro balance de 0,75 à 1,50 au maximum à une augmentation de l'asphéricité de façon non linéaire. L'association d'une variation du facteur Q de façon non linéaire à une micro balance permet de conjuguer les avantages d'une grande profondeur de champ associée à un bon niveau de vision binoculaire.

La vision intermédiaire est par cette technique parfaitement conservée au contraire des implants diffractifs bifocaux.

## Examen préopératoire

En plus d'un bilan classique préopératoire de chirurgie réfractive par lasik, une aberrométrie à haute définition (1556 points) est réalisée en photopique et scotopique. Un test de la micro balance permet de juger la tolérance d'une anisométrie de 0,75 dioptries à 1,5 dioptries.

## Réalisation technique

Après réalisation du volet cornéen au laser femtoseconde tri dimensionnel Visumax (capot dont le diamètre est adapté au diamètre de traitement, en général 8 mm), découpe tri dimensionnelle de 80 microns d'épaisseur avec un sidecut incliné à 60 degrés. L'ablation optique est réalisée avec le laser MEL80, laser équipé d'un eyetracker actif, d'une reconnaissance irienne et compensation de la



Signature :

# Persiste et soigne ! \*

ESTHER BLUMEN OHANA - Service Pr Nordmann, CHNO des XV XX, Paris

**A**u cours de la dixième édition des JRO s'est tenu un symposium sponsorisé par les Laboratoires Alcon au sujet de l'observance et la persistance thérapeutiques...

Le Pr Renard nous a présenté un diaporama traitant de **l'adhérence au traitement dans le glaucome**, sujet d'actualité. Le glaucome est en effet une pathologie chronique posant le problème de l'observance thérapeutique renvoyant à la perception de la maladie et à celle du traitement proposé. L'adhérence au traitement prescrit consiste à respecter les recommandations thérapeutiques en dose et en durée ; c'est un marqueur d'efficacité du traitement. En effet, une mauvaise adhérence au traitement peut être à l'origine d'une aggravation de la pathologie glaucomateuse et peut induire à tort des modifications de traitement ou une surenchère thérapeutique, source d'effets indésirables potentiels, de consultations et d'examen complémentaires qui auraient pu être évités.

La notion d'adhérence (adhésion du patient à son traitement) fait intervenir deux aspects :

- **L'observance thérapeutique** consiste à respecter l'ordonnance telle qu'elle est prescrite (notion qualitative)
- **La persistance thérapeutique** consiste au maintien et au respect de la prescription dans le temps (notion quantitative). C'est un marqueur d'efficacité et de tolérance du traitement.

Les défauts d'adhérence sont variables, il peut s'agir d'oublis plus ou moins avoués, d'abandon provisoire ou définitif, de prises inefficaces au niveau quantité, horaires, espacement, mais également au niveau qualité ie technique d'instillation inadaptée par exemple. Les défauts d'adhérence peuvent consister en un non respect des visites de contrôle médical prévues.

Le fait de devoir surenchérir sur le plan thérapeutique en proposant un traitement associé, a un impact psychologique et ne va pas de pair avec une meilleure observance<sup>(1)</sup>.

Les méthodes d'évaluation de l'adhérence au traitement sont variables et représentent un véritable défi ; on peut se baser sur l'interrogatoire des patients qui avouent par exemple 23 à 58% d'oublis.

Des questionnaires remis aux patients détectent jusqu'à 70% d'oublis. Les dispositifs d'aide électronique avec des flacons « rapporteurs » ou étude de dispensation des régimes d'assurance maladie peuvent aider dans l'évaluation de l'adhérence thérapeutique.

Dans ce contexte, certaines études se sont intéressées au MPR (*Medication Possession Ratio*), nombre de jours de traitement rendus par le nombre de flacons achetés sur une période définie. 89% des patients déclarent avoir une bonne observance quotidienne mais l'étude des MPR démontre que 50% des patients a un MPR inférieur à 60% (un patient sur deux a une quantité de médicaments inférieure à celle nécessaire pour 60 jours de traitement sur 100)<sup>(2,3,4)</sup>.

Quels sont les facteurs susceptibles d'expliquer cette mauvaise adhésion thérapeutique ? On en distingue plusieurs catégories :

- **Facteurs socio-environnementaux (49%)** : éloignement du domicile, instabilité familiale, manque de soutien de l'entourage, contraintes professionnelles...

- **Facteurs liés au traitement (32%)** : schéma thérapeutique complexe, effets indésirables, tolérance locale...

- **Facteurs liés au patient (16%)** : capacités physiques ou visuelles, refus de l'affection, crainte des effets secondaires....

- **Facteurs liés à la relation médecin-patient ou plus généralement avec le système de soins (3%)** : qualité de l'information délivrée, ton empathique adapté à chaque cas, interaction médecin-patient, coût des traitements... Le médecin peut avoir une influence sur l'adhérence thérapeutique de son patient, et on rappelle l'importance de délivrer une information sur la pathologie glaucomateuse et son évolution. Amener le patient à prendre conscience des conséquences d'une perte de vision sans pour autant dramatiser ou culpabiliser.

Faire la relation entre une mauvaise observance et l'évolution péjorative de la pathologie.

Faire des rappels, notamment pour les rendez vous médicaux.

Renouveler et renforcer le contenu de l'information aux cours du suivi...

La problématique de l'adhésion thérapeutique doit être envisager systématiquement, ce faisant on évitera des erreurs d'appréciation clinique, une

\* Symposium Alcon dans le cadre des JRO 2010

surenchère thérapeutique, des coûts supplémentaires ....<sup>(5)</sup>

En deuxième partie de symposium, le Pr Rouland envisageait les enjeux de l'observance et de la persistance thérapeutique en matière de glaucome avec :

- Pour le patient, une aggravation de sa pathologie.
- Pour la société, le coût de la maladie chronique et le coût du handicap.

Le médecin lui-même peut avoir une influence sur la persistance thérapeutique ; il peut être amené à modifier le traitement en raison du contrôle insuffisant de la pression intra oculaire (43% des changements thérapeutiques) ou d'effets indésirables liés au traitement (31% des modifications thérapeutiques)<sup>(6)</sup>.

Les modifications de traitement sont d'autant plus fréquentes que le glaucome s'aggrave et le risque d'aggravation est plus important chez les patients ayant un effet secondaire<sup>(7)</sup>. La persistance du traitement de première ligne était associée à une meilleure préservation du champ visuel. « Augmenter la durée du traitement de première intention contribue à préserver la vision à long terme, et réduit le recours à des traitements de "sauvetage" (laser, chirurgie) ».

« Les traitements qui contrôlent le plus efficacement la PIO [...] devraient être prescrits en première intention »<sup>(8)</sup>.

Dans le glaucome, les traitements de première intention associés à une meilleure persistance sont les analogues

de prostaglandines<sup>(9)</sup>.

La persistance du traitement de première intention est associée à un coût de traitement moindre<sup>(10)</sup>.

Le Pr Rouland a rappelé les points clefs des enjeux de l'adhérence thérapeutique :

- Les changements de traitement sont liés à la progression du glaucome
- Le manque d'efficacité sur la PIO est la première cause de modification du traitement, suivi par les effets secondaires
- Les changements de traitement induisent des coûts supplémentaires
- Les PG permettent la meilleure persistance thérapeutique.
- Les traitements les plus puissants préservent le champ visuel à long terme.

En troisième partie de symposium, le Pr Bron a exposé les moyens d'améliorer les choses en matière d'observance thérapeutique. L'éducation de nos patients est primordiale, l'information délivrée, lorsqu'elle est comprise permet d'améliorer de façon significative l'observance<sup>(11)</sup>.

Comment s'y prendre pour améliorer la situation et finalement améliorer notre communication avec les patients ? En premier lieu, il s'agit de ne pas ignorer le problème de la non observance qui fait partie intégrante de la prise en charge. Il s'agit ensuite de recentrer le patient sur sa pathologie, on traite en effet une personne et non pas une pression intra oculaire. Identifier ses

propres moyens d'interaction positive avec le patient, chaque médecin aura son propre style, l'essentiel étant de faire passer un message...<sup>(12)</sup>

Là encore, quelques recettes :

- > Simplifier les traitements
- Connaissances du patient sur le glaucome
- Donner du support écrit et verbal
- Utiliser le personnel pour expliquer
- Utiliser les ressources familiales
- Utiliser les associations de patients
- Rappels téléphoniques et emails

▶▶▶▶

### En pratique :

- > Montrez-moi comment vous mettez vos gouttes

Associez votre goutte à un geste habituel comme se brosser les dents. Questions ouvertes pour obtenir des réponses informatives.

Ask-tell-ask : on questionne de façon ouverte pour recueillir une information de la part du patient, on rectifie éventuellement en expliquant et en informant le patient et enfin on vérifie que l'information délivrée a bien été comprise.

Le Pr Bron concluait en constatant qu'un médicament non pris avait toutes les chances d'être inefficace....notre travail de praticien consistant aussi à expliquer aux patients les enjeux de l'adhérence thérapeutique et à leur faire comprendre les tenants et aboutissants de nos prescriptions médicales. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Robin AL, Covert D. Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? *Ophthalmology*, 2005;112:863-7
2. Quigley HA et al. Evaluation of practice patterns for the care of OAG compared with claims data: the GAPS. *Ophthalmology* 2007;114:1599-606
3. Friedman DS et al. Using pharmacy claims data to study adherence to glaucoma medications: methodology and findings of the GAPS IOVS 2007;48:5052-57
4. Friedman DS et al. Doctor-patient communication, health-related beliefs and adherence in glaucoma: results from the GAPS. *Ophthalmology* 2008;115:1320-7
5. Tsai J.C et al. Compliance barriers in glaucoma: a systematic classification. *Journal of Glaucoma* 2003;12:393-398
6. Zimmerman TJ, et al. The impact of ocular adverse effects in patients treated with topical prostaglandin analogs: changes in prescription patterns and patient persistence. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009;25(2):145-52.
7. Denis P, et al. Medical outcomes of glaucoma therapy from a nationwide representative survey. *Clin Drug Investig*. 2004;24(6):343-52.
8. Nordmann JP, et al. Clinical outcomes of glaucoma treatments over a patient lifetime: a Markov model. *J Glaucoma*. 2005;14(6):463-9.
9. Nordstrom BL, et al. Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):598-606.
10. Payet S et al. Assessment of the cost effectiveness of travoprost and latanoprost as single agents for treatment of glaucoma in France. *Clin drug Invest* 2008;28(3):183-198
11. Okeke CO, Quigley HA, Jampel HD, Ying GS, Plyler RJ, Jiang Y, Friedman DS. Interventions improve poor adherence with once daily glaucoma medications in electronically monitored patients. *Ophthalmology* 2009;116:2286-93.
12. Budenz DL. A clinician's guide to the assessment and management of nonadherence in glaucoma. *Ophthalmology* 2009;116:543-7.

# Evolution de la chirurgie de la cataracte, nouveautés et contexte économique\*

RAPPORTEURS : YANNICK NOCHEZ, PIERRE-JEAN PISELLA - Service d'Ophtalmologie du CHU Bretonneau, Tours

## Introduction : Les attentes patients, les évolutions technologiques et conséquences

Pr P.-J. Pisella - CHU Tours

Introduisant le symposium, le Pr P.J. Pisella a présenté l'évolution de la chirurgie de la cataracte avec les attentes des patients d'un côté, et les évolutions technologiques de l'autre. La conséquence directe du vieillissement de la population française dans un futur proche, en sachant que plus de 30 % de français auront plus de 65 ans en 2030, sera une augmentation du nombre annuel de cataractes opérées passant de 575 000 en 2008 à plus d'un million en 2025, associée à une réduction du nombre total d'ophtalmologistes de 5900 en 2008 à 4500 en 2015.

En parallèle, la chirurgie de la cataracte est en passe de devenir une véritable chirurgie réfractive avec la réduction de la taille des incisions passant de 6 mm en 1980 à 3,2 mm en 1990 puis à 2,0mm-1,8 mm en 2010 et probablement moins dans le futur. Parallèlement, l'évolution des techniques d'extraction (un laser femto-seconde a vu le jour aux Etats-Unis pour la découpe cristallinienne et la réalisation des incisions) et l'utilisation de plus en plus fréquente d'analyseurs

du front d'onde (aberromètres) et d'analyseurs de qualité de vision. Les conséquences directes de ces évolutions chirurgicales sont une avancée technologique nécessaire et concomitante dans le domaine des implants intra-oculaires.

Ils se sont en effet adaptés à la taille de plus en plus réduite des injections grâce à un matériau souple et des systèmes d'injection toujours plus innovants. L'implant du futur sera biocompatible totalement, parfaitement stable, corrigeant les aberrations de bas ordre (astigmatisme par une surface torique) et les aberrations de haut ordre (implant dépourvu d'aberrations ou capables de corriger les plus néfastes), capables de restaurer l'amplitude d'accommodation apportant une bonne vision de loin, intermédiaire et de près, filtrant les rayonnements lumineux indésirables et prévenant l'opacification capsulaire postérieure.

Les challenges à relever pour la chirurgie de la cataracte sont donc nombreux : le praticien devra s'adapter aux évolutions technologiques, le niveau d'exigence du patient s'élèvera, le temps de consultation pourra s'allonger et les coûts d'accès à la technologie devront être étudiés tant du côté du chirurgien que du côté du patient qui pourra choisir un implant de plus en plus personnalisé et adapté à son anatomie oculaire.

HOYA est engagé dans le développement d'implants modernes répondant à cette évolution technologique.



iMics1 Monobloc NY60

## Innovation et tendances chirurgicales : nouvel implant HOYA : iMics1 Monobloc NY60

D'après la communication

du Dr P. Rozot - Marseille

Le Dr P. Rozot a présenté son expérience personnelle d'implantation de 30 implants HOYA, iMics1 Monobloc en Acrylique Hydrophobe jaune pour micro-incision 2,0mm chez 27 patients entre décembre 2009 et mars 2010.

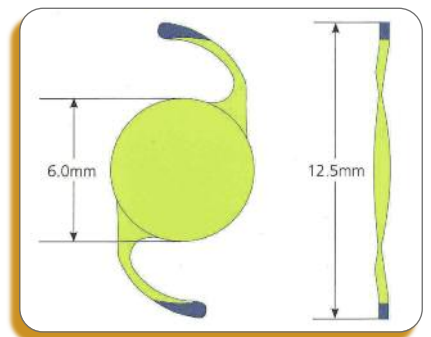


Figure 1 : Schéma de l'implant asphérique monobloc HOYA AF1 iMics1 NY-60.

\* Symposium HOYA Surgical Optics - SFO mai 2010

Dix femmes pour 17 hommes, d'âge moyen de 79 ans ont bénéficié de ce nouvel implant acrylique hydrophobe. Le diamètre total est de 12,5 mm pour une optique de 6 mm avec des anses en C, angulées de 5° et des extrémités en PMMA bleu apportant à cet implant une meilleure visibilité durant l'implantation, une très bonne stabilité dans le sac capsulaire, et limitant une éventuelle adhésivité entre l'optique et ses anses (Figure 1).

