

Réflexions

Ophthalmologiques

112

Tome 13
février
2008

- ◆ **Rétine chirurgicale**
La place des huiles de silicone standard et lourdes dans la chirurgie du décollement de rétine
- ◆ **Glaucome**
Glaucome & pseudo exfoliation capsulaire
- ◆ **Cataracte**
Intra operative Floppy Iris Syndrome (IFIS) ou Syndrome d'Iris Flasque Per opératoire
- ◆ **Informations pratiques**
Savoir interpréter une étude clinique

Dossier

Stratégies thérapeutiques dans les pathologies de la surface oculaire



Coordination scientifique :
Serge Doan

PUB

BIOFINITY COOPER VISION

page

42

PUB

J & J NEW

page

44

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

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

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, Anne-Charlotte AMBROZY
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS
ISSN : 1274-5243
Commission paritaire : 0112 T 81079
Tirage : 6800 ex - Dépôt légal : 1^{er} trim. 2008

Adhérent au CESSIM et à la FNIM

SOMMAIRE

43 Edito — Serge Doan

DOSSIER STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DANS LES PATHOLOGIES DE LA SURFACE OCULAIRE

- 48 Stratégie thérapeutique dans la prise en charge de l'œil sec — Pierre-Jean Pisella
- 52 Stratégie thérapeutique dans le traitement des blépharites — Serge Doan
- 55 Stratégie thérapeutique dans les allergies oculaires — Bruno Mortemousque
- 60 Stratégie thérapeutique dans les conjonctivites bactériennes de l'enfant — T. Bourcier, D. Gaucher, C. Speeg-Schatz
- 62 Stratégie thérapeutique dans les tumeurs de la surface oculaire ou tumeurs malignes conjonctivales — Livia Lumbroso-Le Rouic
- 65 Stratégie thérapeutique en cas de sclérites et épisclérites — Eric Gabison
- 69 Stratégie thérapeutique dans les syndromes de Stevens-Johnson et Lyell — J. Gueudry, M. Muraine
- 72 Stratégie thérapeutique dans le traitement des pemphigoïdes cicatricielles et autres maladies bulleuses auto-immunes avec atteinte oculaire — S. Doan

RÉTINE CHIRURGICALE

76 La place des huiles de silicone standard et lourdes dans la chirurgie du décollement de rétine — Sarah Ayello-Scheer

GLAUCOME

79 Glaucome & pseudo exfoliation capsulaire — E. Blumen-Ohana, N. Puche, JP. Nordmann

CATARACTE

82 Intra operative Floppy Iris Syndrome (IFIS) ou Syndrome d'Iris Flasque Per opératoire — Patrice Vo tan

INFORMATIONS PRATIQUES

84 Savoir interpréter une étude clinique — S. Fiat Rubolini et I. Rocher

CONTACTOLOGIE

90 Les nouveautés en épidémiologie et en contactologie Eurokératocône 2007 — Stéphane Fiat Rubolini

KIOSQUE

94 Revue de la littérature internationale — Eric Soujied

94 ACTUALITÉS

96-100 AGENDA, RENCONTRES...

43,81 ABONNEMENT

2 éléments sont joints à ce numéro : le programme RBO et le programme Ophatatlantique

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.

Auto-évaluation

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DANS LES PATHOLOGIES DE LA SURFACE OCULAIRE

Optimisez votre formation ! Nous vous proposons désormais avec chaque dossier thématique ce court test d'auto-évaluation, à effectuer avant de découvrir notre dossier.

Les éléments de réponse aux questions posées se trouvent bien entendu au sein des différents articles ... mais aussi à la fin du dossier, avec réponses et commentaires, aujourd'hui en page 75

1 Le port de lentilles de contact entraîne un double retentissement sur le film lacrymal.

Vrai ou Faux

2 Les cyclines sont indiquées dans le traitement du syndrome sec sévère de type Gougerot.

Vrai ou Faux

3 Une antibiothérapie orale par cyclines est le traitement de première intention de la rosacée oculaire.

Vrai ou Faux

4 Les soins des paupières nécessitent du matériel stérile : eau bouillie, compresses stériles...

Vrai ou Faux

5 Devant une kératoconjonctivite allergique, l'utilisation des corticoïdes devra se faire à dose faible sur une période prolongée afin d'éviter les rechutes et les effets secondaires ?

Vrai ou Faux

6 L'utilisation concomitante d'anti-H1 local et général n'a aucun intérêt dans les conjonctivites IgE médiées ?

Vrai ou Faux

7 Les tumeurs malignes mélanocytaires de la conjonctive sont-elles des lésions fréquentes ?

Oui ou Non

8 Un suivi ophtalmologique régulier est-il nécessaire après résection chirurgicale complète d'une tumeur maligne conjonctivale ?

Oui ou Non

9 Une sclérite nécrosante compliquée d'une ulcération marginale cornéenne :

- a. est une urgence diagnostique et thérapeutique
- b. peut être liée à une Hépatite C
- c. entre dans la définition d'un ulcère de Mooren
- d. est dans la majorité des cas associée à une maladie de système
- e. peut nécessiter une prise en charge chirurgicale urgente

10 Une épisclérite :

- a. est le plus souvent liée à une pathologie de la surface oculaire
- b. dans sa forme formes nodulaire est plus souvent liée à une affection systémique
- c. peut être liée à une fièvre familiale méditerranéenne (maladie périodique)
- d. correspond à une inflammation du plexus épiscléral profond
- e. ne donne pas de douleurs oculaires insomniantes

11 Une pemphigoïde cicatricielle répond en général bien aux corticoïdes locaux.

Vrai ou Faux

12 Le traitement d'une pemphigoïde cicatricielle repose sur les corticoïdes systémiques au long cours.

Vrai ou Faux

PUB

ARTELAC B&L

page

47

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DANS LES PATHOLOGIES DE LA SURFACE OCULAIRE

Prise en charge thérapeutique de l'œil sec

PIERRE-JEAN PISELLA

Service Ophtalmologie, CHU Tours

résumé

La sécheresse oculaire est une entité dont les mécanismes complexes sont désormais mieux appréhendés. Elle reste une pathologie multifactorielle aux étiologies variées avec cependant un mécanisme inflammatoire sous-jacent, auto-entretenu qui demeure constant.

Les différentes thérapeutiques disponibles, qu'elle soit classique comme les substituts ou plus novatrice comme les immunomodulateurs, découlent directement de notre meilleure compréhension de ces mécanismes.

mots-clés

Syndrome Gougerot
Inflammation
Corticoïde
Ciclosporine

Le traitement de l'œil sec est devenu depuis une dizaine d'années un des enjeux majeurs en ophtalmologie puisque près de 15% de personnes de plus de 65 ans souffrent de sécheresse oculaire et près de 10% reçoivent un traitement substitutif régulièrement. La tâche s'est révélée en effet plus complexe qu'on aurait pu l'imaginer et reste à ce jour une quête encore inachevée même si de nombreux progrès ont été effectués. Avant de trouver le substitut idéal des larmes, il a fallu étudier les propriétés chimiques et biophysiques du film lacrymal. Le film lacrymal, première barrière entre l'œil et le milieu extérieur, est composé de trois couches intriquées : muqueuse, aqueuse et lipidique qui assurent la stabilité des larmes.

L'interface clé se situe entre la dernière couche des cellules épithéliales cornéennes hydrophobes et la couche mucinique. Cette dernière en abaissant la tension superficielle permet au film lacrymal de se répartir harmonieusement sur toute la surface oculaire et par ses propriétés viscoélastiques diminue considérablement les forces de cisaillement provoquées par le clignement de paupières⁽¹⁾.

L'osmolarité de la couche aqueuse joue également un rôle protecteur pour les cellules épithéliales. Le potassium permet de maintenir l'épaisseur cornéenne. En effet, certaines études ont montré qu'un œdème cornéen se constituait deux fois plus rapidement lorsqu'on plongeait des cornées de lapin dans une solution sans potassium en comparaison à une solution avec potassium. Le calcium et le magnésium régule la desquamation de la couche épithéliale. De plus, une hyperosmolarité lacrymale peut être délétère induisant une baisse de la production de mucus par altération des cellules caliciformes conjonctivales⁽⁴⁾.



Le substitut lacrymal idéal

Le candidat idéal doit posséder des propriétés muco-mimétiques pour permettre la bonne mouillabilité épithéliale, avoir un pH compris entre 7 et 8, isotonique ou mieux légèrement hypo-osmolaire, contenir les ions indispensables au maintien de l'intégrité et au bon fonctionnement de l'épithélium cornéen en une concentration proche de la concentration physiologique des larmes.

L'idée d'utiliser un produit dont la viscosité est supérieure aux solutions salines

pour augmenter le temps de contact s'est vite imposée. Il doit également se comporter idéalement comme une solution non newtonienne, c'est-à-dire à viscosité élevée entre chaque clignement, et diminuée en revanche lorsque les forces de cisaillements sont les plus importantes, c'est-à-dire lors du clignement des paupières. Parallèlement à diminution de la viscosité du produit l'élasticité doit au contraire augmenter pour permettre un bon étalement sur l'ensemble de la surface oculaire.

Enfin, le substitut idéal doit avoir une bonne tolérance et ne doit pas être toxique pour la surface oculaire, donc ne pas contenir de conservateur.

Les candidats à la substitution

Dès les années quarante, des substituts lacrymaux ont été développés avec les classiques larmes artificielles. Devant la nécessité d'allonger le temps de présence sur la cornée pour une meilleure efficacité et une diminution du nombre d'ins-tillation, de nouvelles molécules ont vu le jour. Ainsi la gamme a été complétée par les dérivés de la cellulose, l'alcool polyvinylique (PVA) et, plus récemment l'acide hyaluronique ou les dérivés de gomme (type HP Guar).

Aujourd'hui, le dérivé d'hydroxypropyl de cellulose (HPMC) est le plus utilisé, détrônant la méthylcellulose qui était utilisée depuis près de 50 ans, grâce à une viscosité inférieure ainsi qu'à ses propriétés émollientes et cohésives supérieures⁽¹⁾.

L'autre polymère couramment utilisé est le PVA, constitué d'une longue chaîne synthétique qui forme une solution de faible viscosité. Il joue également un rôle de stabilisateur du film lacrymal en abaissant la tension superficielle de l'eau et en réduisant la tension de l'interface eau/huile. Son absence de toxicité épithéliale, sa facilité à être stérilisé en font un polymère très utilisé comme larme artificielle ou comme véhicule de principe actif grâce à sa grande biocompatibilité⁽²⁾.