Il dispose également d'un filtre UV et d'un filtre de lumière bleue. Son optique est asphérique (ABC design) permettant de compenser de - 0,18 µm l'asphéricité cornéenne. Enfin, la qualité de ses bords carrés permet d'obtenir un aspect post-opératoire tardif dépourvu d'opacification capsulaire postérieure. Une étude prospective multicentrique menée dans 6 centres de chirurgie du segment antérieur a démontré l'élargissement très faible (de moins de 0,1 mm) de la taille de l'incision initialement de 2,2mm, quelque soit la puissance de l'implant. Aucune complication per-opératoire n'était à déplorer dans sa série personnelle, avec une excellente stabilité. Le recul étant de 3 mois, la fréquence de l'opacification capsulaire postérieure reste à évaluer. **iMics1 constitue donc une plateforme fiable et aboutie** parmi les gammes d'implants acrylique hydrophobe en micro-incision, en attendant la version préchargée.

### Simplifiez votre chirurgie de la cataracte au travers d'une incision ≤ 2,0mm : nouveauté HOYA : iMics1 NY60

D'après la présentation  
du Dr A. Abenhaim - Paris

Le Dr A. Abenhaim, a l'appui d'un support vidéo, a confirmé la facilité d'implantation de ce nouvel implant monobloc en Acrylique Hydrophobe à filtre de lumière bleue iMics1 NY60 au



**Figure 2 :** Utilisation de l'injecteur HOYA ISH004 pour l'implantation de l'implant HOYA NY-60. Après injection de visco-élastique dans la cartouche, le pliage de l'implant est facilité grâce à son étui. Insertion de l'implant dans la cartouche placée dans son support afin de replier l'anse distale. La cartouche se détache de son support et se place dans l'injecteur ISH004.

travers d'une micro-incision de 2,00 mm (Figure 2). Le seuil de neutralité de l'astigmatisme est donc respecté permettant l'utilisation future prochaine d'un implant asphérique torique sur le même modèle.

Les extrémités des anses sont en PMMA bleu pour une meilleure visibilité lors de l'injection et pour limiter une éventuelle adhésivité avec l'optique.. L'implant est plié avec son système auto-bloquant avant d'être inséré dans sa cartouche d'injection. Cette cartouche est placée dans un support dont la butée permet à la première anse de se replier avant insertion dans un injecteur restérilisable à piston.

### Théories et Résultats cliniques : Zero-PCO en MICS avec l'implant 3 pièces de Micro incision HOYA iMics Y60H

D'après la présentation  
du Pr R. Menapace - Vienne -Autriche

Le Pr R. Menapace a expliqué comment négocier une réduction de la fréquence des opacifications capsulaires postérieures tout en conservant les bénéfices d'un implant acrylique hydrophobe de micro-incision au-travers d'une incision de 1,8mm d'incision principale, neutre sur le plan topographique et aberrométrique. Le point indispensable à cet objectif est la jonction optique-haptique. En effet, une jonction trop large sur un implant monobloc ouvre une voie d'accès à la croissance des cellules

épithéliales capsulaires.

L'implant 3 pièces HOYA iMics Y-60H de micro-incision permet d'obtenir une symphise capsulaire postérieure et de retarder ainsi la capsulotomie au laser Yag. Par ailleurs, son bord optique postérieur est le plus carré disponible sur le marché, sa surface optique bénéficie d'un excellent polissage et la micro-cartouche HOYA permet une implantation au travers d'une incision de 1,8 mm. Pr Menapace note ainsi de très bons résultats anatomiques à un an, avec le taux le plus faible d'opacifications capsulaires <sup>(1)</sup>.



iMics Y60H

Cependant, comme tous les implants acryliques, l'opacification capsulaire finit par arriver par l'apparition d'une brèche dans la barrière implant-capsule. Il propose ainsi une revue d'une série de 1000 cas consécutifs dans lesquels l'implantation de l'iMics Y60H 3 pièces dans le sac capsulaire est accompagnée d'un rhexis postérieur <sup>(2)</sup>. Il a ainsi réduit à zéro son taux d'opacifications capsulaires postérieures.



## Qu'attendre de plus des implants asphériques : étude avec l'HOYA iSert™ ?

*D'après la communication*

*du Dr D. Monnet - GH Cochin Paris*

Le Dr D. Monnet a rappelé l'intérêt des implants asphériques dans la chirurgie de la cataracte. En effet, une méta-analyse récente a démontré l'intérêt en terme de qualité de vision des implants asphériques<sup>(3)</sup> et la possibilité de sélectionner l'asphéricité de l'implant en fonction de l'asphéricité cornéenne préopératoire pour optimiser les performances visuelles<sup>(4)</sup>. Il a présenté son analyse des résultats fonctionnels en terme d'acuité visuelle, d'aberrations optiques totales, cornéennes et internes en préopératoire et après mise en place d'un implant asphérique négatif HOYA : PY-60AD.

L'étude a porté sur 27 yeux (16 femmes et 11 hommes) avec une puissance moyenne d'implant de 20,5 dioptries. L'aberration sphérique cornéenne moyenne préopératoire et postopératoire était inchangée (respectivement de 0,125  $\mu\text{m}$  et de 0,121  $\mu\text{m}$ ). L'aberration sphérique oculaire totale après l'implantation de l'implant d'asphéricité négative PY-60AD était de -0,006  $\mu\text{m}$ . La compensation d'asphéricité de -0,18  $\mu\text{m}$  par cet implant le rend compatible pour une grande majorité des yeux dont l'aberration sphérique moyenne cornéenne préopératoire est positive, d'une valeur comprise entre 0,15 et 0,30  $\mu\text{m}$ . Sa stabilité et son centrage le rend sûr et permet l'obtention de très bonnes performances visuelles. Dans sa série personnelle, le Dr Monnet a constaté

un seul décentrement dû à un défaut d'étanchéité de l'incision et le patient a conservé une acuité visuelle de loin à 10/10<sup>ème</sup>.

## Contexte économique et choix de prescription : la liberté encadrée des chirurgiens

*D'après la communication*

*de Me Isabelle Lucas-Baloup, Avocate au Barreau de Paris*

Me I. Lucas-Baloup a rappelé que la loi et le code de déontologie assurent au médecin prescripteur une liberté de choix des implants, que le statut contractuel de l'ophtalmologiste ne doit pas restreindre.

En effet, la liberté de prescription du médecin est un principe fondamental prévu par de nombreux textes légaux (articles L. 5123-7 et L. 1110-5 du code de santé publique) et réglementaires (article R. 4127-40 du code de santé publique). L'article R. 4127-8 CSP précise que « dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. »

Ainsi, il est interdit aux prestataires de services et distributeurs de matériel « Toute pratique qui risquerait de compromettre l'indépendance de l'équipe médicale en charge de la personne malade ou handicapée vis-à-vis de sa liberté de prescription » (article D.5232-

5 CSP). Le chirurgien dispose donc d'une véritable liberté de choix des implants intraoculaires, qui doit s'exercer en respectant l'article L.162-2-1 du CSS : « les médecins sont tenus, dans tous les actes et prescriptions, d'observer, dans le cadre de la législation et de la réglementation en vigueur, la plus stricte économie compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins ». Ainsi, même si le pharmacien gérant de la pharmacie à usage intérieur peut avoir l'obligation de refuser l'approvisionnement en dispositifs médicaux en dehors de la liste positive en vigueur de l'établissement, il n'en demeure pas moins que le médecin conserve sa liberté de prescription, auquel il doit être vigilant au moment de la signature de son contrat d'exercice.

L'article R.4127-92 du code de santé publique précise même qu'« un médecin ne peut accepter dans le contrat qui le lie à l'établissement de santé où il est appelé à exercer figure une clause qui, en faisant dépendre sa rémunération ou la durée de son engagement de critères liés à la rentabilité de l'établissement, aurait pour conséquence de porter atteinte à l'indépendance de ses décisions ou à la qualité de ses soins. »

Pour conclure, la liberté de choix des implants relève de la liberté de prescription et de l'indépendance du chirurgien, dont le respect est garanti par le code de santé publique. L'ophtalmologiste doit donc être vigilant à ne pas y renoncer dans son contrat d'exercice ou son statut.

CSP = Code Santé Publique

CSS = Code Sécurité Sociale ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Menapace R. Prevention of posterior capsule opacification. In Koch DD, Kohnen T. Essentials in Cataract and Refractive Surgery. Springer 2004.
- 2- Menapace R. Posterior capsulorhexis with optic buttonholing : an alternative to in-the-bag fixation of sharp-edged IOLs ? Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008.
- 3- Montes-Rico M, Ferrer-Blasco T, Cervino A. Analysis of the possible benefits of aspheric intraocular lenses : review of the literature. J Cataract Refract Surg 2009 ;35 :172-181.
- 4- Nochez Y, Favard A, Majzoub S, Pisella PJ. Measurement of corneal aberrations for customisation of intraocular lens asphericity : impact on quality of vision after micro-incision cataract surgery. Br J Ophthalmol 2010 ; 94 :440-444.

## Préserver la surface oculaire, un nouveau traitement de l'allergie en Algérie \*

**RAPPORTEUR : IVAN DE MONCHY** - Service d'Ophtalmologie du Pr Labetoulle, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Dans le cadre du congrès de la Société Française d'Ophtalmologie, le symposium franco-algérien organisé par les Laboratoires THEA et présidé par le Pr Hartani et le Pr Baudouin a permis de faire le point sur l'intérêt des collyres sans conservateur dans le but de préserver la surface oculaire, tout particulièrement dans le traitement de l'allergie oculaire.

### Les effets toxiques des conservateurs : preuves expérimentales

**Dr Aude Pauly, Institut de la Vision,  
Paris**

Les conservateurs permettent de garantir la stérilité et la stabilité des collyres. Ils favorisent également leur pénétration au niveau de la surface oculaire. Le chlorure de benzalkonium (BAK) est le principal conservateur utilisé en ophtalmologie, il s'agit d'un ammonium quaternaire dont l'effet toxique sur les cellules épithéliales et les cellules à mucus a été clairement démontré.

Les différentes études réalisées en laboratoire par les équipes du Pr Baudouin ont montré un effet toxique sur les cellules conjonctivales avec une augmentation du taux d'apoptose à faible concentration et une nécrose

cellulaire à haute concentration. Un modèle d'organoculture d'épithélium cornéen a été utilisé pour démontrer les effets toxiques du BAK sur cette structure. Des effets délétères apparaissent dès 24 heures d'utilisation et de façon proportionnelle à la concentration du BAK utilisé (la viabilité de l'épithélium cornéen était de 0 % à 24h pour une concentration de 0,1 % de BAK)<sup>(1)</sup>. De la même façon, ces études ont montré une altération des couches superficielles de l'épithélium cornéen pour une concentration de 0,01 % de BAK et une atteinte de l'ensemble des couches de l'épithélium à une concentration de 0,1 %.

Les différentes études expérimentales ont donc démontré l'effet cytotoxique des conservateurs et particulièrement du BAK par activation de l'apoptose cellulaire, des marqueurs inflammatoires de la surface oculaire et de la dégradation de la barrière épithéliale.

### Les effets des conservateurs sur la surface oculaire : aspects cliniques

**Dr Antoine Labbé, CH National  
d'Ophtalmologie des XV XX, Paris**

La surface oculaire doit être considérée comme une véritable unité fonctionnelle comprenant l'ensemble conjonctive-cornée, les paupières et le film lacrymal. Elle constitue la 1ère barrière de protection contre les agressions extérieures. La toxicité des conservateurs a été démontrée chez l'animal et chez l'homme dans des pathologies comme le glaucome, l'œil sec et l'allergie oculaire. Dans l'exemple du glaucome, les études comparatives entre patients utilisant des collyres non conservés et ceux utilisant des collyres conservés ont montré chez ces derniers une diminution du nombre de cellules à mucus et une augmentation des marqueurs inflammatoires (HLA-DR). Sur le plan clinique, la gêne fonctionnelle et les signes cliniques étaient significativement plus importants chez

\* Symposium Théa Franco-Algérien - SFO mai 2010

les patients utilisant des collyres conservés<sup>(2)</sup>. De la même façon, l'arrêt de ces conservateurs, mais aussi leur diminution permettaient une réduction significative des signes fonctionnels et cliniques. L'exemple du glaucome peut être repris pour les patients présentant un syndrome sec ou pour une allergie oculaire. Ces résultats viennent renforcer l'idée de la nécessité d'utiliser des collyres sans conservateurs afin de protéger au mieux l'unité fonctionnelle que représente la surface oculaire.

## Les conjonctivites allergiques de l'adulte (saisonnières, perannuelles et atopiques)

*Dr Serge Doan, Hôpital Bichat et Fondation A. de Rothschild, Paris*

Devant une suspicion de conjonctivite allergique, l'interrogatoire s'attachera à rechercher la notion de terrain atopique (antécédents de rhinite allergique notamment), à préciser le rythme de ces manifestations et leurs circonstances de déclenchement, l'existence d'un prurit, les résultats du bilan allergologique et les effets des traitements reçus. L'examen clinique s'attachera à rechercher la présence de papilles conjonctivales. Les 3 principaux types de conjonctivites allergiques de l'adulte sont : **les conjonctivites saisonnières, perannuelles et la kératoconjonctivite atopique.**

Les conjonctivites saisonnières sont les plus fréquentes. Elles sont associées à une rhinite allergique dans 95 % des cas et le principal pneumallergène est le pollen. Elles sont le plus souvent bilatérales et symétriques, responsables d'un prurit marqué, de larmoiement, de rougeur oculaire. À l'examen clinique, on note la présence de papilles, d'une hyperhémie conjonctivale, voire d'un chemosis. Les allergènes responsables varient en fonction de la période et du

lieu d'exposition. Le bilan allergologique comportera la réalisation de prick-tests (leur positivité traduit une sensibilisation mais n'affirme pas l'allergie oculaire) et le dosage des IgE sériques spécifiques. Le traitement des conjonctivites saisonnières repose sur l'éviction de l'allergène et des conservateurs, la réalisation de lavages oculaires, l'utilisation d'anti-H1 topiques (des anti-H1 per os pouvant être utilisés en plus en cas de rhinite associée) ou d'antidégrenulants mastocytaires et une désensibilisation spécifique éventuelle. On évitera l'utilisation des corticoïdes topiques dans ce type de conjonctivite.

La conjonctivite perannuelle est une conjonctivite chronique dont les signes fonctionnels (prurit) et cliniques (papilles) sont habituellement moins marqués. Les principaux allergènes dans ce contexte sont les acariens (recrudescence automne-printemps, humidité, signes prédominants au réveil), les moisissures, les poils d'animaux et les blattes. Le diagnostic va être porté par la réalisation de tests de provocation conjonctivaux (après bilan allergologique et mise en évidence de l'allergène) utilisant des extraits antigéniques à des concentrations différentes, le test est dit positif lorsque le prurit apparaît. Le traitement est basé sur l'utilisation de larmes artificielles, d'antidégrenulants mastocytaires et l'éviction des conservateurs dans tous les cas.