L'acide hyaluronique est un polysaccharide naturel présent dans la plupart des tissus conjonctifs de l'organisme. En plus de sa capacité à retenir une importante quantité d'eau plus qu'aucun autre polymère naturel ou synthétique, son comportement rhéologique non-newtonien rend cette molécule très intéressante. En effet, cela lui confère des propriétés proches de la couche mucinique du film lacrymal permettant de bien se répartir sur la surface cornéenne notamment dans sa partie inférieure qui est souvent moins bien protégée, et de diminuer les forces de cisaillements entre les clignements de paupières.

De plus, le temps de contact est plus important que celui des substituts lacrymaux classiques⁽³⁾.

D'autres produits récents comme l'hydroxypropyl-Guar possèdent des propriétés similaires avec un pouvoir couvrant élevé : le principe est celui d'un agent dont le caractère de gel se forme en fonction du pH lors du contact avec les larmes naturelles du patient, en particulier lorsque celui-ci présente un syndrome sec. Le temps de contact sur la cornée est là aussi supérieur à celui retrouvé avec des larmes artificielles plus classiques⁽⁴⁾.

De façon synthétique, plus que la qualité intrinsèque du ou des produits utilisés, le succès d'un traitement du syndrome sec repose sur l'explication au patient sur la nécessité d'une administration pluriquotidienne, au long cours, dans un but thérapeutique non curatif et en le rassurant sur l'absence dans la majorité des cas de retentissement visuel à long terme. Les causes principales d'échec sont liées à la méconnaissance des patients sur leur traitement et sur leur pathologie.

Autres thérapeutiques

Le traitement actuel de l'œil sec ne se résume pas à l'utilisation des substituts. En effet, la supplémentation lacrymale peut être complétée ou remplacée par l'épargne lacrymale, notamment dans les syndromes secs par déficit aqueux. Cette épargne sera réalisée par occlusion des canalicules, d'autant plus efficace qu'elle se fera après contrôle de l'inflammation de surface, ou par lunettes à chambre humide peu utilisée en Europe.

De même une stimulation de la production lacrymale peut également être proposée, là encore dans les syndromes secs sévères, le plus souvent dans le cadre d'un syndrome de Gougerot, avec l'utilisation du chlorhydrate de pilocarpine *per os*, dont l'action positive semble majoritaire sur les glandes salivaires⁽⁵⁾.

La composante inflammatoire des syndromes secs largement démontrée actuellement sera idéalement combattue par différentes approches anti-inflammatoires. Ainsi, une phase aiguë avec poussée inflammatoire accompagnée d'une kératite importante et d'une baisse d'acuité visuelle pourra bénéficier d'un traitement corticoïde topique de courte durée. Une prise en charge au long cours sera évitée et avantageusement remplacée par la cyclosporine en topique à 0.05 %. Celle-ci est actuellement disponible en France uniquement sous forme d'ATU (autorisation temporaire d'utilisation) et seulement dans les cas de syndromes de Gougerot.

Prise en charge thérapeutique de l'œil sec

De façon plus élargie, la prescription de compléments nutritionnels en acide gras essentiels comme les oméga 3 jouera également un rôle bénéfique sur la composante inflammatoire de la sécheresse oculaire⁽⁶⁾. Ce traitement pourra être proposée en appoint des thérapeutiques substitutives plus classique. L'utilisation des tétracyclines *per os* fait également partie de l'arsenal anti-inflammatoire mais plus spécifiquement dans le cadre des dysfonctionnements meibomiens dans lesquels elles vont agir en régulant le métabolisme des lipides constitutifs du meibum par action sur les lipases. Une action pro-cicatrisante peut être également intéressante à obtenir dans certains cas sévères avec retentissement cornéen important. C'est une bonne indication de substitut biologique des larmes au premier rang desquels vient le sérum autologue, seul « collyre » véritablement nutritif pour la surface oculaire. Son utilisation est hélas extrêmement difficile en France en raison de l'absence de volonté franche des autorités sanitaires sur sa production. Enfin, dans de rares cas, la chirurgie sera également une forme de recours dans la stratégie de combat contre le syndrome sec, notamment par l'utilisation de membrane amniotique dans de rares formes sévères hyperalgiques pour lesquelles les corticoïdes ou la cyclosporine sont inefficaces ou mal tolérés.

Cette greffe de membrane amniotique permettra alors, de façon transitoire, de soulager le patient et de le lui permettre de passer un cap difficile.



Conclusion

Les moyens de prise en charge de l'œil sec sont aujourd'hui nombreux et variés. Ils résultent d'un accroissement considérable de nos connaissances sur les mécanismes qui régissent cette pathologie.

La stratégie de prise en charge sera d'autant plus adaptée au patient que l'approche sémiologique aura été précise. De même, la qualité du traitement sera idéalement renforcée par une explication claire et concise de la maladie et des grands principes de sa prise en charge ainsi qu'un message rassurant rappelant l'absence de retentissement définitif sur l'acuité visuelle. Cette approche médicale explicative joue un rôle majeur dans le succès thérapeutique des syndromes secs. ■

Conflits d'intérêts : non signalé

RÉFÉRENCES

1. Snibson GR, Greaves JL, Saper ND, Tiffany JM, Wilson CG, Bron AJ. Ocular surface residence times of artificial tear solutions. *Cornea* 1992; 11: 288-293
2. Pouliquen P. Les gels de carbomère dans le traitement de l'œil sec. *J Fr Ophtalmol* 1999; 22: 903-913
3. Gurny R, Ryser JE, Tabatabay C, Martenet M, Edman P, Camber O. Precorneal residence time in humans of sodium hyaluronate as measured by gamma scintigraphy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 28: 510-512
4. Ousler GW, Michaelson C, Christensen MT. An evaluation of tear film breakup time extension and ocular protection index scores among three marketed lubricant eye drops. *Cornea* 2007; 26: 949-52
5. Papas AS, Sherrer YS, Charney M, Golden HE, Medsger TA Jr, Walsh BT, Trivedi M, Goldlust B, Gallagher SC. Successful Treatment of Dry Mouth and Dry Eye Symptoms in Sjögren's Syndrome Patients With Oral Pilocarpine: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Adjustment Study. *J Clin Rheumatol*. 2004;10:169-177
6. Creuzot C, Passemard M, Viau S, Joffre C, Pouliquen P, Elena PP, Bron A, Brignole F. Amélioration de la symptomatologie chez des patients atteints de sécheresse oculaire et traités oralement par des acides gras polyinsaturés. *J Fr Ophtalmol*. 2006;29:868-73

PUB OPHTALMIC

page

51

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DANS LES PATHOLOGIES DE LA SURFACE OCULAIRE

Traitement des blépharites

SERGE DOAN

Praticien Hospitalier, Hôpital Bichat et Fondation A de Rothschild, Paris

résumé

Les blépharites sont très fréquentes et le plus souvent liées à une rosacée ou une dermite séborrhéique. Le traitement consiste en des soins d'hygiène des paupières quotidiens, associés à un traitement lubrifiant. Une antibiothérapie orale par cyclines est associée dans les cas plus sévères, ainsi parfois qu'une corticothérapie locale.

mots-clés

Blépharite
Meibum
Insuffisance meibomienne
Rosacée
Séborrhéique
Dermite
Sécheresse
Conjonctivite
Kératite
Inflammation
Fibrose
Antibiotiques
Hygiène palpébrale
Corticoïdes

Les blépharites se rencontrent dans plusieurs tableaux cliniques et étiologiques :

- La rosacée oculaire et la blépharite séborrhéique, sont les plus fréquentes.
- Les blépharites staphylococciques
- L'infection à molluscum contagiosum
- Les eczémats des paupières, soit dans le cadre d'un eczéma de contact, soit dans la dermatite atopique. Ce dernier point sera traité dans le chapitre sur les allergies oculaires.



Rosacée oculaire et blépharite séborrhéique

■ Rappel clinique

Ces blépharites s'associent souvent à une atteinte cutanée à type de rosacée cutanée ou de dermite séborrhéique. Le traitement peut varier en fonction des différentes atteintes que l'on peut rencontrer au cours de ces maladies :

- Inflammation du bord libre avec dysfonctionnement meibomien primitif, chalazions
- Sécheresse oculaire par hyper-évaporation
- Inflammation conjonctivale : hyperhémie, phlyctènes, fibrose (parfois responsable d'un trichiasis), sclérite ou épisclérite
- Inflammation cornéenne inférieure : KPS, pannus, infiltrats catarrhaux, phlyctènes, cicatrices

■ Le traitement

Il sera adapté en fonction de la clinique.



Traitement de la sécheresse

Il sera systématique, faisant avant tout appel aux **lubrifiants** classiques.

Les produits ayant une **composante lipidique** (Liposic®, Lipimix®) ont été développés pour pallier à l'insuffisance lipidique du film lacrymal dans les dysfonctionnements meibomiens. La restauration d'un film lipidique de bonne qualité est un des buts du traitement dans ces pathologies meibomiennes.



Figure 1 : Dysfonctionnement meibomien avec meibum visqueux

La ciclosporine en collyre dosée à 0,05% est indiquée dans le traitement des sécheresses rebelles. Elle est disponible sous forme commerciale aux USA (Restasis®) et en France par ATU (autorisation transitoire d'utilisation). Une préparation magistrale est aussi disponible à cette concentration dans certaines pharmacies hospitalières dont celle de l'Hôpital des Quinze-Vingts à Paris. Ce traitement est intéressant dans les sécheresses non soulagées par les lubrifiants, les soins des paupières et les cyclines orales. La tolérance est parfois problématique.

Les bouchons méatiques doivent être utilisés avec prudence, car ils peuvent aggraver l'inflammation en retenant sur la surface oculaire les médiateurs de l'inflammation.

Les soins d'hygiène des paupières

Il s'agit du traitement de base de tout dysfonctionnement meibomien. Ils visent à vider les glandes de meibomien de leurs sécrétions, et à nettoyer le bord libre.

Les soins doivent être longuement expliqués car l'expérience montre qu'ils sont souvent mal compris par les patients, ce qui est un facteur majeur d'échec. Ils doivent être réalisés de façon quotidienne ou biquotidienne, de façon très prolongée voire indéfiniment : les paupières sont chauffées doucement pendant 5 à 10 minutes à l'aide d'un système chauffant adapté (gant de toilette, compresses, masque spécial,...), puis massées fortement pour évacuer les sécrétions meibomiennes. La surface oculaire sera ensuite rincée abondamment au sérum physiologique.

En cas de croûtes, un produit émoullient sera appliqué à la base des cils (Bléphagel®, Gel émoullient Eyes®, shampooing bébé dilué, ...) puis nettoyé.

Un chalazion peut initialement répondre à des soins palpébraux réalisés plusieurs fois par jour, avec un massage appuyé à son niveau. En cas d'échec, l'application de pommade cortisonée matin et soir pendant 10 à 15 jours permet le plus souvent la guérison. Les antibiotiques locaux ne sont pas nécessaires car le chalazion n'est pas infectieux. L'excision chirurgicale se fera de préférence à froid, au bout d'un mois. Chez l'enfant, un chalazion disparaît le plus souvent spontanément et sans séquelle après une période qui peut durer plusieurs mois. En cas de chalazions récidivants, les troubles réfractifs et glycémiques seront dépistés et corrigés, et une antibiothérapie orale pourra être prescrite (Cf infra).

Un orgelet sera traité par pommade antibiotique antistaphylococcique (Cf infra).

Les antibiotiques oraux

En cas d'échec des soins des paupières, ou d'emblée dans les formes sévères, une antibiothérapie orale sera indiquée. Elle sera efficace sur l'atteinte oculaire mais aussi cutanée. Le mécanisme d'action de ce traitement n'est pas clair : diminution de la charge bactérienne palpébrale, effet antilipasique des cyclines, effet anti-inflammatoire et anti-métalloprotéase des cyclines.

Les antibiotiques locaux n'ont pas d'efficacité dans notre expérience. Cependant des publications rapportent l'intérêt du métronidazole en gel ou de l'érythromycine en pommade appliqués sur le bord palpébral. Ces produits ne sont pas disponibles en France dans une présentation ophtalmologique.

> Les cyclines

Il s'agit du traitement de première intention dans les dysfonctionnements meibomiens, car c'est le plus efficace. Les cyclines de 2^{ème} génération sont préférées : doxycycline, minocycline, lymecycline. Elles seront prescrites à dose de 100 mg/j pendant 1 mois. Plusieurs cures espacées d'un mois peuvent être nécessaires. En cas d'échec, une autre molécule de la même famille peut avoir de l'effet. En dermatologie, l'habitude est plutôt de prescrire l'antibiotique en continu à cette dose pendant 3 mois, puis à mi dose pendant plusieurs mois.

Il faudra respecter les contre-indications : enfant n'ayant pas toutes ses dents définitives (8 ans en pratique), grossesse, allaitement, allergie, prise de dérivés de l'acide rétinoïque comme le Roaccutane® (risque d'hypertension intracrânienne), insuffisance hépatique sévère (minocycline), insuffisance rénale (lymecycline). L'exposition au soleil sera évitée en raison du risque de photosensibilisation. L'administration se fera plutôt à jeun, à distance d'une prise de laitages qui diminuent la résorption intestinale.

> Macrolides

C'est le traitement de choix chez l'enfant avant 8 ans. L'érythromycine a été la plus étudiée, à dose de 30-50 mg/kg/j. L'efficacité est en pratique moins bonne que les cyclines, ce qui nécessite parfois un traitement continu prolongé. En dehors des problèmes d'intolérance digestive et d'une possible allergie, la tolérance est bonne. L'azithromycine et la clarythromycine semblent avoir une efficacité supérieure dans notre expérience, mais il n'existe pas d'étude à ce sujet.

> Métronidazole

Cette molécule peut être donnée chez l'enfant et chez l'adulte, à dose de 1 g/j chez l'adulte. Elle est contre-indiquée en cas de grossesse, allaitement, allergie, dépression et leucopénie.

**Les anti-inflammatoires**

Ce sont avant tout **les corticoïdes topiques**. Ils ne sont indiqués qu'en cas d'inflammation conjonctivo-cornéenne rebelle à l'antibiothérapie et aux soins des paupières. Ils seront aussi prescrits d'emblée en cas d'infiltrats inflammatoires cornéens, ou de phlyctènes cornéennes. Les cures seront courtes avec une posologie décroissante. Il n'est cependant pas rare d'observer une corticodépendance, en particulier chez l'enfant. Dans ce cas, les corticoïdes de faible puissance et à faible pénétration intra-oculaire sont à favoriser.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques peuvent être aussi utiles dans les formes d'irritation conjonctivale simple, en traitement d'appoint.

Enfin, **la ciclosporine en collyre** est très efficace en cas de dépendance aux corticoïdes locaux, en particulier dans les formes phlycténulaires et catarrhales cornéennes. Il s'agit d'un traitement de fond, dont le but est l'épargne de corticoïdes. Les concentrations nécessaires varient de 0,5 à 2%, et la posologie de 1 à 4 gouttes/j. Il n'y a pas de forme commerciale à cette concentration, et seule la forme magistrale est disponible dans certaines pharmacies hospitalières (dont l'Hôtel Dieu de Paris, les Quinze-Vingts, Brest, Nantes, Toulouse). La tolérance locale est variable, mais il n'y a pas d'effet secondaire connu

en dehors d'une allergie au collyre. Le passage systémique est négligeable, mais il faut conseiller la pression du sac lacrymal après instillation.

**Les blépharites infectieuses**

La blépharite staphylococcique pure est peu fréquente, caractérisée par une blépharite antérieure assez bruyante avec ulcères du bord libre, croûtes du bord libre, perte des cils, et orgelets.

Le traitement consiste en une antibiothérapie locale par pommade antistaphylococcique (Fucithalmic®, Stérimycine®, Auréomycine®, Posicycline®, etc...), voire une antibiothérapie générale dans les formes sévères (avec par exemple Pyostacine® ou Bristopen®).

Le molluscum contagiosum est une infection à pox virus de la peau, qui peut toucher le bord libre palpébral et provoquer une conjonctivite folliculaire. Le molluscum a l'aspect d'un nodule rond ombiliqué en son centre.

Le traitement consiste en une exérèse à la lame ou au laser argon. Les constantes laser à utiliser sont un diamètre de 100µm, une puissance de 300mW initialement, qui peut être augmentée selon l'efficacité, et une durée continue.

**Conclusion**

Les blépharites sont souvent chronique et nécessitent des traitements au long cours. L'explication des soins des paupières, et sa bonne compréhension par le patient, sont des points clés du succès thérapeutique. Le bon maniement des antibiotiques oraux et des corticoïdes locaux est important à connaître. ■

Conflits d'intérêts : non signalé

RÉFÉRENCES

Inflammation chronique de la conjonctive. T Hoang-Xuan et col. Rapport des Sociétés d'ophtalmologie de France 1998. Eds Lamy, Marseille.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DANS LES PATHOLOGIES DE LA SURFACE OCULAIRE

Allergies oculaires

BRUNO MORTEMOSQUE

Service Ophtalmologie, CHU Bordeaux

résumé

L'allergie oculaire est de plus en plus répandue. Jusqu'alors souvent négligée, elle devient l'un des premiers motifs de consultation pour œil rouge. La physiopathologie de ces manifestations a été de mieux en mieux comprise. Elle permet de mieux appréhender les différentes formes et leurs traitements. La forme clinique et les allergènes responsables identifiés, la thérapeutique sera adaptée à chaque situation permettant une meilleure prise en charge, en particulier des formes sévères comme les kératoconjonctivites vernoales ou atopiques. Pour cela il est important de bien connaître l'arsenal thérapeutique et son maniement chacune des situations qu'un ophtalmologiste peut rencontrer.

mots-clés

Conjonctivites allergiques,
Kératoconjonctivites vernoales,
Kératoconjonctivites atopiques,
Bilan allergologique,
Traitement antiallergiques

Comme pour toutes pathologies, la mise en place d'un traitement anti-allergique nécessite avant tout l'identification de l'affection du patient, de la physiopathologie de ces symptômes, de bien connaître l'arsenal thérapeutique et son maniement. Les deux derniers points vont être abordés ci-dessous en ce qui concerne les manifestations allergiques oculaires.

Les moyens

■ Prévention de l'allergie

La prévention de l'allergie s'exerce à plusieurs niveaux (primaire afin d'éviter que n'apparaisse l'allergie, secondaire et tertiaire afin d'éviter le ou les allergènes en cause et l'apparition des manifestations allergiques). Il convient cependant d'estimer la faisabilité des résultats en termes de rapport coût/efficacité, en comparaison de celui des traitements des symptômes et de l'immunothérapie spécifique. Au stade de manifestations cliniques, que sont les conjonctivites allergiques, il y a plus de place pour la prévention primaire et seules la secondaire et la tertiaire ont encore leur place.

■ Eviction, élimination et évitement de l'allergène

Lorsqu'il a été identifié, l'élimination de l'allergène responsable des manifestations clinique est une évidence. Cependant elle n'est pas toujours possible ou facile. Lorsque que l'éviction ou l'évitement ne sont pas possibles ou ont été dépassées les moyens symptomatiques sont utilisables les solutions de lavages oculaires sans conservateurs prennent tout leur intérêt dans les manifestations oculaires allergiques. Leur instillation pluri-quotidienne permet un lavage des culs-de-sac conjonctivaux, éliminant allergènes et médiateurs de l'allergie. Leur limite est la nécessité d'instillations répétées pas toujours facile à réaliser dans la vie au quotidien.

■ Traitements médicaux

Les anti-histaminiques H1 (AH1), longtemps considérés comme des antagonistes de l'histamine sont en fait des agonistes inverses. Ils stabilisent la forme inactive du récepteur H1. Le récepteur H1 existe sous 2 formes en équilibre, une forme active et une forme inactive. Les anti-histaminiques n'ont pas d'activité antagoniste démontrée sur les autres récepteurs de l'histamine (H2-4). Les AH1 diminuent fortement le larmoiement, la rhinorrhée et le prurit oculo-nasal. L'efficacité des AH1 locaux est comparable à celle des AH1 oraux. Des molécules sont disponibles par voie topique, oculaire (azélastine, lévocabastine, émédastine, kétotifen, épinastine, olopatadine). L'association de formes locales et générales est possible avec, selon les études une amélioration dans les études de qualité de vie.

Les anti-dégranulants mastocytaires, que sont le cromoglycate de sodium, le nédocromil, le lodoxamide, et le N-acétyl-aspartyl-glutamide (NAAGA), sont proposés par voie locale (oculaire ou nasale pour les deux premiers) dans le traitement de la conjonctivite. Leur efficacité (principalement préventive) est bonne dans la conjonctivite. Ils inhibent la dégranulation des mastocytes en bloquant le fonctionnement des canaux calciques présents au niveau de la membrane mastocytaire, empêchant la libération des médiateurs préformés. Les effets sont relativement brefs (2 à 4 heures en moyenne) et incomplets. On doit donc recourir à plusieurs administrations journalières et à des associations médicamenteuses. Une goutte dans chaque œil doit être renouvelée 2 à 4 fois par jour.