La kératoconjonctivite atopique (KCA) est une pathologie de l'adulte, à prédominance masculine, se manifestant par une blépharoconjonctivite chronique évoluant par poussées et responsable sur le plan fonctionnel d'un prurit modéré, d'une photophobie et de brûlures oculaires. Les principaux signes cliniques retrouvés sont un eczéma des paupières (induration, érythème, squames des paupières), une madarose, une conjonctivite papillaire parfois sévère (pouvant aller jusqu'à la fibrose conjonctivale). Une atteinte cornéenne sévère est associée dans plus de 75 % des cas à type de kératite

ponctuée superficielle, d'ulcères récidivants centraux ou périphériques, d'insuffisance limbique avec augmentation du risque de surinfection bactérienne ou à HSV. Les principales complications des KCA sont le kératocône, la cataracte (souvent potentialisée par l'utilisation de corticoïdes topiques) et le glaucome. Le traitement est basé sur l'éviction des allergènes, la prise en charge de l'eczéma des paupières par l'utilisation de crèmes hydratantes et les antidégrenulants mastocytaires. Au cours des poussées on peut avoir recours aux corticoïdes topiques (en cures courtes, à posologie rapidement décroissante) et aux dermocorticoïdes sur les paupières. Afin de limiter l'utilisation des corticoïdes locaux, on peut avoir recours à la ciclosporine topique (de 0,5 % à 2 %) avec cependant une tolérance moyenne. Parmi les autres immunosuppresseurs utilisables, on note le tacrolimus utilisé dans le traitement des eczémas rebelles ; les formes les plus sévères pouvant justifier de l'utilisation d'immunosuppresseurs par voie générale comme la ciclosporine A, le tacrolimus ou encore le mycophénolate mofétil.

## Les kératoconjonctivites vernales en Algérie : clinique et thérapeutique

*Pr Dehbia Hartani, CHU Mustapha, Alger*

La kératoconjonctivite vernale (KCV) est une pathologie de l'enfant et de l'adulte jeune (entre 6 et 20 ans), présentant un terrain atopique avec une recrudescence au printemps et en été (mais pouvant être perannuelle en Algérie). Sur le plan clinique, l'atteinte est bilatérale et asymétrique, le prurit souvent intense et associé à une photophobie parfois majeure. On distingue 3 formes différentes : les **formes palpébrales** (avec présence de



D. Hartani

KCV forme palpébrale majeure



D. Hartani

KCV forme limbique - Photos : D. Hartani

papilles géantes), **limbiques** (bourrelets limbiques inflammatoires à prédominance supérieure, nodules de Trantas) et **mixtes**. L'atteinte cornéenne associée fait la sévérité de cette maladie et peut se manifester par la présence d'une kératite ponctuée superficielle de siège le plus souvent supérieur pouvant évoluer vers l'ulcère voire la plaque vernale. Le traitement repose alors sur le port de lunettes anti-UV, les lavages oculaires, la prescription de larmes artificielles sans conservateurs, d'antidégrenulants mastocytaires seuls ou associés aux anti-H1. La prescription de corticoïdes topiques sera réservée aux formes en poussées, à fortes doses (6 à 8 gouttes/jour) sur une courte période (7 à 10 jours). Dans certains cas, afin de permettre l'épargne cortisonique, on pourra avoir recours à la prescription de ciclosporine topique. Sur le plan chirurgical, un grattage de la plaque vernale (en association avec une

corticothérapie locale à forte dose) pourra être pratiqué. Dans les formes graves gigantomébiomies la greffe de membrane amniotique a été suivie d'un bon résultat avec régression de la symptomatologie fonctionnelle.

## Les kérato-conjonctivites vernales en Algérie : aspects cliniques particuliers

Dr Sihem Lazreg, Blida

Pour finir ce symposium, le Dr Lazreg nous a exposé plusieurs cas cliniques illustrant les précédentes présentations. Le 1<sup>er</sup> cas clinique concernait la jeune Hiba, 5 ans, adressée pour une tuméfaction limbique d'apparition récente. L'examen clinique et les prick-test réalisés ont permis de poser le diagnostic de kératoconjonctivite vernale (KCV) avec une évolution favorable sous traitement médical bien conduit : port de lunettes anti-UV, une goutte de dexaméthasone topique 8 fois par jour associée à un antidégrenulant mastocyttaire sans conservateur (une goutte, 3 fois par jour).

Le 2<sup>ème</sup> cas clinique concernait le jeune Yacine, 8 ans, adressé pour un ulcère cornéen. L'examen clinique a permis de poser le diagnostic d'ulcère cornéen dans le cadre d'une KCV. Un traitement à base de corticoïdes topiques dexaméthasone 8 fois par jour, lavages oculaires et antidégrenulant mastocyttaire sans conservateur a permis la guérison de cet ulcère. Un an plus tard, l'enfant a présenté une récurrence sous forme de plaque vernale ayant nécessité un traitement par corticoïdes topiques et antidégrenulant mastocyttaire sans conservateur associés à un grattage chirurgical de la plaque vernale. Ce traitement a permis l'amélioration clinique de l'enfant.

Le dernier cas clinique présenté était celui d'Aboubakr, 10 ans, adressé pour un abcès cornéen droit. L'examen



1<sup>er</sup> cas clinique : avant traitement



1<sup>er</sup> cas clinique : après traitement  
Photos : S. Lazreg

clinique a révélé la présence d'ulcères cornéens bilatéraux associés à la présence de papilles tarsales géantes faisant porter le diagnostic de KCV. En plus du traitement habituel (lavage oculaire, antidégrenulant mastocyttaire sans conservateur et corticoïdes topiques), l'enfant a bénéficié d'une immunothérapie spécifique permettant une amélioration significative à J30.

Du fait de la toxicité des conservateurs type BAK sur l'épithélium, les collyres sans conservateurs sont à privilégier dans les affections oculaires de longue durée notamment le glaucome, l'œil sec et l'allergie.

Les antidégrenulants mastocytaires sans conservateur améliorent la prise en charge de l'allergie oculaire dans ses différentes formes cliniques. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- (1) Pauly A et al, Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009
- (2) Pisella PJ et al. Br J Ophthalmol 2002

# Glaucome : un meilleur contrôle de la progression\*

RAPPORTEURS : A. QUÉANT, E. BRASNU, A. LABBÉ - Service du Pr Christophe Baudouin, CHNO des Quinze-Vingts, Paris

## La progression de l'atteinte structurale

Pr Jean-Philippe Nordmann,  
CHNO des XV-XX Paris

L'atteinte structurale du glaucome est plus précoce que l'atteinte fonctionnelle. Aujourd'hui de nombreux outils s'ajoutent à l'analyse du fond d'œil pour nous aider à surveiller cette progression: le GDx, l'HRT et les OCT *Time Domain* et *Spectral Domain*.

**Le GDx (polarimétrie à balayage laser)** est un examen rapide, ne nécessitant pas de dilatation. Il offre une analyse de l'épaisseur des fibres optiques péri papillaires avec une courbe du profil TSNI (Temporal, Supérieur, Nasal, Inférieur) ainsi qu'un indice de probabilité d'anomalie structurale (NFI). Des logiciels tels que le «*Glaucoma Progression Analysis*» (GPA) permettent un suivi de la progression sur les différents paramètres analysés. Ces logiciels sont néanmoins limités, comme pour tous les analyseurs de la structure, par la variabilité d'un examen à l'autre.

**L'HRT (Heidelberg Retina Tomograph)** est une tomographie confocale à balayage laser, qui permet une analyse précise des paramètres stéréométriques de la papille. L'épaisseur des fibres nerveuses est également estimée par rapport à un plan de référence. La détection de la progression est basée

sur une analyse statistique de la probabilité de changement des paramètres analysés lors de plusieurs examens successifs.

**L'OCT (Tomographie en Cohérence Optique)** est aussi très performant quant à l'analyse de la couche des fibres nerveuses rétinienne (RNFL). Les logiciels d'étude de la progression comme le GPA permettent de comparer les examens successifs par la superposition des courbes TSNI, l'analyse de régression linéaire évaluant la perte en fibres, et proposent une courbe figurant leur épaisseur moyenne.

Affirmer la progression apparaît donc facilité par ces nouvelles imageries, mais une évaluation linéaire avec une analyse des probabilités de changement est nécessaire. Les logiciels de progression doivent encore être validés. A ce jour, les photographies du fond d'œil et les données non quantitatives qu'elles fournissent (pâleur papillaire, hémorragie, atrophie péri papillaire) ne sont remplacées par aucune imagerie. Ces tests trouvent leur place dans la stratégie diagnostique à adopter devant une hypertension oculaire isolée et parfois dans le glaucome débutant comme test de détection précoce de l'atteinte structurale. Ils doivent toujours être associés à un champ visuel (FDT Matrix, Bleu Jaune ou périmétrie en blanc).

Pour conclure, ces nouvelles technologies ne doivent pas être considérées isolément, et ne doivent pas guider à elles seules des modifications thérapeutiques radicales.

## La progression de l'atteinte fonctionnelle

Pr Alain Bron - CHU Dijon

La progression du glaucome se définit par une dégradation de la sensibilité rétinienne reproductible, et imputable au glaucome. Plus la fonction visuelle est altérée, plus l'outil de surveillance de cette progression, le champ visuel, est soumis à une grande variabilité.

**L'étude OHTS** a montré l'importance de la répétition des champs visuels<sup>(1)</sup>: après l'analyse de plus de 33000 champs visuels, près de 86% des anomalies initiales n'étaient pas confirmées par le second examen. Une anomalie était confirmée après trois examens consécutifs et reproductibles. Pour appuyer son intuition et son jugement clinique, deux types d'analyse peuvent être utilisés pour évaluer la progression de l'atteinte fonctionnelle: les analyses de tendances et les analyses d'événement fournis par l'étude des champs visuels.

**Les analyses de tendances ou « trend »** (MD pour *Mean Deviation*, VFI pour Index de Fonction Visuelle en périmétrie Humphrey) donnent à partir d'un grand nombre de champs visuels et grâce à un logiciel de progression un repère parlant, intuitif: le taux de changement ou taux de progression.

**Les analyses d'événement ou « event »**, sensibles et précoces, comparent quant à elles l'examen de suivi à une valeur de base de référence.

Une concordance entre l'aspect du champ visuel et les courbes de tendance

\* Symposium Allergan - SFO 9 Mai 2010



peut conforter le clinicien dans son intuition. Dans le cas contraire, à lui de faire la part des choses et d'apporter une analyse plus subtile.

Pour réduire la variabilité des résultats campimétriques, plusieurs paramètres sont améliorables: le climat de confiance créé avec le patient pendant son examen et son suivi, la qualité du champ visuel de départ, l'importance de la comparaison des examens aux champs visuels initiaux, la répétition de ces examens et leur vérification. Enfin, dans tous les cas la confrontation à l'atteinte structurelle s'avère indispensable.

## En pratique : le logiciel « Progress »

Pr Jean-Francois Rouland, CHU Lille

L'étude EMGT<sup>(2)</sup> a montré que le taux de progression de l'atteinte du champ visuel était extrêmement variable d'un patient à un autre. Pour mettre en évidence cette progression, un nombre suffisant de champs visuels est nécessaire : Chauhan *et al.*<sup>(3)</sup> ont ainsi montré que 3 champs visuels par an

pendant 2 ans étaient nécessaires pour détecter une variation du MD (*Mean Deviation*) de 2 dB.

Le logiciel **Progress**, coordonné par les experts nationaux du Glaucome, en collaboration avec le laboratoire Allergan®, a été développé à partir des dernières recommandations de l'EGS et des résultats de l'étude de Chauhan *et al.* Il s'agit d'un logiciel d'analyse de la progression basé sur le MD, indice largement validé dans la littérature. Il est simple et rapide d'utilisation, compatible avec des équipements de type PC ou Mac et avec les appareils type Humphrey, Octopus ou Metrovision.

La fiabilité des champs visuels doit bien sûr être vérifiée au préalable. Il faut par ailleurs que la même stratégie et le même appareil aient été utilisés au cours du suivi, avec la possibilité d'entrer les données du dernier examen et des examens antérieurs.

Le premier écran est celui de la fiche du patient. Ses nom, prénom, date de naissance et âge apparaissent en haut de l'écran ainsi que la date de l'analyse. L'œil analysé est ensuite défini (œil droit ou gauche) avec la date du champ visuel, la valeur du MD de ce champ visuel, ainsi que le traitement en cours

du patient. Il est également possible d'ajouter des notes éventuelles (valeur de PIO, cataracte, chirurgie...). Sur le premier écran, chaque mesure apparaît en dessous dans l'historique de l'œil droit ou de l'œil gauche suivant l'œil étudié. Il est ensuite possible de visualiser le taux de progression ou la courbe de tendance ou encore courbe d'évolution prévisionnelle (**Figure 1**). Le taux de progression correspond à la pente de la régression linéaire que le logiciel a tracée à partir des points entrés dans l'écran précédent. Cinq champs visuels sont nécessaires pour pouvoir calculer un taux progression. Le graphique est découpé en 3 parties, glaucome débutant, modéré ou sévère, un code couleur étant utilisé pour illustrer la sévérité de l'atteinte. En abscisse apparaît la durée du suivi et en ordonnée la valeur du MD. Sur la courbe d'évolution prévisionnelle, le taux de progression est projeté à plus 40 ans.

Le taux de progression peut être calculé à partir d'une modification thérapeutique, mais également à partir de l'ensemble des champs visuels réalisés. Il est ainsi possible de mettre en évidence un changement du taux de progression après une modification du traitement et ainsi déterminer si celui-ci a influencé ou non l'évolution du glaucome, ou encore si la PIO cible est atteinte. Tous les écrans du logiciel sont imprimables et enregistrables en format PDF.