Ces dernières années sont apparues sur le marché des nouvelles molécules (kétotifen, épinastine, olopatadine) associant à leur effet AH1 (ces molécules sont d'ailleurs classées dans la famille des anti H1), d'autres effets pharmacologiques comme des propriétés AH2 (épinastine), anti-dégranulantes (kétotifen, épinastine, olopatadine) et « anti-inflammatoires » par inhibition de certaines interleukines (olopatadine). Il s'agit de molécules à effets multiples et non comme pour le glaucome d'association de familles thérapeutiques. Ces actions multiples ont été démontrées dans de nombreuses études *in vitro* pour les trois, mais surtout *in vivo* pour l'une d'entre elles (olopatadine). De nombreuses études (en particulier par tests de provocation conjonctivale) ont montrés des effets supérieurs de ces molécules par rapport à AH1 « purs » et aux anti-dégranulants.

Les corticostéroïdes en inhibant la voie de la phospholipase A2, diminuent la synthèse d'acide arachidonique et de ses dérivés (prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes). Ils n'ont aucun effet sur phase aiguë (n'empêchent pas l'histaminolibération), mais essentiellement à la phase tardive en réduisant l'infiltration tissulaire leucocytaire. A concentration élevée ils modifient directement la perméabilité vasculaire et l'œdème,

et inhibent la néovascularisation cornéenne. Ces propriétés en feraient le traitement de choix de toutes les conjonctivites allergiques si, malheureusement, ils n'étaient pas dépourvus d'effets secondaires potentiellement cécitants.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont montré, dans plusieurs études cliniques, chez des patients atteints de pathologies allergiques oculaires de sévérité variable, qu'ils réduisaient la symptomatologie allergique, en particulier le prurit, mais aussi les larmoiements, l'hyperhémie conjonctivale, la photophobie et la rhinorrhée. De même, le recours aux tests de provocation conjonctivale a permis de démontrer leur efficacité préventive sur le prurit et l'hyperhémie. Pour certains auteurs, leur efficacité serait comparable à celle de certains antihistaminiques/antidégranulants. En revanche, leur effet clinique sur les lésions cornéo-conjonctivales est variable selon les études et toujours modérées. L'utilisation des AINS topiques n'est proposée qu'en seconde intention.

La ciclosporine, dont l'efficacité en collyre à 2% dans la KCV a été démontrée dès 1986. Depuis, de nombreuses études ont confirmé cette efficacité, soit seule dans les formes peu sévères, soit en tant qu'épargneur de corticoïdes dans les formes cortico dépendantes. Après arrêt du traitement, il existe une rémanence d'effet de 2 à 4 mois selon les études. La tolérance locale du collyre à la ciclosporine est très bonne chez l'enfant, avec parfois des picotements à l'instillation. La ciclosporine par voie orale (3-5 mg/kg/j) est réservée aux inflammations oculaires sévères. Elle peut être utilisée lors de KCA grave. Cependant, les effets secondaires importants (insuffisance rénale, hypertension artérielle, hépatotoxicité, hypertrichose, hyperplasie gingivale et lymphome) en limitent ses indications.

Le tacrolimus (FK506) dans sa forme en collyre ou pommade à 0,1% a été testé avec succès contre placebo dans deux séries de quelques patients. Les taux d'ECP dans les larmes étaient diminués après traitement.

L'immunothérapie a pour but d'induire une tolérance de l'organisme vis-à-vis d'un allergène, mais son efficacité sur les manifestations oculaires est inconstante. Elle consiste en une administration répétée de l'allergène à dose croissante. Son administration par voie générale comporte des risques de réactions anaphylactiques qui restent rares. Cependant une exacerbation de la symptomatologie oculaire peut être observée lors de l'augmentation des concentrations devant faire moduler celle-ci.

■ Les traitements chirurgicaux

Le traitement chirurgical est avant tout celui des plaques vernoales. La plaque doit être « grattée » si l'on veut obtenir la cicatrisation de l'ulcère. En cas d'échec, une greffe de membrane amniotique dans le lit de l'ulcère peut être très

efficace mais laisse souvent des cicatrices opaques. La cryothérapie conjonctivale qui fut souvent le seul moyen thérapeutique des formes sévères de vernale est actuellement à proscrire en raison des dégâts conjonctivaux qu'elle provoque.

Les stratégies en fonctions des formes cliniques

■ Conjonctivites allergiques IgE médiées aiguës

La symptomatologie étant directement liée au contact massif avec l'allergène, son élimination en est le premier temps. L'utilisation de solutions de lavage oculaire est un temps capital. Elle permet d'éliminer allergènes et médiateurs inflammatoires. On conseillera au patient également de se changer de vêtements et de prendre une douche afin d'éliminer les allergènes portés. L'utilisation d'anti-H1 locaux prend son intérêt dans cette manifestation directement liée à la libération d'histamine. Elle va rapidement calmer prurit et rougeur. L'utilisation de corticoïdes n'a comme seul intérêt que de diminuer plus rapidement le chémosis. Une prise en charge préventive des récurrences est souvent nécessaire. Les molécules à effets multiples y ont tout leur intérêt en traitant la crise mais aussi en prévenant les récurrences.

■ Conjonctivites allergiques IgE médiée en phase « chronique » (perannuelles et saisonnières)

Le traitement de ces conjonctivites passe dans un premier temps par l'identification et l'éviction de ou des allergènes responsables. Si cela n'est pas possible, l'évitement du contact avec l'allergène sera prôné (ex : reclassement professionnel). L'adjonction de larmes artificielles ou de solution de lavage oculaire sera fortement conseillée. Ces manifestations étant liées à un mécanisme d'hypersensibilité immédiate, IgE médiées, la symptomatologie est habituellement modérée, avec un risque de séquelles oculaires à long terme extrêmement faible. Les anti-H1 généraux ou locaux et les anti-dégranulants mastocytaires seront à privilégier dans la prise en charge des épisodes aigus et dans le traitement de fond de la pathologie en l'absence d'efficacité suffisantes des consignes d'éviction et de lavages. Là aussi les molécules à effets multiples apparaissent comme les traitements de choix, associant efficacité, instillations limitées et meilleure observance. Leur caractère rarement isolé, souvent associé à une rhinite et/ou un asthme allergique, va conduire le plus souvent à l'utilisation des anti-H1 par voie générale. Ceci ne dispense pas de leur utilisation locale, majorant ainsi leur effet. En cas de forme

plus sévère, l'instillation de corticoïdes pourra se faire. Ils devront être utilisés en cure courte et dose importante afin de prévenir une dépendance. L'immunothérapie spécifique ne sera que rarement proposée dans les formes oculaires pures. Elle sera débutée en période de calme en cas de rhinoconjonctivite et/ou d'asthme.

■ Kératoconjonctivite vernale

En dehors des poussées inflammatoires, le traitement de fond varie selon le degré d'inflammation de base. Il peut comprendre uniquement le port de verres filtrants les UV, d'une casquette avec visière portée devant (!!!) associés à des lubrifications au sérum physiologique ou aux larmes artificielles non conservées. Dans les formes plus sévères, un anti-dégranulant mastocytaire local sans conservateur suffit en général. Parfois un collyre anti-histaminique, parfois associé à un anti-histaminique oral, peut être nécessaire. En cas de difficultés d'ouverture des yeux le matin, l'application au coucher de pommade (ex : vitamine A pommade) peut être utile, réalisant un effet de pansement cornéen vis-à-vis des protéases, des éosinophiles

En période de crises, les lunettes de soleil et la lubrification oculaire au sérum physiologique froid, voire l'application d'un cataplasme glacé, s'imposent. Un anti-histaminique local associé à un anti-dégranulant mastocytaire sont indiqués. Les AINS en collyre peuvent être prescrits (mais sont souvent mal tolérés). En l'absence de kératite, les corticoïdes locaux ne sont pas indiqués. En cas de kératite ponctuée sévère confluente, des corticoïdes locaux doivent être prescrits. La cure sera si possible courte (2 semaines au maximum) et les doses dégressives. La surveillance du tonus oculaire est nécessaire, en particulier, chez l'enfant.

Un ulcère vernal nécessite une corticothérapie locale utilisant un corticoïde puissant de type dexaméthasone ou betaméthasone, à forte dose (une goutte 8 à 12 fois par jour). Une couverture par un antibiotique local est souvent associée en raison du risque de surinfection. La surveillance de la fermeture de l'ulcère doit être quasi-quotidienne, à la recherche d'une surinfection ou d'un amincissement cornéen. Les doses de corticoïdes seront diminuées progressivement dès la cicatrisation de l'ulcère. Les traitements locaux à visée cicatrisante n'ont que peu d'intérêt, car l'ulcère est plus d'origine inflammatoire que mécanique.

Une plaque vernale nécessite un grattage chirurgical, sous anesthésie générale si l'enfant n'est pas coopérant, ou parfois à la lampe à fente sous anesthésie topique chez les plus grands. Ensuite, le traitement instauré est celui de l'ulcère vernal. Une membrane amniotique peut être utilisée dans les cas rebelles. Dans les formes sévères cortico-dépendantes avec complication cornéenne, plusieurs traitements épargneurs de

Allergies oculaires

corticoïdes sont proposés, seuls ou en association. La ciclosporine en collyre, à concentration de 0,5% à 2% est certainement la meilleure indication aujourd'hui. Elle ne s'envisage que pendant les périodes inflammatoires et représente un agent épargneur de corticoïdes. En cas d'asthme associé, les anti-leukotriènes oraux comme le montelukast (Singulair®) peuvent être efficaces. L'aspirine orale semble efficace, mais les doses nécessaires sont très élevées (25-50 mg/kg/j), ce qui limite la durée d'utilisation du traitement.

Il faut également éliminer une allergie médicamenteuse possible sur un terrain atopique. La cryothérapie des papilles géantes, la résection des papilles et l'utilisation de la mitomycine doivent être réservées aux cas les plus rebelles et limité en nombre de réalisation sous peine d'altérer de façon irréversible la surface oculaire du patient (risque de syndrome sec secondaire invalidant). Les corticoïdes par voie orale peuvent être nécessaires dans les très rares formes rebelles à tout autre traitement avec menace visuelle. La durée du traitement devra être la plus courte possible en raison des risques de cortico-dépendance et de complications iatrogènes systémiques chez l'enfant. Les immunosuppresseurs par voie systémique ne sont pas indiqués dans la KCV.