## Anticiper et contrôler la progression nouvelles données cliniques (1) le nouveau Lumigan® 0,1

Pr Philippe Denis,  
Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Dans le glaucome, le choix thérapeutique est dicté en premier lieu par le niveau de baisse de la PIO, crucial dans la prévention de la progression (études

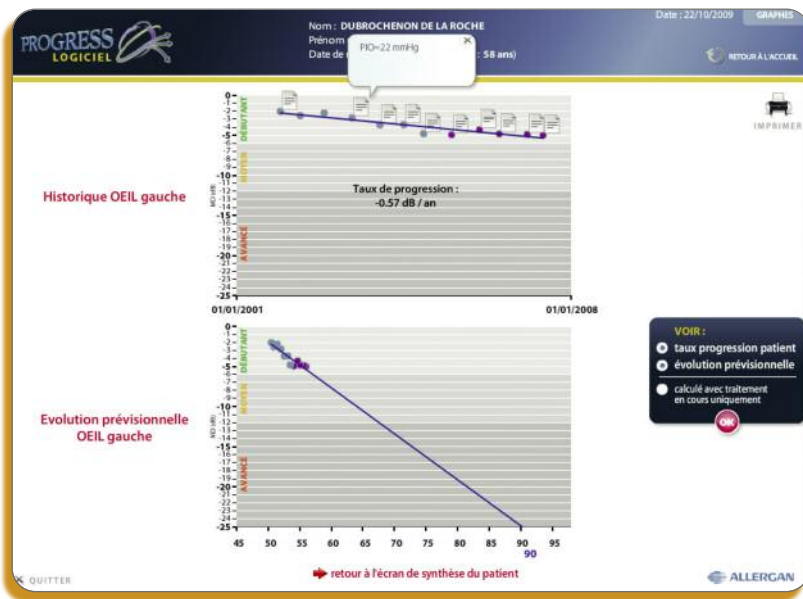


Figure 1 : Le logiciel Progress: Visualisation du taux de Progression en fonction du MD et de la courbe prévisionnelle

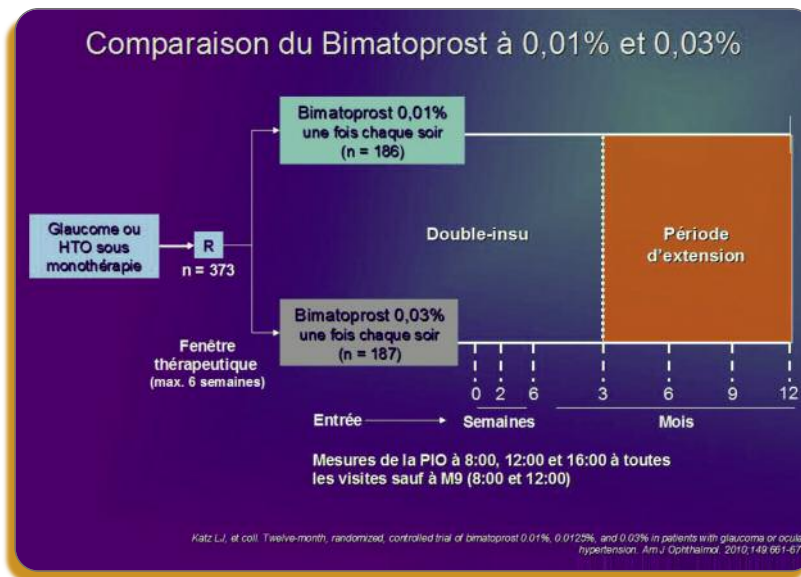


Figure 2 : Design de l'étude KATZ: Comparaison du Bimatoprost à 0,01% et 0,03%

EMGT<sup>(2)</sup>, CGS<sup>(4)</sup>, AGIS<sup>(5)</sup>) mais aussi par son coût, sa tolérance locale, l'observance et la sécurité d'emploi. La classe des analogues des prostaglandines est la plus efficace, avec un abaissement des niveaux de PIO (pics et creux) de l'ordre de 30%<sup>(6)</sup>. Dans une méta-analyse comparant les différents analogues des prostaglandines, Aptel et al.<sup>(7)</sup> ont montré la supériorité en terme d'efficacité en terme de baisse de la PIO du bimatoprost 0,03%. Les effets secondaires locaux, en particulier l'hyperhémie conjonctivale, sont les premiers responsables des arrêts thérapeutiques. Cette hyperhémie conjonctivale liée au bimatoprost étant dose-dépendante, l'étude prospective randomisée de Katz et al.<sup>(9)</sup> a comparé l'efficacité du bimatoprost 0,01%

(0,1mg/ml) à celle du bimatoprost 0,03% (Figure 2). Grâce à l'augmentation de la concentration en chlorure de benzalkonium (de 0,005% à 0,02%) qui favorise la pénétration oculaire des substances hydrophiles, l'efficacité du bimatoprost 0,01% était équivalente à celle du bimatoprost 0,03%, tout au long de l'étude (12 mois). La concentration en chlorure de benzalkonium du bimatoprost 1,01% est donc la même aujourd'hui que celle du latanoprost. La réduction de la concentration en bimatoprost améliorerait la tolérance de façon significative avec une réduction des événements indésirables oculaires locaux (trois fois moins d'hyperhémie conjonctivale) et trois fois moins d'arrêts thérapeutiques liés à ces mêmes effets.

**Anticiper et contrôler la progression nouvelles données cliniques (2)**  
**efficacité du Ganfort® le matin versus Ganfort® le soir sur le contrôle nycthéméral de la PIO dans le glaucome pseudo-exfoliatif**

Dr eric sellem , lyon

Konstas et al.<sup>(10)</sup> ont réalisé une étude prospective randomisée, croisée en double insu pendant 30 semaines sur 60 patients présentant une pseudo-exfoliation capsulaire avec une pression intra-oculaire (PIO) initiale supérieure à 25 mm Hg. Après 6 semaines de traitement par bimatoprost 0,3mg/ml, les patients ont été divisés en deux groupes, un groupe recevant une goutte de Ganfort® (bimatoprost + Timolol) le matin, et l'autre groupe le soir pendant 12 semaines puis les deux groupes ont été inversés (cross-over) pendant 12 autres semaines. Le critère principal était celui de la PIO moyenne sur 24 heures obtenue 3 semaines après le début du traitement par Ganfort®. Dans cette étude, les deux administrations (matin ou soir) réduisaient la PIO sur 24 heures de manière significative par rapport au bimatoprost en monothérapie. Le Ganfort® administré le soir entraînait une réduction de la PIO supérieure au Ganfort® administré le matin (-10,2mmHg soit 35,3% versus -9,8mmHg soit 33,8%). ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Keltner JL, Johnson CA, Quigg JM, Cello KE, Kass MA, Gordon MO. Confirmation of Visual Field Abnormalities in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1187-1194.
- Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002 Oct;120(10):1268-79
- Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goñi FJ, Rossetti L, Bengtsson B, Viswanathan AC, Heijl A. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2008 Apr;92(4):569-73.
- Chauhan BC, Mikelberg FS, Balaszi AG, LeBlanc RP, Lesk MR, Trope GE; Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study: 2, risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2008 Aug;126(8):1030-6.
- No authors listed. AGIS The Advanced Glaucoma Intervention Study 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 130:429-40, 2000.
- van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2005 Jul;112(7):1177-85.
- Aptel F, Cucherat M, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Glaucoma*. 2008 Dec;17(8):667-73.
- Zimmerman TJ, Hahn SR, Gelb L, Tan H, Kim EE. The impact of ocular adverse effects in patients treated with topical prostaglandin analogs: changes in prescription patterns and patient persistence. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009 Apr;25(2):145-52.
- Katz LJ, Cohen JS, Batoosingh AL, Felix C, Shu V, Schiffman RM. Twelve-month, randomized, controlled trial of bimatoprost 0,01%, 0,0125%, and 0,03% in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2010 Apr;149(4):661-671.e1.
- Konstas AG, Holló G, Mikropoulos D, Tsiroli S, Haidich AB, Embeslidis T, Georgiadou I, Irkec M, Melamed S. Twenty-four-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2010 Feb;94(2):209-13. Epub 2009 Oct 12

## Vers une nouvelle approche de la surface oculaire \*

SERGE DOAN - Hôpital Bichat et Fondation A de Rothschild, Paris

### Une meilleure compréhension pour une meilleure prise en charge des syndromes secs oculaires.

**Christophe Baudouin**  
Service III, CHNO des XV XX, Paris

Les pathologies de la surface oculaire sont parmi les plus fréquentes mais également les plus complexes en ophtalmologie. Parmi les maladies de la surface oculaire, on compte bien sûr les syndromes secs, les allergies, mais aussi le glaucome.

Dans le Syndrome de l'œil sec ou Maladie de l'œil sec, de nouvelles classifications et de nouveaux concepts émergent. On sait maintenant que l'inflammation tient une place importante. L'hyperosmolarité joue également un rôle central. Enfin, la vision fait partie intégrante de la définition de l'œil sec.

La surface oculaire possède plusieurs remparts contre les agressions environnementales : les paupières par leur action mécanique et la synthèse de meibum, les glandes lacrymales qui produisent larmes et protéines anti-infectieuses, les cellules caliciformes conjonctivales qui synthétisent le mucus lacrymal, l'innervation sensitive cornéenne et conjonctivale, les médiateurs de l'inflammation ....

Toute agression environnementale va induire une réponse adaptative au niveau de ces barrières qui sont en fait redondantes. Une altération de plusieurs de ces remparts est nécessaire pour entraîner une réponse pathologique, sauf si la surface oculaire est déjà elle-même anormale. Il existe ainsi un effet de seuil, expliquant le basculement brutal vers la pathologie.

L'inflammation joue un rôle important dans la sécheresse oculaire, et représente une cible thérapeutique. Par exemple, une allergie oculaire aura comme conséquence une instabilité du film lacrymal, que l'on peut objectiver par une diminution du temps de rupture des larmes, ou encore directement par l'examen de la surface oculaire par un interféromètre à lumière froide qui permet d'objectiver l'épaisseur du film lipidique et la qualité des larmes. Une pathologie purement inflammatoire peut ainsi avoir un impact direct sur la qualité du film lacrymal.

Parmi les traitements de cette composante inflammatoire, on peut citer les corticoïdes locaux dont la prescription doit être courte et surveillée, les cyclines orales qui améliorent la qualité meibomienne mais qui ont également une action anti-inflammatoire propre, et la ciclosporine en collyre qui nous est très utile mais dont la disponibilité reste pour le moment limitée.

La classification classique distingue les sécheresses par hypoproduction (syndrome de Gougerot-Sjögren et autres maladies auto-immunes,

ménopause, médicaments anticholinergiques) des sécheresses avec instabilité lacrymale (allergies, rosacée et autres dysfonctionnements meibomiens, conservateurs, environnement, et lentilles de contact). Il faut ajouter toute agression aiguë comme une chirurgie de la cataracte ou de la myopie, une conjonctivite virale ou une toxicité iatrogène. Cette dernière catégorie induit des modifications de la surface oculaire qui expliquent des symptômes d'irritation oculaire chroniques et déclenchés par une chirurgie de la cataracte par exemple.

Le mécanisme qui sous tend ces pathologies est le résultat d'un double cercle vicieux. Tout d'abord, la première conséquence de la sécheresse, quel que soit son mécanisme, est l'hyperosmolarité lacrymale. Elle entraîne une souffrance cellulaire avec apoptose qui aboutit à une stimulation nerveuse, une inflammation, et une altération des mucocytes qui aggrave l'instabilité lacrymale. Par ailleurs, le dysfonctionnement meibomien est responsable d'une instabilité lacrymale mais fait aussi le lit d'une prolifération bactérienne qui va à son tour induire une inflammation et altérer la production de meibum. Toutes les pathologies citées plus haut, induisant une sécheresse ou une agression de la surface oculaire, comportent un point d'entrée dans ce cercle vicieux dont il est ensuite difficile de sortir lorsqu'il s'est autonomisé, alors que la cause a disparu.

Afin de rompre ce cercle vicieux, plusieurs aspects doivent être abordés :

- L'inflammation est un point clé et une cible privilégiée.
- Tout facteur iatrogène aggravant comme les conservateurs ou les antibiotiques doivent être évités.
- La compréhension des mécanismes intriqués permet de traiter chaque aspect pathologique dans une pathologie qui est souvent multifactorielle.
- Enfin, la relation avec le patient permet de gérer les angoisses parfois majeures que génère la maladie oculaire.

## Quels traitements en cas d'hyperosmolarité ?

Serge Doan

Hôpital Bichat et Fondation A de Rothschild, Paris.

L'osmolarité lacrymale est définie comme la concentration des larmes en agents osmotiques, qui ont comme propriété d'induire un gradient dit osmotique aboutissant au passage de l'eau du compartiment cellulaire vers les larmes. L'hyperosmolarité est un mécanisme central dans toute sécheresse oculaire, quel que soit son mécanisme. Tout traitement de l'œil sec peut avoir un impact sur l'osmolarité des larmes, mais certains agents semblent plus efficaces que d'autres. Nous détaillerons 2 stratégies :

- Diminuer l'osmolarité ;
- Protéger de l'hyperosmolarité.

### Diminuer l'osmolarité lacrymale

Toute larme artificielle va diluer le film lacrymal et diminuer ainsi son osmolarité. Cependant, l'effet varie en fonction de l'osmolarité et de la nature du traitement.

En effet, **des larmes de substitution hypo-osmolaires** (également qualifiées d'hypotoniques) **ont un effet plus important que des larmes isotoniques**. Aragona et col (Br J Ophthalmol 2002) ont ainsi montré que le Hyaluronate de Sodium hypotonique (à 150 mOsm/L) est plus efficace que la version isotonique (300 mOsm/L) pour réduire la coloration cornéoconjonctivale au rose Bengale chez des patients souffrant de syndrome de Gougerot-Sjögren.

La mesure de l'osmolarité lacrymale permet de comprendre l'effet des divers traitements de l'œil sec. Sa mesure est aujourd'hui rendue plus aisée par la mise sur le marché d'un appareil de mesure simple et efficace, le Tearlab®. Utilisant des cartouches jetables et un prélèvement de quelques nanolitres de larmes, il donne un résultat en quelques secondes.

Ainsi, l'effet d'une goutte de sérum physiologique a été comparé à celle d'une goutte de solution de Hyaluronate de Sodium (0,2%). On constate que l'osmolarité diminue 2 à 3 fois plus avec la seconde, et de façon plus prolongée (environ 3 heures).

L'effet après une plus longue période de traitement peut également être étudié. Après 21 jours de traitement, l'osmolarité lacrymale ne diminue pas sous sérum physiologique alors qu'elle diminue avec le Hyaluronate de Sodium (Figure 1).

### Protéger de l'hyperosmolarité lacrymale

La protection contre le stress hyperosmolaire est un nouveau concept thérapeutique qui se base sur l'utilisation de molécules osmoprotectrices. Des substances naturellement produites par les cellules de procaryotes et de mammifères ont été identifiées (anhydrobiose).

### Comparaison à 21 jours de l'effet du Hyaluronate de Sodium (0,2%) versus une solution saline

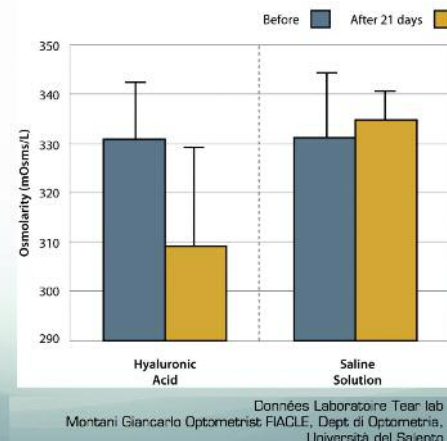


Figure 1 : Comparaison à 21 jours de l'effet du Hyaluronate de Sodium et du sérum physiologique sur l'osmolarité (données fournies par le laboratoire Tearlab®)

Plusieurs agents ont fait l'objet d'études dans des modèles de sécheresse *in vitro* ou *in vivo*.

Ce sont le tréhalose, la L-carnithine, l'érythritol, le glycérol et la bétaine. Par exemple, la L-carnithine et l'érythritol diminuent l'inflammation (mesurée par l'activation des kinases MAPK) liée au stress hyperosmolaire sur des cultures cellulaires *in vitro* (Corrales LM et al. Cornea 2008). De même, le tréhalose diminue la kératite, l'inflammation, la kératinisation et l'apoptose dans un modèle d'œil sec chez la souris (Chen W et al. Exp Eye Res. 2009).

**En conclusion**, l'osmolarité devient un paramètre incontournable dans le diagnostic de sécheresse oculaire. Elle est aujourd'hui accessible grâce à un nouvel appareil de mesure. Les implications thérapeutiques sont très prometteuses.

## Thérapie de l'œil sec, une voie unique ?

David Bellicaud

CHU Bretonneau, Tours

Le traitement de la sécheresse oculaire repose surtout sur la supplémentation lacrymale, mais de nombreux outils font aussi partie de l'arsenal thérapeutique : les moyens mécaniques d'épargne lacrymale, les sécrétagogues, les substituts biologiques des larmes, les anti-inflammatoires, et les moyens chirurgicaux.

Les substituts lacrymaux sont avant tout représentés par le sérum physiologique et les gels à base de carbomères, de méthylcellulose, de Hyaluronate de Sodium. Les conservateurs sont le plus souvent évités.