■ Kératoconjonctivite atopique

Forme sévère de manifestation allergique oculaire, elle est souvent associée à des manifestations systémiques nécessitant une prise en charge. L'éviction des allergènes et des substances toxiques et/ou irritantes est capitale. Lors d'éviction impossible les antidégranulants mastocytaires associés aux anti-H1 oraux sont proposés comme traitement de fond. Les blépharites souvent associées doivent être prises en charge, le tacrolimus y trouve une place particulière en application locale. Le recours aux lavages des culs-de-sac conjonctivaux et l'apport de substituts lacrymaux, apporte souvent un traitement adjuvant fort utile. En période inflammatoire, les corticoïdes sont souvent nécessaires comme pour les KCV. Ils doivent être utilisés en cure courte. En cas de cortico-dépendance, la ciclosporine collyre peut être administrée. Malheureusement, le traitement local est souvent insuffisant. Le traitement général consiste à des Anti-H1 généraux. La ciclosporine A per os a tout son intérêt dans les

formes sévères. Les complications seront à prendre en charge comme les perforations cornéennes et les kératocônes (qui nécessitent la réalisation de kératoplasties transfixiantes ou lamellaires) ou les cicatrices palpébro-conjonctivales (chirurgie des symblépharons).

■ Conjonctivites gigantomaculaires

La prise en charge repose sur 3 axes principaux. Pour commencer, il faut éliminer le facteur mécanique irritatif à savoir une meilleure adaptation de lentille ou de prothèse, l'ablation des fils de sutures ou du matériel d'indentation extériorisé ou la réfection des bulles de filtration exubérantes. Il faut éduquer les patients sur un meilleur type de port (port quotidien moins long) et sur un meilleur entretien de leurs lentilles. Le port de lentilles à renouvellement fréquent (comme le renouvellement journalier) peut améliorer la symptomatologie. L'utilisation de traitement anti-allergique peut être nécessaire. Les antidégranulants peuvent être efficace en réalisant d'une part un effet lavage, d'autre part en inhibant la libération mastocytaire plus ou moins non spécifique. Les corticoïdes, dont l'efficacité est modeste, ne sont pas indispensables dans cette indication.

Conclusion

Une fois la forme clinique identifiée, le traitement adapté permettra d'obtenir dans la majorité des cas des résultats qui satisfieront patient et praticien. La complexité des mécanismes implique l'utilisation simultanée d'association médicamenteuse ou de molécules à effets. Un traitement simple (molécule à action unique) ne permet pas de tout régler sans effets collatéraux souvent dramatique. Il faut toujours garder à l'esprit que la première cause de malvoyance associée aux allergies oculaires est iatrogène ! ■

Conflits d'intérêts : non signalé

RÉFÉRENCES

- Mortemousque B, Stoesser F. Conjonctivites allergiques. EMC(Elsevier Masson SAS, Paris)Ophtalmologie, 21-130-E-10, 2007.
- Pisella PJ, Fauquet JL. L'allergie oculaire, Bull. Soc. Ophtal. Fr. 2007, CVII, 1-328

PUB

OPATANOL ALCON

page

59

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES
DANS LES PATHOLOGIES DE LA SURFACE OCULAIRE

Conjonctivites bactériennes de l'enfant

TRISTAN BOURCIER, DAVID GAUCHER, CLAUDE SPEEG-SCHATZ

Ophtalmologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Université Louis Pasteur

résumé

La conjonctivite bactérienne est une des « maladies » les plus fréquentes de l'enfance, puisqu'elle survient chaque année chez un enfant d'âge scolaire sur huit⁽¹⁾. Ainsi, environ 10% des enfants ont fait « l'expérience » d'au moins une conjonctivite bactérienne. L'évolution de cette affection est habituellement favorable, la guérison spontanée étant la règle. Le principal problème est celui de l'éviction scolaire et de la désorganisation familiale que cela implique. Parfois cependant, la conjonctivite s'associe à une otite ou une atteinte pulmonaire pour lesquelles un traitement antibiotique général peut s'avérer nécessaire. Nous n'aborderons dans cet article ni les conjonctivites bactériennes du nouveau-né (ophtalmie néonatale) dues à des problèmes d'environnement hospitalier ou de transmission maternelle lors de l'accouchement, ni les conjonctivites récidivantes du nourrisson pouvant révéler une imperforation des voies lacrymales, ni les conjonctivites à chlamydiae (trachome, conjonctivite à inclusion).

mots-clés

Conjonctivites bactériennes
Haemophilus influenzae
Streptococcus pneumoniae – pneumocoque
Staphylococcus aureus
Moraxella catarrhalis
Collyres antibiotiques



Le tableau clinique le plus souvent rencontré est celui d'une conjonctivite aiguë mucopurulente

Le motif de consultation est généralement stéréotypé et le diagnostic est fait dès l'interrogatoire : œil rouge, paupières gonflées, sécrétions matinales ou yeux collés, sensation de grains de sable...

L'atteinte peut être uni- ou bilatérale et les sécrétions sont généralement mucopurulentes par production accrue de mucus, accumulation de cellules épithéliales et inflammatoires. Il existe une réaction prédominante sur la conjonctive bulbaire. Une hypertrophie papillaire de la conjonctive palpébrale est habituelle en cas de conjonctivite bactérienne. Les follicules sont rares, plus volontiers associés aux conjonctivites virales, toxiques ou chlamydiennes.

La contamination de la conjonctive se fait par contact des mains sales ou à partir du nasopharynx. La plupart de ces enfants ont en effet une rhinite associée avec rétrécissement des voies lacrymales et réduction du drainage des larmes du cul de sac conjonctival. Cet état favorise l'ascension des bactéries traditionnellement présentes dans le nez et les voies aériennes supérieures, et explique le spectre bactérien spécifique des conjonctivites de l'enfant.

Le frottis conjonctival n'est pas nécessaire en cas de conjonctivite bactérienne aiguë banale; il n'a d'intérêt qu'en cas de conjonctivite sévère de l'enfant (membranes, sécrétions purulentes importantes, chémosis, larmoiement, baisse de vision, photophobie) ou en cas d'évolution défavorable sous traitement. Des prélèvements extra-ophtalmologiques seront effectués en cas de signes systémiques associés.

Chez l'enfant *Haemophilus influenzae* (45 à 60% selon les séries), *Streptococcus pneumoniae* – pneumocoque (20 à 30%), *Staphylococcus aureus* (8 à 20%) ainsi que *Moraxella catarrhalis* (5 à 10%) sont le plus souvent en cause⁽¹⁻⁴⁾. Il existe des variations saisonnières : l'incidence des conjonctivites à pneumocoques est plus fréquente en hiver contrairement à *Haemophilus influenzae* plus fréquent au printemps et en été.

> La conjonctivite à *Haemophilus influenzae* peut être associée à une infection des voies respiratoires supérieures ou à d'autres signes systémiques: malaise, fièvre, otite moyenne aiguë (syndrome conjonctivite – otite présent dans 25 à 30% des cas), épiglottite, pneumopathie, péricardite, arthrite, sinusite, cellulite orbitaire, voire méningite (souches encapsulées).



Figure 1

Conjonctivites bactériennes de l'enfant

> Les conjonctivites à *Streptococcus pneumoniae* sont également plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte. La période d'incubation est d'environ 2 jours, la conjonctivite est maximale 2 à 3 jours après son début. Des hémorragies sous conjonctivales ainsi qu'un chémosis sont fréquemment associés à l'atteinte conjonctivale. La pneumonie est rare contrairement aux symptômes respiratoires bénins.

> L'infection à pneumocoque se fait à partir de la flore endogène ou par l'intermédiaire d'une contamination aérienne. La dissémination interhumaine est favorisée par la promiscuité : crèches, écoles. *S. pneumoniae* est également responsable d'otites moyennes aiguës, de sinusites, d'angines érythémateuses, de bronchopneumopathies et c'est la deuxième cause de méningite chez l'enfant.

Des bacilles gram négatifs peuvent être identifiés en cas de pathologies chroniques de surface oculaire.

Traitement

La très grande majorité des cas de conjonctivite bactérienne aiguë de l'enfant guérissent spontanément.

Différents collyres antibiotiques ont été proposés ou étudiés : rifamycine, bacitracine, acide fusidique, tobramycine, néomycine, polymyxine B, gramicidine, chloramphénicol, quinolones...^[2-5,6]. Certaines études ont en outre montré l'intérêt des gels et des pommades antibiotiques chez l'enfant afin d'éviter les phénomènes de dilution par clignement ou de larmoiement excessif. Ces traitements par collyres antibiotiques sont tous efficaces avec disparition des symptômes en 4 à 7 jours. Les antibiotiques raccourcissent la durée des symptômes de conjonctivite mais leur effet à 8 jours n'est pas supérieur à celui d'un placebo. Les antibiotiques permettent donc une guérison (et un soulagement) plus rapide du patient, et diminuent sa contagiosité. Cependant, pour des raisons de

résistances bactériennes, leur prescription doit être réservée aux conjonctivites bactériennes sévères^[7].

Un traitement antibiotique local n'est donc justifié qu'en présence de critères de gravité :

- sécrétions purulentes importantes,
- chémosis,
- œdème palpébral,
- larmoiement,
- baisse de vision,
- photophobie^[7,8].

Chez l'enfant, la rifamycine® est l'antibiotique de choix. Toutefois sa durée d'utilisation ne doit pas être prolongée du fait de la sélection rapide de mutants résistants lorsqu'elle est utilisée en monothérapie. La bacitracine n'est plus disponible en France. En revanche, l'arrivée prochaine sur le marché d'un collyre macrolide à l'azithromycine (Azyter®) pourrait permettre d'étoffer l'arsenal antibiotique, notamment dans le cadre des conjonctivites bactériennes^[10].

Un traitement antibiotique général est de surcroît nécessaire en cas d'atteinte systémique par un *Haemophilus* ou un pneumocoque : amoxicilline + acide clavulanique pendant 10 jours.

En l'absence des critères de gravité, le traitement comprend un lavage oculaire au sérum physiologique associé à un collyre antiseptique sans vasoconstricteur pendant 5 à 7 jours. Les antiseptiques sont moins chers, tout aussi efficaces, et n'induisent pas, contrairement aux antibiotiques, de résistances bactériennes^[4,5,7,9].

Les règles d'hygiène habituelles seront rappelées aux parents : lavage des mains, utilisation de compresses stériles, éviter les frottements oculaires, utilisation d'effets de toilette à usage personnel...

L'utilisation d'un spray décongestionnant nasal adapté à l'usage pédiatrique (xylométazoline, oxymétazoline) est recommandée en cas de rhinite associée afin de maintenir un drainage correct des larmes par les voies lacrymales^[2]. ■

Conflits d'intérêts : non signalé

RÉFÉRENCES

1. Normann EK. Conjunctivitis in children. *Lancet*. 2005; 366: 6-7
2. Rose PW, Harnden A, Brueggemann AB, et al. Chloramphenicol treatment for acute infective conjunctivitis in children in primary care: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 37-43
3. Buznach N, Dagan R, Greenberg D. Clinical and bacterial characteristics of acute bacterial conjunctivitis in children in the antibiotic resistance era. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 823-828
4. Block SL, Hedrick J, Tyler R, et al. Increasing bacterial resistance in pediatric acute conjunctivitis. *Antimicrobial agents chemother*. 2000; 44: 1650-1654
5. Hwang DG, Schanzlin DJ, Rotberg MH, Foulks G, Raizman MB. A phase III placebo controlled clinical trial of 0.5% lévofloxacin ophthalmic solution for the treatment of bacterial conjunctivitis. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87: 1004-1009
6. Jackson WB, Low DE, Dattani D, Whitsitt PF, MacDougall R. Treatment of acute bacterial conjunctivitis: 1% fusidic acid viscous drops vs 0.3% tobramycin drops. *Can J Ophthalmol*. 2002; 37: 228-237
7. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires superficielles (recommandations). Juillet 2004
8. Adenis JP, Robert PY, Servantie R. Conjonctivites bactériennes: conduite à tenir en 2005. *Laboratoires Théa*
9. Iseberg SJ, Apt L, Valenton M, et al. A controlled trial of povidone-iodine to treat infectious conjunctivitis in children. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134: 681-688
10. Cochereau I, Meddeb-Ouertani A, Khairallah M, Amraoui A, Zaghoul K, Pop M, Delval L, Pouliquen P, Tandon R, Garg P, Goldshmidt P, Bourcier T. 3-day treatment with azithromycin 1.5% eye drops (Azyter®) versus 7-day treatment with tobramycin 0.3% for purulent bacterial conjunctivitis: multicentre, randomized and controlled trial in adults and children. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91: 465-469

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DANS LES PATHOLOGIES DE LA SURFACE OCULAIRE

Les tumeurs de la surface oculaire ou tumeurs malignes conjonctivales

LIVIA LUMBROSO-LE ROUIC

Institut Curie, Paris

résumé

Les tumeurs malignes conjonctivales sont une pathologie rare mais grave de la surface oculaire. Les deux principales tumeurs sont les carcinomes conjonctivaux et les mélanomes. Le diagnostic est souvent évoqué cliniquement devant l'apparition d'une tuméfaction de couleur variable, parfois bourgeonnante. Toute lésion suspecte conjonctivale nécessite son exérèse avec analyse histologique qui permet d'affirmer le diagnostic et constitue la première étape du traitement. Le caractère récidivant et la possibilité d'apparition de lésions métastatiques, même à distance du traitement initial justifient de discuter en fonction de chaque cas un traitement adjuvant et la poursuite d'une surveillance ophtalmologique et générale au long cours.

mots-clés

Mélanome conjonctival,
Mélanose primitive acquise,
Carcinome conjonctival

Les tumeurs de la surface oculaire sont constituées essentiellement par les lésions tumorales conjonctivales. Ces lésions sont pour la plupart proches du limbe, l'atteinte cornéenne présente dans certains cas correspond à une atteinte de contiguïté d'une lésion à point de départ conjonctival.

Les deux principales affections tumorales malignes primitives conjonctivales sont les tumeurs d'origine épithéliale et celles du système mélanogène. La conjonctive peut aussi être touchée par une prolifération tumorale métastatique ou dans le cadre d'une affection du système lymphoïde comme le lymphome, les autres affections malignes sont beaucoup plus rares (sarcome de Kaposi par exemple).



Aspects cliniques

■ Tumeurs épithéliales

Les néoplasies épithéliales de la surface oculaire de type épidermoïde (appelées dans la littérature scientifique anglophone Ocular surface neoplasia), regroupent l'ensemble des lésions épithéliales précancéreuses et cancéreuses de la conjonctive et de la cornée allant de la dysplasie au carcinome invasif. Il s'agit d'une pathologie rare et dont le facteur de risque majeur de survenue est l'exposition aux ultraviolets⁽¹⁻³⁾. L'Human Papilloma virus de type 16 a été fréquemment retrouvé dans les prélèvements histologiques mais le rôle exact de cette infection dans la pathogénèse de ces néoplasies est encore discuté.



▶▶▶▶ Carcinome in situ

Le carcinome *in situ* est une affection conjonctivale dont la présentation clinique est assez caractéristique du diagnostic (*Figure 1*). Le diagnostic est évoqué cliniquement devant la présence d'une lésion conjonctivale dont la couleur peut aller du blanc grisâtre au rose. Ces lésions sont légèrement surélevées mais rarement bourgeonnantes, elles siègent souvent au limbe et peuvent envahir la cornée par contiguïté. L'évolution se fait vers une augmentation progressive en surface. Le diagnostic évoqué cliniquement est confirmé par l'exérèse avec examen histologique.



▶▶▶▶ Carcinomes invasifs

Ces lésions ont des aspects cliniques très variables, la tuméfaction est souvent achrome, allant du blanc au gris ou rosé et elles sont souvent saillantes. Ces

Les tumeurs de la surface oculaire ou tumeurs malignes conjonctivales

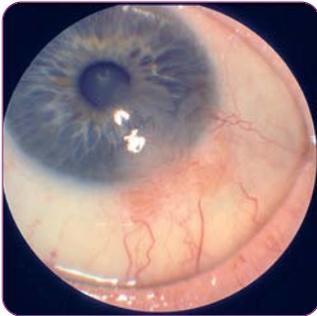


Figure 1 : Carcinome conjonctival in situ

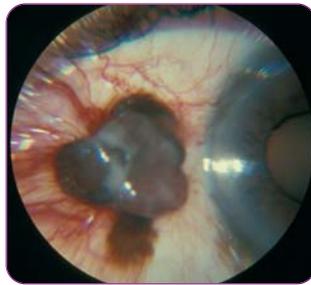


Figure 2 : Mélanome conjonctival

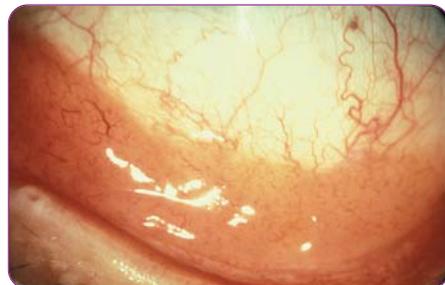


Figure 3 : Lymphome conjonctival

lésions sont souvent récidivantes après exérèse et peuvent nécessiter l'utilisation d'un traitement adjuvant.

■ Tumeurs pigmentées



Mélanose primitive acquise

Il s'agit d'une pigmentation conjonctivale plane évolutive acquise apparaissant chez le sujet de plus de 50 ans, ces lésions peuvent dans certains cas évoluer vers l'apparition d'un mélanome conjonctival. L'aspect clinique est typique avec présence de zones pigmentées conjonctivales dont l'aspect est dit « poivre et sel » mais qui sont planes.



Tumeurs malignes : le mélanome conjonctival (Figure 2)

Le mélanome conjonctival est une tumeur rare dont l'incidence est mal connue et serait évaluée à 0.02 à 0.05 cas / 1000 000 habitants dans une population occidentale. Il s'agit d'une tumeur conjonctivale saillante qui apparaît chez un patient aux alentours des 50 ans en général pigmentée mais qui peut comporter des zones achromes voire être totalement achromes ce qui rend le diagnostic initial parfois difficile. Son étiologie exacte est incertaine mais les mélanomes apparaissent la plupart du temps sur un terrain prédisposant en particulier la présence d'une mélanose primitive acquise dans près de 75 % des cas. Le rôle des ultraviolets a été évoqué mais pas encore clairement établi. Le mélanome conjonctival est une pathologie récidivante après exérèse simple et une évolution métastatique systémique ou ganglionnaire peut se voir dans près de 10% des cas⁽⁴⁾.

■ Tumeurs du système lymphoïde

Ce sont essentiellement les lymphomes conjonctivaux (Figure 3). La forme la plus fréquente est le Lymphome non Hodgkinien

de bas grade type MALT. Le traitement ophtalmologique dépend de l'extension locorégionale et générale de la lésion qui justifie dans certains cas un traitement général.



Evolution

■ Tumeurs épithéliales

Les lésions dysplasiques ou les carcinomes *in situ* évoluent exceptionnellement vers un carcinome invasif, cependant les récurrences locales sont fréquentes, et peuvent aller d'environ 5% à 30%^(5,6) et surviennent en général dans les deux ans après la chirurgie.

Les carcinomes invasifs peuvent se compliquer d'une évolution métastatique (<10%) qui peut être locorégionale (ganglions cervicaux) ou à distance (poumons, foie). Ce sont essentiellement les lésions de grande taille au moment du diagnostic.

■ Tumeurs mélanogènes

Les mélanoses conjonctivales primitives acquises peuvent augmenter en surface au cours du suivi. C'est sur ce terrain particulier, lorsqu'en anatomopathologie il existe de nombreuses atypies, qu'apparaissent la majorité des mélanomes de la conjonctive. Elles nécessitent donc une surveillance très régulière clinique pour effectuer l'exérèse de toute lésion nodulaire qui apparaîtrait au sein des zones de pigmentation planes⁽⁷⁾.

Le mélanome conjonctival a un caractère récidivant au niveau local avec des chiffres de rechutes locales qui vont de 25% à 5 ans à près de 65% à 15 ans^(4,8,9). Par ailleurs une évolution métastatique se voit dans 15% des cas à 5 ans à près de 30% à 15 ans, il s'agit de métastases ganglionnaires cervicales ou systémiques (foie et poumons). Parmi les facteurs de risque de rechute et de métastases on note les tumeurs initialement

situées à distance du limbe et les lésions dont l'exérèse initiale a été incomplète.

Un bilan d'extension est donc nécessaire dans tous les cas de tumeurs conjonctivales invasives avec recherche d'adénopathies métastatiques cervicales (clinique, TEP scanner, IRM cervicale et du massif facial) et générales par une exploration hépatique et pulmonaire.