Le Hyaluronate de Sodium est particulièrement intéressant de par ses propriétés physicochimiques. Une étude récente a montré par exemple qu'il permettait une stabilisation de la qualité de vision (mesurée par le paramètre RMS en aberrométrie), témoin fonctionnel de l'amélioration de la stabilité lacrymale.

Les corticoïdes topiques sont utiles lors des poussées de kératoconjonctivite sèche, avec une amélioration du test Schirmer dans 80 % des cas. Le traitement doit être court en raison des effets secondaires potentiels.

La voie systémique, en particulier intraveineuse, peut être également utile dans les kératolyses centrales aseptiques.

L'occlusion des canalicules lacrymaux n'est conseillée qu'en cas de sécheresse par hypoproduction. A noter cependant la possibilité d'un échappement thérapeutique par rétro-contrôle négatif de la sécrétion lacrymale, et également l'accumulation de médiateurs toxiques au niveau de la surface oculaire.

Le sérum autologue, de par sa richesse en facteurs de croissance, est intéressant dans les syndromes secs sévères ou dans les ulcères épithéliaux chroniques. Il représente le seul 'collyre' nutritif pour la surface oculaire. Il n'est cependant disponible que dans peu de pharmacies hospitalières pour des raisons médicales. La stabilité est faible, et il existe un risque infectieux.

La ciclosporine en collyre est disponible à différentes concentrations. La forme à 0,05% (en pharmacie hospitalière ou via une ATU pour le Restasis®) est réservée aux kératoconjonctivites sèches. Les formes plus concentrées sont utilisées dans la rosacée oculaire sévère (0,1 – 0,5%), la kératoconjonctivite vernale et la prévention du rejet de greffe (2%), ainsi que les kératites herpétiques dysimmunitaires (1 – 2%).

Les hormones sexuelles, et en particulier les androgènes, sont impliquées dans la fonction de la glande lacrymale. Les modèles expérimentaux d'œil sec montrent qu'ils diminuent l'infiltration lymphocytaire de la glande lacrymale et augmentent le volume des larmes. Une forme topique est en cours d'étude chez l'homme.

Les sécrétagogues agonistes muscariniques comme la pilocarpine sont utilisés par voie orale avec une amélioration des symptômes dans 40 à 60% des cas, l'effet apparaissant après 6 semaines. Le coût en limite la prescription, ainsi que les effets secondaires et les contre-indications.

La micronutrition agit par l'effet anti-inflammatoire des acides gras poly-insaturés. Après 6 semaines de traitement, les patients porteurs d'une sécheresse oculaire primitive ou secondaire à une chirurgie réfractive (PKR) voient leurs signes et symptômes s'améliorer, avec également une diminution des marqueurs inflammatoires.

Les cyclines orales sont prescrites en cas de sécheresse oculaire avec dysfonctionnement meibomien, en cas d'échec des soins de paupières, par cures de 2 à 3 mois renouvelables.

La chirurgie basée sur l'utilisation de membrane amniotique est réservée aux formes sévères ou compliquées : forme algique réfractaire à la ciclosporine, ulcère préperforatif.

Au total, les indications thérapeutiques sont résumées dans la **figure 2**.

### Indications thérapeutiques

#### Niveau I:

- Modifications environnementales / Sup. nutritionnels
- Substituts lacrymaux
- Soins de paupières

#### Niveau II:

- Anti-inflammatoires (CTC, CsA)
- Tétracyclines (MGD)
- Sécrtagogues
- Lunettes chambre humide

#### Niveau III:

- Sérum autologue
- Lentilles de contact
- Occlusion canalicules

#### Niveau IV:

- Agents anti-inflammatoires par voie systémique
- Chirurgie

**Figure 2 :**  
Indications thérapeutiques dans la sécheresse oculaire



## En quoi la surface oculaire est-elle cruciale en chirurgie réfractive ?

**Béatrice Cochener**  
CHU Morvan, Brest

A l'heure de la quête de la perfection (super vision, traitements laser personnalisés, chirurgie de la cataracte par micro incision), une source d'insatisfaction non rare est liée à la surface oculaire.

L'altération de la surface oculaire (blépharite, allergie, sécheresse, kératite) est trop souvent sous-estimée, avec pourtant une co-morbidité importante (jusqu'à 50% des cataractes et 30% des LASIK).

Les pathologies de la surface nuisent à la chirurgie réfractive : une blépharite favorise les infections et l'inflammation de l'interface ; l'épithéliopathie fait le lit d'une sécheresse, de kératalgies récidivantes, d'un retard de cicatrisation, et en cas de LASIK, d'une invasion épithéliale et d'un syndrome de l'interface ; enfin l'allergie induit une inflammation, des irritations, une sécheresse et parfois une altération de la transparence cornéenne.

D'où l'importance de l'exploration de la surface oculaire en préopératoire : recherche de symptômes d'alerte comme les douleurs nocturnes, au mieux avec un questionnaire de qualité de vie ; l'examen recherche en particulier une dystrophie de la membrane basale cornéenne (Cogan, kératalgie récidivante), une inflammation conjonctivale, des néovaisseaux limniques, une blépharite, une rosacée du visage... Le test de Schirmer, le break up time, la coloration cornéenne par la fluorescéine et de la conjonctive bulbaire par le vert de lissamine permettent de dépister et grader un syndrome sec, mais aucun n'est totalement satisfaisant pour poser un diagnostic de sécheresse.

L'osmolarité lacrymale semble intéressante car elle est élevée en cas de

sécheresse quantitative ou par hyper évaporation, avec une valeur prédictive positive qui dépasse de loin les autres tests. L'appareil Tearlab® permet de mesurer simplement l'osmolarité par un appareil prélevant par capillarité une faible quantité de larmes (<50 nanolitres) grâce à une puce jetable. L'osmolarité a cependant une plus grande variabilité en cas de sécheresse modérée, alors qu'elle est stable chez les patients normaux, et qu'elle est constamment élevée en cas de sécheresse sévère.

### Quel est l'impact de la chirurgie sur la surface oculaire ?

La chirurgie de la cataracte peut entraîner des symptômes de sécheresse oculaire, sans signe clinique. Mais c'est surtout la chirurgie réfractive qui se complique fréquemment d'une sécheresse liée à la section des nerfs cornéens, d'autant plus que la surface est altérée, par exemple en cas d'intolérance aux lentilles de contact. Les facteurs de risque en sont la technique de Lasik (par rapport à la PKR), la profondeur d'ablation, le diabète, la présence d'une maladie inflammatoire locale ou systémique.

L'épithéliopathie neurotrophique est aussi une complication rare du Lasik, caractérisée par une kératite ponctuée superficielle évoluant pendant 6 à 12 mois. Elle serait favorisée par une charnière supérieure et moins fréquente avec le laser femtoseconde.

### Quelles mesures prendre en cas d'anomalie préexistante de la surface oculaire ?

La chirurgie n'est pas forcément contre indiquée, mais elle doit être adaptée (par exemple choix Lasik versus PKR) car elle conditionne le résultat et la qualité de vie post-opératoire.

La préparation de la surface oculaire en préopératoire peut comporter :

- des substituts lacrymaux, voire des bouchons lacrymaux
- l'hygiène des paupières, éventuellement associée à une cure de cyclines orales
- des corticoïdes topiques 1 à 2 semaines avant l'opération
- peut être une supplémentation nutritionnelle par oméga 3, Vitamines (B12, C, E), minéraux (Zinc)
- pour certains, la ciclosporine topique. Pendant la chirurgie, la cornée peut être protégée par un produit viscoélastique dispersif.

Lorsque la surface oculaire est pathologique, la réhabilitation peut être longue (plusieurs mois après Lasik). L'utilisation de collyres lubrifiants en traitement de fond prolongé est souvent nécessaire. La ciclosporine en collyre à 0,05% est très utilisée aux USA dans cette indication.

Nous avons mené une étude sur l'osmolarité lacrymale avant et après chirurgie réfractive sur 2 centres (CHU de Brest et Clinique de la Vision avec le Dr C Ganem). On remarque qu'en préopératoire, de nombreux patients ont une osmolarité élevée (40% dans la série de Brest). Après Lasik, on ne retrouve pas de modification de l'osmolarité, quel que soit le protocole de lubrification oculaire postopératoire (n=20). Après PKR (n=28), on n'observe pas d'hyperosmolarité postopératoire, mais la population ayant une hyperosmolarité pré opératoire a continué spontanément le traitement lubrifiant proposé après l'opération.

La mesure de l'osmolarité permet ainsi de définir les patients à risque en préopératoire, et de leur proposer un traitement adapté après l'opération.

Le coût de chaque examen et la variabilité des résultats limite cependant pour le moment l'utilisation systématique du Tearlab®. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## Adhésion au traitement : La Quête du GRAAL ? \*

RAPPORTEUR : OLIVIA ABITBOL - Fondation-Hôpital Saint Joseph, Institut du glaucome, Paris 14

### Alliance thérapeutique

Pr J.D Guelfi, CH Sainte Anne, Paris

L'alliance thérapeutique est la qualité de relation qui unit un patient au médecin. Celle-ci conditionne l'observance des traitements qui est toujours un problème majeur dans les pathologies chroniques, comme le diabète, l'hypertension artérielle, et le glaucome.

Le concept d'alliance thérapeutique a été introduit en psychiatrie par Bordin, on distingue trois dimensions de cette alliance : entente sur les objectifs thérapeutiques et les tâches à accomplir dans le traitement, établissement d'un lien de confiance entre le médecin et son patient.

Il existe des outils validés d'évaluation de cette alliance thérapeutique.

Ces questionnaires dont le plus connu est le questionnaire WAI (Working Alliance Inventory) en version longue ou courte, qui analyse les scores d'alliance selon 3 dimensions (objectifs, tâches et liens) auprès du médecin et de son patient.

La majorité des études sur l'alliance thérapeutique concernent la psychiatrie. Actuellement, une étude française a, pour la première fois, étendu ce concept à un autre domaine : l'ophtalmologie.

### Patients et médecins s'entendent-ils dans la prise en charge du glaucome ?

Pr J.P.H. Nordmann,  
CHNO des XV-XX, Paris

L'alliance thérapeutique a été évaluée chez des patients hypertones ou glaucomeux âgés de 40 ans ou plus, traités et suivis par le même médecin au moins 3 fois depuis au moins 1 an. Cette étude a impliqué 178 ophtalmologistes (64% activité libérale) qui ont inclus 748 patients pour constituer 491 « paires » de questionnaires médecins/patients complets et évaluables.

#### > Objectif principal

- Evaluer l'Alliance Thérapeutique observée entre les ophtalmologistes et leurs patients présentant un glaucome ou une HTO.

#### > Objectifs secondaires

- Etablir une corrélation entre les trois dimensions de l'Alliance Thérapeutique des ophtalmologistes et de leurs patients: objectifs du traitement, tâches thérapeutiques, lien de confiance.
- Comparer la perception de la délivrance d'information par le médecin et la réception de cette information par le patient.
- Comparer le degré d'observance noté par le médecin et l'observance rapportée par le patient.

Dans l'ensemble, cette étude retrouve un bon niveau d'alliance thérapeutique dans le glaucome. **En ce qui concerne le degré d'observance** : 95,1% des médecins considèrent leurs patients comme souvent observants. Du côté des patients, 46% déclarent ne jamais oublier leur traitement, 40% rarement, et 12% quelquefois (il faut souligner le fait que les patients remplissent ce questionnaire en sachant que leur médecin ne connaîtra pas leur réponse).

### Adhérence au traitement dans le glaucome

Pr J.P. Renard,  
Hôpital du Val de Grâce, Paris

Le glaucome étant une pathologie chronique et évolutive, il suppose un traitement au long cours avec des visites de suivi régulières. De ce fait, l'adhérence du patient au traitement reste un élément clé du succès thérapeutique.

Une faible adhérence au traitement du glaucome peut être responsable d'une perte de CV d'environ 10%. De plus, elle peut entraîner des escalades thérapeutiques inutiles : en effet, on peut penser qu'il s'agit d'un glaucome évolutif, malgré une PIO normale le jour de la consultation, et modifier le

traitement, alors qu'une meilleure observance du traitement pourrait suffire à stabiliser la maladie. Il y a alors plus d'effets indésirables, et un coût augmenté. Une évaluation systématique de l'adhérence au traitement, quelle que soit la PIO mesurée, limitera donc les erreurs d'appréciation de l'efficacité thérapeutique, et évitera des escalades thérapeutiques inutiles. L'adhérence au traitement est liée à la qualité de vie.

Les défauts d'adhérence sont fréquents. Ils concernent les oublis (50% des patients l'oublie plus d'une fois par mois), les abandons provisoires ou définitifs, les horaires et espacements incorrects, les mauvaises techniques d'administration, les instillations excessives, les automédications, et les visites de contrôle non respectées (20 à 27% des GAO). A l'interrogatoire, les patients reconnaissent 23 à 58% d'oubli (Figure 1), mais leur évaluation précise est très difficile. Une des méthodes d'évaluation est le MPR (Ratio de Possession des Médicaments) : il s'agit du nombre de doses délivrées par la pharmacie, divisé par le nombre de jours entre la prescription initiale et le renouvellement. Cependant, cette méthode est imparfaitement adaptée aux collyres. Selon ces études, pour 89% de patients déclarant une observance quotidienne, le MPR moyen ne serait que de 0,67 (et inférieur pour 50% des patients).

**Facteurs de non observance/persistance**  
Ils comprennent des facteurs :

- > socio-environnementaux : soutien familial, contraintes professionnelles
- > liés au traitement : effets secondaires, coûts, horaires...
- > individuels, liés au patient
  - émotionnels, croyances, socio-économiques
  - Capacités physiques
    - 13 à 20% dépendent d'une tierce personne
    - pathologies associées: 37% instillent 2 gouttes et plus
    - capacités visuelles
  - Niveau d'information insuffisant
    - manque de motivation
    - méconnaissance de l'affection et du bénéfice du traitement
  - Crainte des effets secondaires
  - Refus de l'affection (37% des HTO isolées sont perdues de vue)
  - Oublis, problèmes de mémorisation, lassitude...
- > et relationnels avec les soignants et le système: relation médecin-patient, couverture maladie.

Dans le glaucome, certaines études ont trouvé une meilleure persistance au traitement avec les prostaglandines qu'avec les bêtabloquants. En effet, 50% des patients arrêtent tout traitement dans les 6 premiers mois, et, d'après Nordstrom et al, ce risque d'arrêt ne serait que de 40% avec les prostaglandines (Nordstrom BL, et al. Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(4):598-606)  
D'autre part, il existe une meilleure adhérence thérapeutique en monothérapie. Il faut favoriser au maximum les faibles doses quotidiennes (analogues des prostaglandines et bêtabloquants en libération prolongée).

La relation médecin-patient est fondamentale pour l'observance et la persistante. Nous insistons sur la qualité de l'information délivrée, qui doit être simple, claire et spécifique. Elle doit être adaptée à chaque cas (anxiété...), régulièrement renouvelée, comprise et acceptée.