Traitements

Le traitement des tumeurs conjonctivales repose essentiellement sur leur exérèse chirurgicale complète. L'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse permet d'affirmer la nature exacte de la lésion, son caractère éventuellement invasif et la résection chirurgicale constitue en général la première étape du traitement. En cas de tumeurs très étendues en surface la reconstruction peut nécessiter l'utilisation d'une greffe autologue ou de membrane amniotique. La plupart des lésions invasives ayant un caractère récidivant local un traitement complémentaire du lit d'exérèse doit être discuté au cas par cas afin de diminuer le risque de rechutes locales.

Tumeurs épithéliales

Après la résection chirurgicale complète un traitement adjuvant peut être proposé en cas de lésions carcinomateuses in situ mais récidivantes. Dans ces cas une cryoapplication des berges d'exérèse a été souvent conseillée. Les collyres antimitotiques sont utilisés avec d'excellents résultats sur les lésions in situ. (Mitomycine C, Interféron alpha 2 b, 5 fluorouracile). Une irradiation complémentaire du lit d'exérèse des lésions invasives est discutée au cas par cas. Les modalités d'irradiation possibles sont diverses: curiethérapie, radiothérapie externe de contact, proton thérapie par exemple.

Tumeurs du système mélanogène

Le traitement adjuvant des lésions invasives repose sur une irradiation du lit tumoral en raison du caractère récidivant de ces lésions après chirurgie simple.

Le traitement de la mélanose primitive acquise est très discuté, L'utilisation de collyres antimitotiques, en particulier de la Mitomycine C, a été proposé dans le cas des mélanoses conjonctivales mais n'est pas un traitement des mélanomes conjonctivaux.

Suivi

Le caractère récidivant des tumeurs conjonctivales et leur possible évolutivité vers une atteinte métastatique, même à distance du traitement efficace de la lésion conjonctivale, justifie la surveillance régulière clinique des patients avec la réalisation d'un examen clinique ophtalmologique très régulier et au long cours, en raison des récurrences tardives. L'examen des conjonctives palpébrales et des culs de sacs doit être systématique surtout en cas de présence de mélanose conjonctivale primitive acquise afin de dépister des petites lésions nodulaires asymptomatiques.

Un bilan général à la recherche de métastases ganglionnaires et viscérales est proposé tous les 6 mois.

Les tumeurs malignes conjonctivales qu'elles soient d'origine épithéliale ou mélanogène sont une pathologie rare mais grave. Leur potentiel métastatique justifie l'exérèse chirurgicale d'une lésion conjonctivale dont les caractéristiques cliniques peuvent faire évoquer une lésion tumorale. L'examen histologique permettra d'affirmer la nature exacte de la lésion, son caractère invasif ou pas et permettra d'orienter les traitements adjuvants ainsi que les modalités de suivi. ■

Conflits d'intérêts : non signalé

RÉFÉRENCES

1. Lee GA, Hirst LW. Incidence of ocular surface epithelial dysplasia in metropolitan Brisbane. A 10-year survey. *Arch Ophthalmol* 1992;110(4):525-7.
2. Lee GA, Williams G, Hirst LW, Green AC. Risk factors in the development of ocular surface epithelial dysplasia. *Ophthalmology* 1994;101(2):360-4.
3. Kiire CA, Dhillon B. The aetiology and associations of conjunctival intraepithelial neoplasia. *Br J Ophthalmol* 2006;90(1):109-13.
4. Shields CL, Shields JA, Gunduz K, et al. Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2000;118(11):1497-507.
5. Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol* 1995;39(6):429-50.
6. Tunc M, Char DH, Crawford B, Miller T. Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases. *Br J Ophthalmol* 1999;83(1):98-103.
7. Shields JA, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Primary Acquired Melanosis of the Conjunctiva: Risks for Progression to Melanoma in 311 Eyes. *The 2006 Lorenz E. Zimmerman Lecture*. 2007.
8. Anastassiou G, Heiligenhaus A, Bechrakis N, et al. Prognostic value of clinical and histopathological parameters in conjunctival melanomas: a retrospective study. *Br J Ophthalmol* 2002;86(2):163-7.
9. Tuomaala S, Kivela T. Metastatic pattern and survival in disseminated conjunctival melanoma: implications for sentinel lymph node biopsy. *Ophthalmology* 2004;111(4):816-21.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DANS LES PATHOLOGIES DE LA SURFACE OCULAIRE

Conduite à tenir en cas de sclérites et épisclérites

ERIC GABISON

Fondation ophtalmologique A. de Rothschild Paris

résumé

La sclère est la tunique externe de l'œil sur laquelle s'insèrent les muscles oculomoteurs. Constituée de collagènes et de protéoglycanes, sa structure est très proche de celle des articulations, c'est pourquoi de nombreuses affections rhumatologiques inflammatoires ont un retentissement scléral. Si les épisclérites simples sont le plus souvent bénignes, les sclérites sont souvent associées à des maladies de système qui légitiment une enquête étiologique et une prise en charge multidisciplinaire.

mots-clés

Sclérite
Episclérite
Wegener
Polyarthrite rhumatoïde
Vascularite



Sclérites Antérieures

La classification des sclérites antérieures la plus utilisée en pratique est clinique. On distingue ainsi, les sclérites antérieures diffuses, nodulaires, et nécrosantes. (Figure 1).

■ Sclérites antérieures diffuses

Il s'agit de la forme la plus fréquente et la plus bénigne de sclérite (Figure 1). L'association à une maladie de système est retrouvée dans 20 à 45% des cas. L'œil est douloureux et le siège d'une rougeur le plus souvent diffuse. L'évolution est le plus souvent favorable.

■ Sclérites antérieures nodulaires

L'association à une pathologie de système est retrouvée dans près de 50% des cas (Figure 2). Un ou plusieurs nodules peuvent être présents au cours de cette variété de sclérite. Le diagnostic est ici souvent plus précoce en raison de l'importance de l'oedème scléral et de la douleur.

■ Sclérites antérieures nécrosantes

Les sclérites nécrosantes sont rares mais les plus sévères et les plus destructrices. On en distingue deux formes cliniques en fonction de la présence ou non d'inflammation.

● Sclérites nécrosantes avec inflammation :

Ces formes sont associées à une maladie de système dans plus de 60% des cas. Les deux pathologies les plus fréquemment impliquées sont la polyarthrite rhumatoïde et la granulomatose de Wegener. L'examen clinique retrouve des irrégularités de calibre vasculaire et des zones localisées de non perfusion. La nécrose sclérale est parfois visible sous la forme d'une coloration sombre de la choroïde sous-jacente.

● Sclérites nécrosantes sans inflammation :

Les sclérites antérieures nécrosantes sans inflammation ou scléromalacies perforantes est l'apanage des formes évoluées de polyarthrite rhumatoïde. Elles se distinguent des autres formes cliniques par l'absence de douleur ou l'existence

Conduite à tenir en cas de sclérites et épisclérites

d'une simple gêne. L'examen clinique retrouve une zone pâle de sclère amincie et avasculaire, à l'emporte-pièce, qui laisse insidieusement la choroïde à nue avec sa couleur noire caractéristique.



Bilan et prise en charge

La sclérite est la manifestation ophtalmologique d'une maladie systémique dans près d'un cas sur deux. Elle peut l'accompagner ou la suivre, mais aussi la précéder, d'où l'importance de répéter des bilans initiaux négatifs car le pronostic vital peut être en jeu dans certaines étiologies (**Tableau 1 et 2**).

La prise en charge collégiale de patients atteints de sclérites avec le médecin traitant et l'interniste ou le rhumatologue est essentielle, en particulier en cas d'utilisation de traitements immunosuppresseurs (**Arbre thérapeutique 1**).

Diagnostic étiologique des sclérites

Vascularites systémiques

- Polyarthrite rhumatoïde
- Périartérite Nœuse
- Granulomatose de Wegener :
- Churg-Strauss
- Cryoglobulinémie mixte
- Polychondrite atrophiante
- Horton
- Vascularite de Cogan
- Syndrome de Behçet

Pathologies dermatologiques

- Lupus érythémateux disséminé
- Rosacée

Spondylarthropaties

- Spondylarthrite ankylosante
- Arthrite psoriasique
- Entérocolopathies (crohn, RCH)

Autres pathologies systémiques avec atteinte sclérale

- Vascularite à IgA (Purpura Rhumatoïde, maladie de Berger)
- Syndrome de GoodPasture

Granulomatose infectieuse

- Tuberculose
- Lèpre
- Syphilis
- Maladie de Lyme

Infections virales

- Herpes simplex
- Zona

Iatrogénie

- Post-chirurgie (strabisme, chirurgie du ptérygion)
- Biphosphonates
- Etanercept (Enbrel*)

Tableau 1

Examens complémentaires au cours des sclérites et épisclérites* en absence d'orientation clinique

Examens biologiques

- NFS, VS, CRP, fibrinogène
- Electrophorèse des protéines plasmatiques
- Bilan rénal et hépatique
- Latex, Waaler Rose
- Anticorps anti-citruiline
- Anti Ro-SSA ; La-SSB +/- Biopsie des glandes salivaires accessoires
- Ac anti-nucléaires +/- anti-DNA natifs
- Ac anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
- TPHA, VDRL
- Sérologie VIH (1 & 2)
- Sérologies hépatite B et C
- IDR (tuberculine)

Imagerie

- Radiographie de Thorax F+P
- Radiographies des articulations douloureuses

*épisclérites nodulaires ou récidivantes, persistantes
Tableau 2



Figure 1 : Sclérite antérieure diffuse

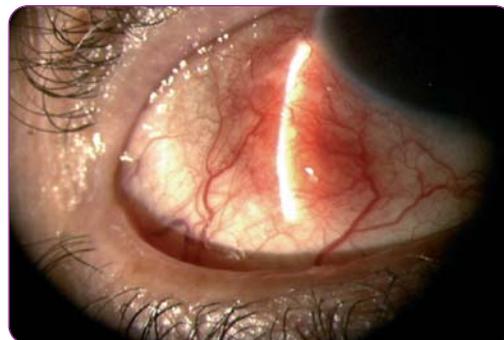
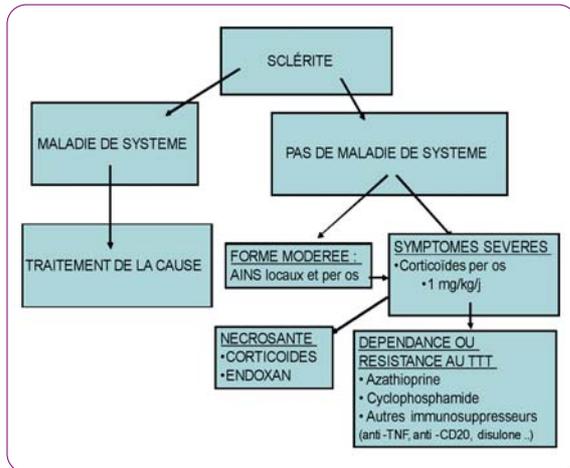