## Comment améliorer l'adhésion au traitement ?

Pr J.F. Rouland,  
Hôpital Claude Hurriez, Lille

L'observance thérapeutique est toujours surestimée, que ce soit par les médecins ou par les patients. L'information délivrée au patient est la base de toute relation médecin-malade, tout aussi importante que le traitement lui-même. Cette information doit être adaptée à chaque patient, et sans cesse renouvelée : une approche en 4 étapes peut être proposée pour l'améliorer ;

**1 >** Il est préférable de poser des questions dites « ouvertes » aux patients. Par exemple, au lieu de demander : « vous avez bien pris votre traitement ? », qui oblige souvent le patient à répondre « oui », plutôt dire « pouvez-vous me parler de votre traitement ? », ou, « m'expliquer comment vous prenez votre traitement ? ». Le patient est souvent surpris par cette approche inhabituelle.

**2 >** On tente ensuite de banaliser la mauvaise adhésion au traitement et de rassurer par un discours compréhensif. Dans un second temps, on essaie de quantifier la fréquence de l'oubli.

**3 >** La troisième étape consiste à réexpliquer la nécessité d'un traitement quotidien, les avantages et bénéfices du traitement, et la place du traitement dans la maladie.

### Causes déclarées du manque d'adhérence

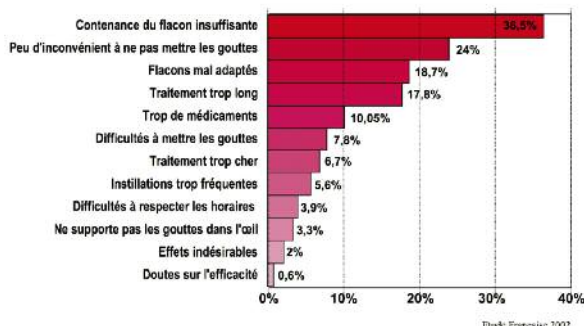


Figure 1

4 > Enfin on rassure le patient, sans le culpabiliser et en restant compréhensif. Le but est de faire en sorte que le patient, lui-même confirme sa mauvaise observance. Enfin, on donne les clés de l'amélioration :

- associer les traitements à des actes quotidiens (lavage des dents, repas du soir...)
- impliquer l'entourage ou proposer un dispositif pour faciliter l'instillation des gouttes
- faciliter la prise du traitement, par exemple en évitant les unidoses chez les patients ayant une faible autonomie manuelle.

La méthode « ask-tell-ask », ou « demander-expliquer-contrôler », consiste à :

- interroger les patients sur leurs connaissances concernant leur maladie, l'importance de leur traitement, les conséquences, selon eux d'une mauvaise adhésion au traitement...
- expliquer, à partir de l'étape précédente, les connaissances essentielles
- contrôler les points expliqués par de nouvelles questions.

Le premier obstacle à l'utilisation de cette méthode, sera bien sûr la réticence des médecins qui ne penseront pas avoir assez de temps. Cependant, la durée de l'évaluation en 4 étapes prend moins de 5 minutes. La persistance et l'adhésion améliorée au traitement permettront d'espacer les consultations et peut-être de faire moins d'examens complémentaires. Enfin, elle est appréciée des patients, qui reprochent souvent le manque d'informations.

## Comment rendre le patient actif dans la prise en charge de son glaucome ?

Pr A. Bron, Hôpital Général, Dijon

L'observance thérapeutique est un enjeu majeur dans le traitement du glaucome. Il existe un lien entre la cécité liée au glaucome et la mauvaise observance, or la cécité a un coût évaluable (un aveugle par glaucome coûte 15 000 euros/an). De plus, la mauvaise observance est responsable de 20% du gaspillage des médicaments.

Il est important, d'être prudent dans sa façon de parler aux patients au moment de l'annonce du diagnostic de glaucome. D'abord, rester positif, garder à l'esprit qu'il peut y avoir des faux positifs, bien différencier HTO et glaucome. Il faut rassurer le patient, simplifier le traitement, et rapprocher les visites, surtout au début, de façon à diffuser l'information de façon progressive et répétée, lui donner des moyens de s'informer, et renouveler les différentes informations. Il faut se mettre à la place du patient.

Eviter systématiquement les phrases comme :

- vous allez être aveugle
- je ne peux plus rien pour vous
- je vais guérir votre glaucome...

Enfin, il faut faire participer les patients, leur montrer leurs champs visuels, les analyses de tendance des analyseurs de fibres, leur donner leurs chiffres de PIO. Comme les diabétiques qui contrôlent eux même leur glycémie, cela

leur permet d'avoir un rôle moins passif dans leur traitement.

Le patient, de son côté, doit également faire un effort d'information pour s'éduquer sur sa pathologie. Certaines études rapportent que pour les patients, les éléments les plus importants pour leur suivi sont :

- court trajet entre leur domicile et le lieu où ils seront suivis
- voir un médecin, et non un optométriste
- accès à un parking
- pas trop de temps d'attente

Chez les spécialistes du glaucome, il a été mesuré que le médecin avait 70% du temps de parole, avec 94% de questions fermées. Le temps moyen de la consultation était de 12,2 minutes. Le patient a donc peu de temps pour s'exprimer.

L'existence d'associations peut avoir une certaine importance pour les patients dans ce contexte. En effet, ils peuvent y trouver à la fois des éléments éducatifs concernant leur pathologie et leur traitement, mais également un soutien auprès de bénévoles qui prennent leur temps pour écouter et renseigner.

Enfin, des programmes d'éducation thérapeutique avec des infirmières qui expliquent aux patients comment mettre leurs gouttes avec un langage simple peuvent également être mis en place. ■

Conflits d'intérêts : aucun

# INFINITI® OZil® IP Intelligence Phaco

RAPPORTÉ PAR PATRICE VO TAN - Paris

Une réunion organisée par les Laboratoires ALCON® s'est déroulée le 27 Mars 2010 à Paris dans les Salons de l'Aveyron.

Ce symposium avait pour objectif de faire le point sur la technologie OZil® IP (Intelligence Phaco) et l'évolution de la phacoémulsification dans le champ de la micro incision. Il était coordonné par le docteur Marc Weiser et a réuni de nombreux orateurs reconnus dans leur domaine d'activité.

## Micro incision coaxiale et énergie torsionnelle : état des lieux en 2010

DOCTEUR MARC WEISER

La micro incision permet de réduire l'astigmatisme chirurgicalement induit et l'inflammation post opératoire. D'après Masket<sup>(1)</sup>, le seuil de neutralité cylindrique est obtenu par des incisions n'excédant pas 2,2 mm.

De ce fait, la phacoémulsification par micro incision donne accès à une chirurgie précise, à la gestion de l'astigmatisme et à la pose d'implants multifocaux sur une plus large échelle.

Lors d'une phacoémulsification en micro coaxiale, il n'y a pas de modification de la technique et de la gestuelle chirurgicale, par rapport à une chirurgie biaxiale.

L'incision est habituellement respectée (manchon silicone), les paramètres d'infusion ne sont pas modifiés ; on n'observe pas habituellement de collapsus post-occlusion. Il n'est pas utile d'élargir l'incision pour implanter la plupart des implants.

L'utilisation des US longitudinaux entraîne une répulsion des masses cristalliniennes (effet marteau-piqueur sur le noyau). L'utilisation de l'énergie torsionnelle OZil® permet de faire disparaître les forces de répulsion. Le vide requis en per opératoire est inférieur à une procédure utilisant les US longitudinaux, permettant de diminuer l'infusion ; ainsi, on obtient plus d'efficacité de coupe à l'extrémité de la pointe avec la délivrance d'une énergie optimisée et réduite en mode continu.

Ainsi, la pratique de la phacoémulsification par incision micro coaxiale de 2,2 mm tend à devenir un standard en 2010, facilement accessible à tout chirurgien, avec une courbe d'apprentissage très aisée.

## Principes et intérêts de l'OZil® IP

DOCTEUR PHILIPPE CROZAFON

Lors de la phacoémulsification, il existe plusieurs modes d'utilisation des ultrasons (US) :

- En phase d'émulsification des quartiers, les US sont utilisés pour créer l'occlusion
- les sondes de 45° sont plus efficaces, ne se bouchent pas, et l'amplitude de déplacement latéral de la sonde (stroke) est plus grande si elle est courbée (sonde Kelman®).

Avec le système OZil® IP (Intelligence Phaco), le mouvement pendulaire de la sonde réduit la répulsion et augmente l'effet abrasif ; l'aspiration des

fragments se fait par émulsification sans occlusion complète grâce à l'IP. La non occlusion de la sonde maintient un bon courant des fluides dans la chambre antérieure.

Le système OZil® IP se déclenche uniquement en phase US (position pédale #3) selon un niveau de vide maximum pré réglé. Il délivre des salves d'US longitudinaux de 200 ms au maximum dont la puissance est égale à l'amplitude d'OZil®, libérant l'obstruction de la ligne d'aspiration.

## Gestion des complications par 1,8 mm

DOCTEUR MARC WEISER

En cas de rupture capsulaire précoce, la priorité est de sauver le noyau. Il n'y a pas de différence fondamentale en 1,8 par rapport à une incision de 2,2 mm :

- Soit conversion manuelle
  - Soit poursuite prudente phaco en 1,8.
- Dans ce cas, l'incision finale est rarement inférieure à 2,2 mm, car les dégâts de la capsule postérieure sont souvent majeurs. L'implantation dans le sac est rarement réalisable et on doit se tourner vers une implantation dans le sulcus, à fixation irienne ou une implantation de chambre antérieure à fixation angulaire.

En cas de rupture capsulaire tardive, la séquence est la même quelle que soit l'incision :

- Conversion de la déchirure de la capsule postérieure en rhéxis postérieur
- Vitrectomie à 2 voies



- Irrigation/Aspiration du cortex résiduel
- Implantation dans le sac ou le sulcus.

Il n'existe pas d'étude statistique permettant de comparer si le taux de complications est supérieur en 1,8 ou en 2,2 mm.

### ■ OZil® IP : Technique en Divide & Conquer et en Phaco Chop

DOCTEUR JEAN-CLAUDE CORNIC

L'utilisation du système Infiniti® OZil® avec IP permet la phacoémulsification en évitant à la sonde US de se boucher. Les paramètres peuvent être réglés en fonction des habitudes de chacun, ce qui autorise une chirurgie sécurisée en oubliant les réglages de la machine : on se concentre ainsi uniquement sur la chirurgie.

La technique de phacoémulsification par la technique de Divide & Conquer répond à quelques principes simples :

- lors de la sculpture des sillons, on ne doit pas se mettre en occlusion ; ainsi, en l'absence d'occlusion, il n'y a pas de montée de vide. Donc, on n'utilise que le système OZil® sans déclenchement d'IP.

- Lors de la phase d'aspiration des quartiers, on se met en occlusion sans obstruction : on travaille donc en OZil® avec possible déclenchement d'IP.

Lorsque l'on utilise la technique du chop, trois phases peuvent être individualisées :

- sculpture d'un court sillon central pour atteindre le centre du noyau : il n'y a pas de montée de vide, on travaille en OZil® sans déclenchement d'IP
- puis on réalise une fragmentation manuelle du noyau : on se met en occlusion pour obtenir une montée de vide afin d'immobiliser le noyau : on n'utilise pas d'OZil® IP
- enfin on émulsifie les différents quartiers : on se met en occlusion sans obstruction ; on travaille donc en OZil® avec possible déclenchement d'IP.

### ■ Place des embouts Kelman® 12°

DOCTEUR GUY MONTEFIORE

Pour optimiser l'efficacité torsionnelle, il est recommandé d'utiliser un embout Kelman® et non un embout droit : l'amplitude des mouvements est plus importante à l'extrémité de la sonde Kelman®. Le rendement est meilleur que l'effet US longitudinal simple (effet marteau piqueur). On observe aussi moins de mouvements de répulsion et la chaleur dégagée est réduite de 30%.

La comparaison des différentes performances des embouts fait ressortir que : la sonde 12° est moins efficace que la sonde 22°. Pour la sonde 12°, le déplacement est réduit à 77% par rapport à la sonde 22° : on a donc une perte d'efficacité de 23%. De plus, l'échauffement augmente de 23% à puissance égale.

L'utilisation d'un embout OZil® 12° offre une augmentation de confort modéré au prix d'une perte de 25% d'efficacité mais peut être utilisé lors de l'apprentissage de l'OZil® et dans la phase de transition d'un embout droit à un embout Kelman®, en cas de chambre antérieure étroite, sur des noyaux de grade 1 et 2.

### ■ Pack MIC 2,2 et sondes IA Intrepid® à usage unique

DOCTEUR MICHEL PEREZ

L'étape de l'Irrigation/Aspiration est une des phases critiques de la phacoémulsification car c'est à ce moment que se produisent 90 % des ruptures capsulaires postérieures. La facilité de cette étape est conditionnée par la position de l'incision, la taille du capsulorhexis et son centrage (facilitant l'aspiration des masses en regard de l'incision), la qualité de l'hydrodissection et la qualité de la mobilisation du noyau avant l'émulsification.

Différents embouts I/A sont disponibles : 0° ou droit, courbé à 45°, 90° ou 120°. Depuis peu des embouts à usage unique sont disponibles, moins traumatisants pour la capsule postérieure.

### ■ La sonde UltraVit® 23G

DOCTEUR ETIENNE HACHET

Actuellement, les vitréotomes classiques sont caractérisés par une fermeture active (phase de coupe) et une ouverture passive assurée par un système de ressort. La vitesse d'ouverture dépend de la réponse du ressort (chronaxie). Ainsi, plus la fréquence s'accroît, plus le temps d'ouverture diminue, et donc le débit par voie de conséquence, jusqu'à la vitesse critique correspondant à celle où le vitréotome n'a plus le temps de s'ouvrir : il ne coupe plus et n'aspire plus.

Pour pallier à cet inconvénient, on peut contrôler les phases de fermeture et d'ouverture.

La mise au point du vitréotome 23G a nécessité des modifications de la machine et du logiciel de l'Infiniti® permettant une commande pneumatique séparée de l'ouverture et de la fermeture.

L'infusion a également été adaptée pour permettre un débit important.

En comparaison avec la sonde 20G de l'Infiniti®, travaillant à 800 coups par minutes (cpm) :

- il n'y a pas d'élargissement de l'incision de service
- l'orifice est positionné plus prêt de l'extrémité
- la fréquence est variable avec un maximum de 2500 cpm.

### ■ Expérience des internes en micro incision 2,2 et 1,8 mm

DOCTEUR CATHERINE BOUREAU

Pour évaluer l'apprentissage de la phacoémulsification par micro incision 2,2 mm, deux groupes d'internes ont été constitués :

- **un groupe expérimenté** : internes ayant déjà pratiqué au moins 80 procédures avant de passer à 2,2 mm
- **un groupe débutant** : internes n'ayant fait que quelques procédures avant de passer à 2,2 mm.

L'apprentissage a été abordé de la manière suivante :

- incision structurée à 2,2 mm
- puis réalisation des différents temps de l'intervention en sens inverse : implantation en berge, I/A, sculpture des sillons et cracking, capsulorhexis par 2,2 mm.

Les difficultés dues à la réalisation du sillon ne sont pas liées à la micro incision, mais aux difficultés propres de la procédure, la réalisation du capsulorhexis représentant la principale difficulté.

La procédure par 1,8 mm n'a été abordée que par un seul interne expérimenté sur la plateforme Stellaris®, mais en constatant beaucoup moins d'aisance dans les gestes.

Entre ces deux groupes, il n'a pas été rencontré de problème majeur à utiliser la micro incision par 2,2 mm d'emblée même pour les débutants.

### ■ L'imagerie de la microincision

PROFESSEUR CHRISTOPHE BAUDOUIN

La réalisation d'une microincision permet-elle un traumatisme cornéen plus faible, grâce à une incision plus petite ou bien est-elle responsable d'un traumatisme cornéen local plus important ? Offre-t-elle une meilleure stabilité ?

Afin d'évaluer ces différentes hypothèses, plusieurs études ont été menées avec le Visante™ OCT avec évaluation de différentes incisions : microcoaxiale 2,2 mm, microcoaxiale 1,8 mm, coaxiale 1,8mm OZil® J1, coaxiale 1,8mm OZil® J1, bimanuelle 1,2mm.

Les résultats montrent :

- un aspect comparable à la chirurgie par une incision de 2,75 mm en OCT
- l'absence d'échauffement important par étude en thermographie infra rouge

- l'importance d'une construction tridimensionnelle de l'incision
- que la réalisation d'une incision un peu plus large est meilleure qu'une microincision gondolée et traumatisée.

### ■ Les facteurs influençant la déformabilité de l'incision

PROFESSEUR ANTOINE BRÉZIN

Les différents facteurs pouvant influencer la déformabilité de l'incision au cours de la phacoémulsification sont difficiles à individualiser.

On peut résumer les différents paramètres influençant la déformabilité de l'incision :

- facteur lié au patient : réfraction, pachymétrie cornéenne périphérique
- architecture de l'incision
- forme du couteau
- effet mécanique de la sonde de phacoémulsification
- effet thermique de la sonde de phacoémulsification
- injection en berge ou cartouche en chambre antérieure
- type d'implant (enroulement de l'optique lors de l'injection)
- utilisation ou non d'une hydrosuture.

### ■ Influences de la taille d'incision et du matériau implanté sur l'astigmatisme chirurgicalement induit

DOCTEUR PIERRE LEVY

Cette présentation a pour objet de comparer les modifications de l'astigmatisme cornéen entre une incision de 1,8 mm et 2,2 mm.

La technique chirurgicale est identique dans les deux groupes.

L'incision a été mesurée : après incision, après l'émulsification, après implantation.

L'astigmatisme a été mesuré en pré opératoire, à J1 et à 1 mois.

En terme de modification de l'astigmatisme cornéen, il y a très peu de différence entre une incision de 2,2 mm et 1,8 mm : cette différence est de 0,04 dioptries à 1 mois.

### ■ Expérience et évaluation du nouvel injecteur pré chargé ACRYCERT® C

DOCTEUR THIERRY AMZALLAG

L'utilisation d'un matériau hydrophile, grâce à la déformabilité du matériau, permet un préchargement plus aisé et une taille d'incision réduite. Il existe des implants en acrylique hydrophiles préchargés, mais les difficultés de stérilisation peuvent expliquer certains cas de toxicité post opératoire (risque de relargage de molécules toxiques).

Afin d'optimiser l'injection de l'implant AcrySof® IQ SN60WF, un système préchargé AcrySert® B a été mis au point avec évaluation de 250 procédures d'injection.

Il n'a été constaté aucun dommage de l'optique et des haptiques. Dans tous les cas, l'architecture et l'étanchéité des incisions ont été préservées.

Afin de réduire la taille d'incision, d'améliorer la facilité d'injection et d'accroître la reproductibilité, un nouvel injecteur pour implant préchargé a été développé : l'AcrySert® C, permettant de passer par une incision de 2,4 mm. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. S.Masket : non keratometric control of postoperative astigmatism J Am Intraocul Implant Soc, March 1985 (vol 11, issue 2, Page 134-7)

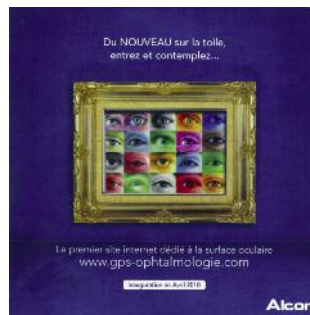
## Acquisition de Lagado Corporation par Menicon

Menicon et Lagado Corporation, établie au Colorado, Etats-Unis ont conclu une entente le 14 juin dernier, selon laquelle Lagado devenait une filiale en propriété exclusive de Menicon America Inc.

Lagado continuera d'exercer ses activités depuis ses installations actuelles comme fournisseur de matériaux de lentilles de contact pour des fabricants de lentilles souples ou rigides perméables sur mesure. Cette acquisition par Menicon permettra à Lagado d'améliorer davantage son offre de produits et son niveau de service pour sa clientèle internationale, et aidera Menicon à accentuer sa présence mondiale sur le marché des lentilles de spécialité. Menicon élargira également sa gamme de produits destinés aux fabricants sur mesure en ajoutant la gamme de produits de Lagado à ses lentilles Menicon Z et autres polymères Menicon.

Cette acquisition survient quelques semaines après la disparition dans sa 81<sup>ème</sup> année, de Roger Cottureau, co-fondateur de Menicon Europe.

*D'après deux communiqués de presse de Menicon*



**Le 1<sup>er</sup> site Internet dédié la surface oculaire : [www.gps-ophtalmologie.com](http://www.gps-ophtalmologie.com)**

Du nouveau sur la toile, grâce à Alcon : le « **GPSo** » (**Guides Pratiques en ophtalmologie**), un site Internet dédié aux professionnels de santé et avec un comité d'experts.

« **Arbres diagnostiques animés, médiathèque, actualités scientifiques, interview d'experts, agenda des événements, fiches conseils patients** » sont autant de rubriques à parcourir dès maintenant autour des 5 pathologies principales de la surface oculaire : Allergie oculaire / Sécheresse oculaire / Infection oculaire / Affection des paupières / Voies lacrymales. A vos clics !

*D'après un communiqué de presse de Alcon*

## Glaucome : de nouvelles perspectives de prise en charge grâce à la 1<sup>ère</sup> enquête française sur les facteurs de risques prédictifs (étude PhotoGRAf)

Pour la première fois en France, **Pfizer** a réalisé une étude évaluant les facteurs de risques connus ou potentiels de développer un glaucome. L'étude **PhotoGRAf** (*Glaucome et Risque d'Apparition en France*) rapporte le rôle de facteurs environnementaux et la première analyse pertinente des facteurs nutritionnels, avec une méthodologie et un codage validés par des nutritionnistes et des épidémiologistes.

**Les noix et les poissons gras** (acides gras oméga 3) auraient ainsi un effet protecteur.

Deux critères se sont révélés jouer un rôle potentiellement important. Une consommation faible de noix (8 fois par an ou moins) est associée à un risque plus élevé de glaucome (OR = 2,02), de même que la faible consommation de poissons gras (1 fois par semaine ou moins) (OR = 2,14).

**Les pesticides seraient dangereux.**

**L'âge moyen** des patients étudiés était de 63,6 ans, 51,9 % étaient des hommes. La durée moyenne de la maladie était de plus de 6 ans.

Du point de vue oculaire (après ajustement sur l'âge, le sexe et la durée de la maladie, pour éviter les biais), cette étude a permis de confirmer un certain nombre de facteurs de risques déjà connus : pression intra-oculaire élevée (OR = 3,04), épaisseur cornéenne centrale (OR = 4,92), présence d'une atrophie péripapillaire bêta (OR = 17,90).

Parmi les maladies systémiques étudiées, seules deux maladies semblent jouer un rôle significatif. Tandis que l'**hypercholestérolémie** est identifiée comme un facteur de risque (OR = 1,75), l'**hypothyroïdie** est associée à une diminution du risque de glaucome (OR = 0,33).

Pour cette étude, 678 patients âgés de 40 ans et plus, répartis en 339 paires de cas-témoins ont été recrutés par 111 ophtalmologistes.

Pour chaque cas de patients glaucomateux inclus, un sujet témoin de même âge ( $\pm 5$  ans), présentant une hypertension intraoculaire isolée (HTO) était sélectionné. Sa pression intraoculaire devait être supérieure à 21 mm Hg le jour de l'examen, avec ou sans traitement. Il s'agit ainsi d'une étude cas-témoin, ce qui est très rare a souligné le Pr J.P. Renard (Paris).

*D'après une conférence de presse de Pfizer*

## Le prix Allergan de la SFO 2010 attribué au Dr Florent Aptel (Hôpital Edouard Herriot - Lyon)

Les Laboratoires Allergan ont le plaisir de vous annoncer que le Prix Allergan de la SFO 2010 a été attribué cette année au Dr Florent APTEL (Hôpital Edouard Herriot – Lyon), pour un travail original intitulé " Relations topographiques entre l'épaisseur des fibres optiques et la sensibilité rétinienne: comparaison de l'OCT-SD et du GDx-VCC ".

Ce prix a été décerné pendant le congrès de la SFO, le Mardi 11 Mai 2010.

Le Prix Allergan de la SFO récompense à hauteur de 5.000€, un travail de recherche original pharmacologique, clinique, para clinique ou thérapeutique réalisé par un ophtalmologiste dans le domaine du Glaucome.



Le comité Scientifique 2010 était composé des Professeurs Jean Paul Renard (Hôpital Val de Grâce -Paris), Jean Philippe Nordmann (CHNO des Quinze Vingts – Paris), Jean François Rouland (Hôpital Hurriez – CHU Lille), Philippe Denis (Hôpital Edouard Herriot – Lyon), du Docteur Eric Sellem (Centre Ophtalmologique Kléber – Lyon) et du Docteur Philippe Lassalle (Laboratoire Allergan) sous la présidence du Dr Béatrice Cochener (CHU Brest), présidente de la Société Française d'Ophtalmologie. Les Laboratoires Allergan renouvellent ce Prix pour l'année 2011, qui sera remis pendant le 117<sup>ème</sup> Congrès de la SFO, en Mai 2011.

Les candidats devront soumettre leur dossier **avant le 1<sup>er</sup> Mars 2011**. Pour tout renseignement complémentaire sur les modalités de candidature, merci de vous adresser directement au secrétariat du prix au 01 49 07 83 12 ou à l'adresse Email suivante :

[lassalle\\_philippe@allergan.com](mailto:lassalle_philippe@allergan.com)

Sur la photo ci jointe, le Dr Florent Aptel, lauréat du Prix 2010, lors de la remise du prix sur le stand Allergan pendant le congrès de la SFO

## OZURDEX® : avis favorable en Europe pour le traitement de l'œdème maculaire suite à une OVR

Allergan a annoncé que le Comité des Spécialités Pharmaceutiques à usage humain (CHMP) a remis un avis favorable recommandant l'AMM d'**Ozurdex® (1<sup>er</sup> implant intravitréen biodégradable de dexaméthasone avec applicateur à usage unique)** dans les 27 Etats membres de l'Union européenne<sup>(1, 2)</sup>. S'il est enregistré, Ozurdex® deviendra le premier traitement de l'œdème maculaire autorisé en Europe chez les patients atteints d'occlusion veineuse rétinienne (OVR), deuxième maladie vasculaire rétinienne la plus fréquente après la rétinopathie diabétique.

Dans deux études prospectives de 6 mois en groupe parallèles et en double aveugle, 1 267 patients atteints d'œdème maculaire suite à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne ou d'une veine centrale de la rétine, ont été randomisés aléatoirement pour recevoir Ozurdex® ou un dispositif placebo. Une amélioration cliniquement significative de la vision (définie par  $\geq 15$  lettres ou 3 lignes sur une table optométrique) a été observée au bout de 2 mois chez 30 % des patients atteints d'œdème maculaire lié à une OVR, après une seule injection d'Ozurdex®. Chez certains patients, cette amélioration s'est maintenue pendant 6 mois<sup>(3)</sup>. Il est important de noter que 85 % des patients présentaient une amélioration ou aucune détérioration de la vision sur cette période de 6 mois. Les événements indésirables graves, comme l'augmentation de la PIO, avaient une incidence comparable entre les groupes et étaient prévisibles et de nature transitoire dans la majorité des cas.

1. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. Arch Ophthalmol 2007; 125 : 309-17.

2. Haller JA, Drugel P, Weinberg DV, et al. Evaluation of the safety and performance of an applicator for a novel intravitreal dexamethasone drug delivery for the treatment of macular edema. Retina 2009 ; 29 : 46-51.

3. Haller JA, Bandello F, Belfort R et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology 2010, in press.

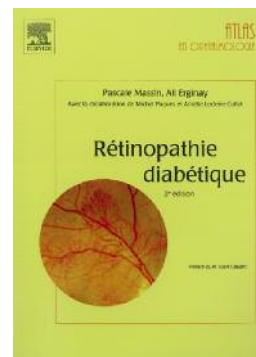
D'après un communiqué de presse de Allergan

## LU POUR VOUS...

### Rétinopathie diabétique Pascale Massin, Ali Erginay

Véritable **ouvrage de référence en langue française** sur la rétinopathie diabétique, ce livre constitue un guide pratique destiné à aider ophtalmologistes ainsi que diabétologues à décrypter cette affection. Il est le fruit de l'expérience accumulée depuis presque vingt ans au sein de la consultation d'ophtalmologie-diabétologie de l'hôpital Lariboisière.

Entièrement mise à jour, cette 2<sup>ème</sup> édition a été considérablement enrichie, faisant la place aux **progrès de l'imagerie** et aux **nouveaux traitements**. Avec le rôle grandissant de l'OCT, l'iconographie du livre a également été revue et augmentée. La richesse des **cas cliniques**, point fort de l'ouvrage, se trouve également renforcée, avec les **progrès thérapeutiques**, qui concernent notamment les évolutions récentes des **techniques chirurgicales**, et l'apparition de nouveaux médicaments de la rétine.



Collection Atlas en Ophtalmologie

160 pages – 115 €

Editeur : Elsevier Masson



## SFO 2010 : Demain quels arbitrages devons-nous faire pour choisir une lentille plus performante ?

Au cours du congrès de la SFO s'est tenu le **symposium de Johnson&Johnson Vision Care** sur le thème « *Demain quels arbitrages devons-nous faire pour choisir une lentille plus performante ?* »

Ce thème développé par le Dr Florence Malet (Bordeaux), a mis en exergue l'importance des différentes propriétés des lentilles de contact face au seul critère de choix qu'est l'oxygénation d'une lentille. Avec un recul clinique de plus de 10 ans, **les lentilles silicone hydrogel** ont apporté une avancée considérable pour le respect de la physiologie cornéenne. Néanmoins, comme pour toute nouvelle génération d'innovation, elles ont montré des limites particulièrement face aux infections et aux problèmes inflammatoires, qui sont liés à d'autres critères indépendants de l'oxygénation d'une lentille. Les Drs Marie-Noëlle George (Nantes) et Bertrand Tritsch (Colmar) ont rejoint F. Malet pour la discussion, dont la conclusion est que médecins et fabricants doivent poursuivre leur prise en compte de certains paramètres comme la rigidité du matériau, la résistance à la friction, la géométrie, le profil des bords, la fréquence de remplacement ou la présence d'un filtre UV pour choisir et développer une lentille de contact.

Isabelle Rocher (Johnson&Johnson Vision Care) a ensuite présenté la dernière née des lentilles de la gamme ACUVUE® : 1•DAY ACUVUE® MOIST® for ASTIGMATISM, dont les caractéristiques en termes de matériau, gamme et principe de stabilisation permettent d'équiper désormais plus d'astigmates en lentilles jetables journalières avec plus de confort et de meilleures performances visuelles.

*D'après un communiqué de presse de Johnson&Johnson Vision Care*

## Homologation européenne pour Complete RevitaLens (AMO)

Abbott Medical Optics a annoncé lors du Congrès de la BCLA l'obtention de la certification européenne de **Complete RevitaLens**, une solution multifonctions unique de décontamination nouvelle génération pour les lentilles de contact souples.

« Cette solution de nouvelle génération apporte aux utilisateurs un nouveau standard technologique pour la décontamination de leurs lentilles de contact » explique Jim Mazzo, DG Adjoint d'Abbott Medical Optics. « Un soin approprié des lentilles de contact, passant par le nettoyage et le rinçage à l'aide de la solution de décontamination multifonctions Complete RevitaLens, aidera les patients à garder des lentilles propres et confortables, à les porter plus longtemps et assurera leur satisfaction générale du port de lentilles ».

*D'après un communiqué de presse de AMO France*

## A G E N D A

# REFRACTIVA

9 octobre 2010 • BIARRITZ

### Renseignements

Association O.E.I.L. 64  
 ESPACE HELIOS, Layats II  
 64500 St. Jean de Luz

Tél. 05 59 85 11 02  
 fax 05 59 51 86 14  
[www.asso-oell.com](http://www.asso-oell.com)

Organisateur : L. GAUTHIER  
 Co-organisateurs : L. LAROCHE - D. LEBUISSON - M. S. MOLDOVAN

### LE PRÉPROGRAMME

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les lasers Femtoseconde</li> <li>• L'emmétropie post-cataracte : la clé du succès</li> <li>• La chirurgie moderne de la cataracte</li> <li>• Prophylaxie de l'endophtalmie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presbylasik : les logiciels enfin sur le marché</li> <li>• Devenir des implants phoques</li> <li>• Le kératocône et les ectasies</li> <li>• La greffe transfixiante a-t-elle vécu ?</li> <li>• Lasik</li> </ul>
--	--



 Groupe hospitalier  
Paris Saint-Joseph

Samedi 02 octobre 2010

## LES GLAUCOMES SECONDAIRES

LIEU :  
CENTRE DES CONGRÈS HÔTEL MARIOTT RIVE GAUCHE  
45, BOULEVARD SAINT JACQUES - 75013 PARIS

RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTION : LYDIA BORIEL  
TÉL : 01 44 12 30 39  
FAX : 01 44 12 32 85

FRAIS D'INSCRIPTIONS (INCLUANT DÉJEUNER ET PAUSES CAFÉS) :  
160 EUROS - CHEF DE CLINIQUE : 60 EUROS - INTERNE : 40 EUROS

**Association Francophone de Strabologie  
et d'Ophtalmologie Pédiatrique**

Réunion d'automne

**Vendredi 15 et Samedi 16 octobre 2010**

Hôtel Casino Barrière  
Lille

**Exploration de la vision en clinique  
chez l'enfant**

**Strabismes divergents - Amblyopie**

Organisation locale : Dr Sabine Defoort-Dhellemmes,  
Dr Isabelle Bouvet-Drumare, Dr Jean Philippe Woillez

 AFSOP

Président:  
Pr Alain Pêchereau

Secrétaire générale:  
Dr Corinne Bok-Beaube

Secrétaire Trésorier :  
Dr Emmanuel Bui Quoc

Secrétaire scientifique :  
Pr Danièle Denis

Renseignements et inscriptions : [emmanuel.buiquoc@aliceadsl.fr](mailto:emmanuel.buiquoc@aliceadsl.fr)

## DIU de THERAPEUTIQUES en Ophtalmologie



Faculté de Médecine Paris-Sud  
Faculté de Médecine Paris-Ouest  
Faculté de Médecine de Grenoble



### Coordonnateurs :

Professeur Marc LABETOULLE (Université Paris-Sud)  
Professeur Christophe BAUDOUIN (Université de Versailles-Saint Quentin)  
Professeur Jean-Paul ROMANET (Université de Grenoble),

### Public :

Ophtalmologistes, Internes en ophtalmologie

### Objectifs :

- Proposer une formation médicale continue pratique sur les stratégies médicamenteuses en ophtalmologie, en insistant sur les notions de médecine basée sur des preuves, sur les principes du bon usage des médicaments, sur l'apprentissage des modalités d'évaluation des médicaments et sur l'intérêt d'une prise en charge transversale des patients (interactions médicamenteuses, effets indésirables, ...)
- Développer les divers aspects de la prescription médicamenteuse (indications reconnues ou en discussion, surveillance, implications médico-légales) pour toutes les disciplines de l'ophtalmologie.

### Formation par SEMINAIRES de 2 JOURS et demi ( mercredi, jeudi et vendredi matin )

Amphithéâtre Baillard - Centre National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts  
& Salle Bourneville - Faculté de Médecine PARIS-SUD (site de l'Hôpital de Bicêtre)

1<sup>er</sup> séminaire (septembre 2010)

3<sup>ème</sup> séminaire (mars 2011)

2<sup>ème</sup> séminaire (novembre 2011)

4<sup>ème</sup> séminaire (juin 2011)

DROITS D'INSCRIPTION : 750 € (525 € pour les Internes)

### RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTIONS

Département de Formation Médicale Continue - Faculté de Médecine Paris-Sud  
63 Rue Gabriel Péri - 94276 Le Kremlin-Bicêtre cedex - Tél. 04.49.59.66.15 - Fax : 01.49.59.66.17  
E-mail : [departement.fmc@kb.u-psud.fr](mailto:departement.fmc@kb.u-psud.fr) Site Informatique : <http://www.u-psud.fr/kb>

## FORMATION Diplôme Universitaire d'Oncologie Oculaire Session 2010-2011

Coordinateurs : Dr L. Desjardins, Dr S. Morax, Pr P. Lehoang

### Organisation de l'enseignement :

Formation un an sur deux :

25 participants maximum  
Université Paris VI

Enseignement théorique sous forme de 3 sessions de 2 jours

7 et 8 Janvier 2011, 11 et 12 Mars 2011 et 17 et 18 Juin 2011

### Public :

Ce diplôme Universitaire d'Oncologie Oculaire s'adresse essentiellement aux ophtalmologistes ainsi qu'aux médecins français ou étranger en cours de spécialisation d'ophtalmologie, ainsi qu'aux médecins généralistes.

### Renseignements et inscription :

Institut Curie - Fabienne Fossard :  
01 44 32 42 45, [fabienne.fossard@curie.net](mailto:fabienne.fossard@curie.net)

Droit d'inscription : 491 euros

# 8<sup>ÈMES</sup> RENCONTRES BORDELAISES D'OPHTALMOLOGIE

Inscrivez-vous  
directement en ligne :  
[www.jbhsante.fr](http://www.jbhsante.fr)

# RBO

## Vendredi 1<sup>er</sup> et Samedi 2 octobre 2010

### Centre de Congrès de la Cité Mondiale

20, quai des Chartrons, Bordeaux

Tél : 05 56 01 75 75

#### Frais d'inscription au Congrès

Une facture justificative vous sera adressée

• Ophtalmologiste	:	90 €
• Interne (sur justificatif)	:	50 €
• Orthoptiste	:	50 €

Mode de règlement : • Chèque bancaire à l'ordre de : 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)  
• ou carte bleue visa sur le site : [www.jbhsante.fr](http://www.jbhsante.fr) (paiement sécurisé)

#### Session Plénière Myopie - Ateliers - Symposia

Coordination Scientifique :

Pr Joseph Colin et Pr Jean-François Korobelnik



Carton-réponse à retourner accompagné de votre chèque  
avant le 30 juillet

Le docteur .....

(Cachet professionnel)

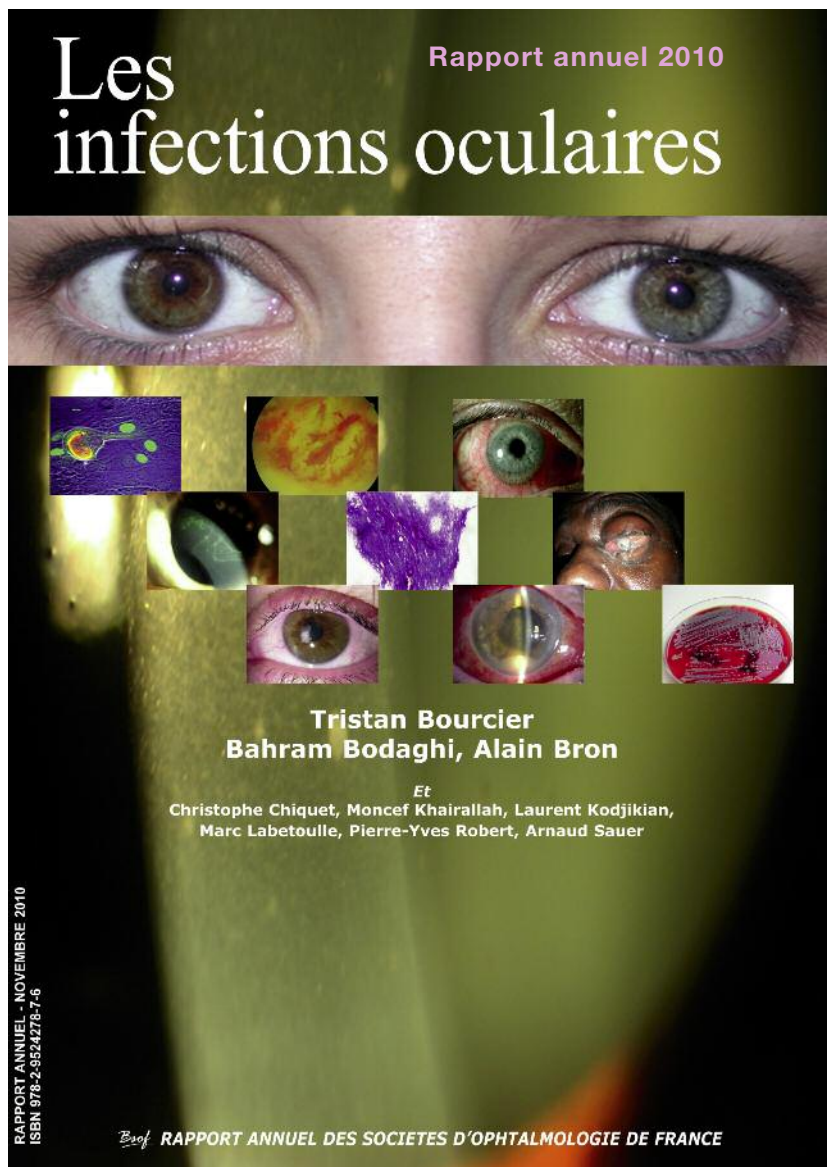
☐ Assistera au Congrès

☐ N'assistera pas au Congrès

Inscription et 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)



**Sociétés d'Ophtalmologie de France**

**Rapport annuel**

**Samedi 20 Novembre 2010**

*8h30 à 13h00 - Salons Hoche - 9, avenue Hoche 75008 Paris*

Sous l'égide de la Société d'Ophtalmologie de Paris (SOP)

Président : **Christophe Baudouin**

Vice - Président : **Gabriel Coscas**

Rapporteurs :

**Tristan Bourcier, Bahram Bodaghi, Alain Bron**

et

**Christophe Chiquet, Moncef Khairallah, Laurent Kodjikian,  
Marc Labetoulle, Pierre-Yves Robert, Arnaud Sauer**

avec la participation de :

Florence Abry, Jean-Paul Adenis, Cedric Akinin, Alexandre Alanio, Martina Angi, Emmanuel Babin, Stéphanie Baillif, Laurent Ballonzoli, Laurence Batellier, Christophe Baudouin, Vincent Borderie, Enwar Borsali, Emmanuelle Brasnu, Ermanno Candolfi, Nathalie Cassoux, Vincent Cattoir, Marc-Antoine Chatel, Christine Chaumeil, Isabelle Cochereau-Massin, Joseph Colin, Catherine Creuzot-Garcher, Bernard Delbosc, Juliette Delmas, Serge Doan, Anne Dory, Ghislaine Ducos de Lahitte, Bénédicte Dupas, Christine Fardeau, Eric Gabison, Justus Garweg, Thomas Gaujoux, Pablo Goldschmidt, Philippe Grimaud, Julie Guedry, Benoit Jaulhac, François Jehl, Pierre Labalette, Antoine Labbé, Fanny Lanternier, Laurent Laroche, Laurent Le, Phuc Le Hoang, Olivier Lortholary, Florence Malet, Caroline Marsal, Harold Merle, Olivier Meunier, Frédéric Mouriaux, Marc Muraine, Thuan Nguyen, Pierre Pégourie, Sarah Perignon, Nicolas Pogorzalek, Gilles Prévost, Marie Bénédicte Renaud-Rougier, Jean-Paul Romanet, Flore Rosenberg, Pierre-Yves Roudaud, Boris Rysanek, Maher Saleh, Dominique Satger, Maxime Souchier, Claude Speeg-Schatz, Morgane Straub, Gilles Thuret, Valérie Tuitou, Odile Villard, Michel Weber

**SOP** **BULLETIN D'INSCRIPTION AU CONGRÈS DU 20 NOVEMBRE 2010 (Paris)**  
(Entrée gratuite - Inscription obligatoire)

Le Docteur : .....

Adresse : .....

CP - Ville : .....

Tél : ..... Fax : .....

E.mail : .....

Sera présent au Congrès ☐ Oui ☐ Non

(Cachet professionnel)

**Bulletin à retourner à : JBH Santé**  
par fax : 01 44 54 33 59



# RETINA LYON

Actualités médicales et chirurgicales

Tables rondes et controverses

3ème Congrès

Coordination scientifique :

Dr Martine Mauguet-Fajsse  
& Dr Maddalena Quaranta-El Maftouhi

**vendredi 10 décembre**

(à partir de 13h)

**& samedi 11 décembre 2010**

(matin)

Soirée « Fête des Lumières »

vendredi à 19h30



**Hilton Lyon - Cité Internationale**

70 quai Charles de Gaulle - 69006 Lyon

Programme  
en cours de distribution

## Frais d'inscription

- ◆ **Ophthalmologiste** : 300 € (avant le 30 octobre)  
350 € (après le 30 octobre)

Inclut l'inscription au Congrès,  
la Soirée de gala "Fête des Lumières",  
les 4 pauses café et le Buffet déjeunatoire du samedi midi

## Mode de règlement

- Chèque bancaire à l'ordre de : JBH Santé
- Carte bleue en télétransmission (sécurisée)  
sur appel au 01 44 54 33 54

- ◆ **Forfait accompagnant** (soirée du vendredi) : 80 €

*Inscription*

A envoyer sous enveloppe

accompagnée de votre chèque à :

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) • Site : [www.jbhsante.com](http://www.jbhsante.com)

Inscrivez-vous sur le site [www.jbhsante.fr](http://www.jbhsante.fr)



**RETINA LYON 2010**

**vendredi 10 décembre (à partir de 13h) & samedi 11 décembre 2010**

(joindre votre chèque libellé à l'ordre de JBH Santé)

Nom : ..... Prénom : .....

Mode d'exercice : Hospitalier ☐ Libéral ☐ Mixte ☐

Adresse : .....

.....

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

Adresse E-mail : .....

Accompagnant(e) : ☐ oui ☐ non