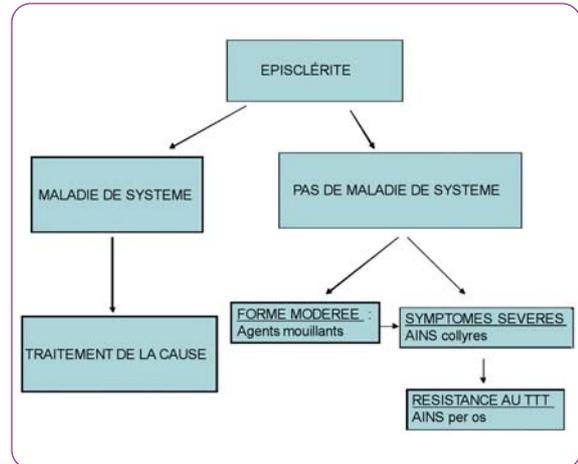
Figure 2 : Sclérite Nodulaire

Conduite à tenir en cas de sclérites et épisclérites

Prise en charge thérapeutique



Arbre thérapeutique 1



Arbre thérapeutique 2

Episclérites

Dans la majorité des cas, l'épisclérite n'est qu'une manifestation bénigne non spécifique d'une pathologie de la surface oculaire. En effet, toutes les inflammations de celle-ci peuvent se compliquer d'épisclérite. L'examen sera ainsi particulièrement orienté vers la recherche de signes de meibomite, de iatrogénie ou d'allergie. Sinon, les étiologies associées aux épisclérites identiques à celles retrouvées au cours des

sclérites. Dans la majorité des cas, en l'absence de symptôme ou d'élément d'orientation, aucun bilan biologique n'est prescrit. Cependant, en l'absence de pathologie flagrante de la surface oculaire, en cas d'épisclérite nodulaire ou de formes particulièrement récidivante ou persistante, un bilan limité sera demandé (Tableau 2) pour adapter la thérapeutique (Arbre thérapeutique 2). ■

Conflits d'intérêts : non signalé

RÉFÉRENCES

- Eric Gabison, Thanh Hoang-Xuan. Sclérites, épisclérites et autres pathologies de la sclère. Encyclopédie médico-chirurgicale (sous presse).
- Watson PG et coll. The sclera and systemic disorders. Second edition ed. 2004; Butterworth Heinemann.

PUB

DENSMORE

page

68

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DANS LES PATHOLOGIES DE LA SURFACE OCULAIRE

Les syndromes de Stevens-Johnson et Lyell

J. GUEUDRY, M. MURAINÉ

Hôpital Charles Nicolle, Rouen

résumé

Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell sont des affections cutanéomuqueuses le plus souvent d'origine médicamenteuse. Elles sont rares et graves engageant le pronostic vital. Elles se caractérisent par une nécrose étendue de l'épiderme, touchant à la fois la peau et les muqueuses. Le syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell correspondent à un spectre d'affections qui partagent les mêmes caractéristiques physiopathologiques, cliniques et histologiques et ne se différencient que par l'étendue de la surface décollée. Dans la majeure partie des cas, il se développe dans les suites d'une prise médicamenteuse. L'atteinte oculaire survient dès le stade aigu avec une atteinte de la muqueuse conjonctivale à type de conjonctivite catarrhale ou de conjonctivite pseudomembraneuse compliquée ou non d'ulcère cornéen. Son intensité conditionne l'intensité des séquelles oculaires après la cicatrisation cutanée. Les séquelles ophtalmologiques correspondent à un tableau de conjonctivite fibrosante évolutif ou non dont le fil conducteur est l'inflammation de la surface oculaire aggravant plus ou moins le syndrome sec qui à son tour peut augmenter l'inflammation. Les séquelles oculaires peuvent être dramatiques chez certains patients et peuvent conduire à l'état de cécité par atteinte cornéenne bilatérale (figure 1). En l'absence de traitement spécifique disponible, il faut dans tous les cas effectuer un traitement symptomatique afin de soulager au mieux les patients. Nous précisons ici les modalités de prise en charge en fonction du stade et de l'intensité de la maladie.

mots-clés

Cornée
Surface oculaire
Conjonctivite catarrhale
Affection cutanéomuqueuse
Nécrose de l'épiderme



Traitement au stade aigu

A ce stade, il n'existe pas de traitement spécifique des complications oculaires. La corticothérapie locale n'a pas montré d'effets bénéfiques mais reste discutée. Le traitement symptomatique vise à protéger la cornée et à maintenir l'équilibre et l'hydratation de la surface oculaire pour minimiser les atteintes ultérieures. Les soins locaux intensifs sont nécessaires. Ils sont pratiqués toutes les deux heures et consistent en l'instillation de collyres mouillants. Un collyre antiseptique sans conservateurs est également instillé. Très récemment le rôle délétère de l'utilisation d'antibiotiques collyres a été mis en avant. Le rôle des conservateurs contenus dans ces collyres pourrait en être la cause, par sa toxicité sur les glandes lacrymales accessoires⁽¹⁾.

De manière empirique, un débridement conjonctival quotidien, réalisé par un ophtalmologiste avec des bâtonnets en verre ou en mousse, permet de lever les adhérences fibreuses entre les conjonctives tarsales et bulbaires et permettrait d'éviter ainsi la constitution de symblépharons. Ce débridement permet aussi de diminuer l'effet abrasif occasionné par la présence de fausses membranes à la face interne des paupières sur la cornée. Cependant l'intérêt d'un tel débridement sur l'évolution de l'atteinte ophtalmologique n'a jamais été prouvé. Récemment, du fait de ses propriétés anti-inflammatoires et procicatrisante et par analogie à son utilisation dans les brûlures oculaires, la greffe de membrane amniotique a été rapportée avec des résultats encourageants⁽²⁾. Dans les exceptionnels cas de perforation cornéenne, elle est utilisée à visée tectonique « en multicouches » pour combler la déhiscence.



Traitement au stade de séquelles

Le traitement est là encore symptomatique. Il vise à soulager le patient et à casser le cercle vicieux qui a pu s'installer. Il repose sur plusieurs axes :

■ Le traitement local au stade des séquelles

Le traitement de la sécheresse oculaire est capital et sans particularité. Il fait appel aux substituts lacrymaux sans conservateurs, aux mesures environnementales (humidificateurs, lunettes à chambre humide..) et à l'arrêt éventuel de traitements généraux favorisant l'œil sec.

La prescription d'un collyre à la ciclosporine à 0,05% préparé par les pharmacies hospitalières ou de Restasis® (collyre à la ciclosporine à 0,05% commercialisé aux Etats-Unis) via une autorisation temporaire d'utilisation par le biais d'une pharmacie hospitalière est possible. Le collyre à la ciclosporine réduit l'inflammation conjonctivale et augmente le nombre de cellules à mucus. L'efficacité du produit n'est mise en évidence que 1 à 6 mois après le début du traitement, ce qui fait souvent conseiller une corticothérapie locale pendant le premier mois de traitement.

■ Le traitement général au stade des séquelles

Les cyclines sont utilisées depuis plusieurs années dans la rosacée non pas pour leurs propriétés anti-bactériennes mais pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Elles ont cependant un certain nombre d'effets secondaires comme la photosensibilisation ou les troubles gastro-intestinaux induits. Elles améliorent la meibomite très fréquente chez ces patients. Les traitements immunosuppresseurs par voie générale sont utilisés dans les formes chroniques sévères avec succès par certaines équipes⁽³⁾. Leur utilisation vise à casser le cercle autoentretenu d'aggravation "syndromes secs oculaires- inflammation".

■ Les verres scléaux

Les verres scléaux perméables à l'oxygène sont une véritable révolution dans la prise en charge de ces patients. Ils sont désormais remboursés par l'assurance maladie depuis octobre 2007. Ce sont de grandes lentilles spéciales qui ne prennent appui que sur la conjonctive sclérale (*figure 2*) et passent en pont en avant de la cornée et du limbe⁽⁴⁾. Leur efficacité dans le cadre des syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson est double: tout d'abord réfractive, car leur adaptation est possible quelles que soient les déformations de la cornée, permet de gommer certains astigmatismes majeurs; enfin à visée thérapeutique puisqu'ils offrent une protection mécanique contre l'irritation des cils et des paupières et permettent de maintenir un réservoir liquidien permanent devant la cornée (*figure 3*).

■ La chirurgie reconstructrice de la conjonctive et des paupières

La levée des symblépharons est indispensable avant toute reconstruction de la surface oculaire ou quand ils empêchent l'adaptation des verres scléaux. Elle repose sur l'exérèse de la conjonctive pathologique et son remplacement soit par une greffe de muqueuse buccale prélevée dans la bouche du patient soit par une greffe de membrane amniotique. Le retrait des cils frotteurs est également capital si l'on veut éviter toute



Figure 1 : Séquelles oculaires au cours d'un syndrome de Stevens-Johnson avec vascularisation et kératinisation de la surface cornéenne.



Figure 2 : Verres scléaux.



Figure 3 : Patient équipé par des verres scléaux pour séquelles oculaires de syndrome de Lyell.

aggravation mécanique. On peut proposer une électrolyse ciliaire en cas de cil aberrant unique ou très peu nombreux, ou bien une cryothérapie pour traiter des zones plus étendues mais il existe cependant un risque de dépigmentation. En cas de malpositions palpébrales associées, un traitement chirurgical peut être nécessaire.

■ Reconstruction de la surface oculaire par thérapie cellulaire

Dans le cadre des syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson, lorsque la surface oculaire est détruite, il est impossible de réaliser une greffe de cornée car l'épithélium pathologique qui appartient au receveur, recouvre invariablement le greffon et l'opacifie rapidement. La seule alternative est de reconstituer chirurgicalement l'épithélium cornéen en transplantant des cellules souches provenant soit de l'œil adelphe lorsque celui-ci est sain⁽⁵⁾, soit d'un autre patient lorsque la pathologie est bilatérale⁽⁶⁾. Malheureusement, les échecs sont très nombreux car les rejets sont fréquents malgré un traitement immunosuppresseur bien conduit. La technique la plus récente consiste à transplanter des cellules souches prélevées sur l'œil sain après les avoir multipliées en laboratoire. Cette technique très récente n'est pas utilisée pour l'instant en France dans l'attente d'une autorisation émanant de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire. Cette technique ne peut en revanche s'appliquer qu'aux pathologies unilatérales ou bilatérales mais très asymétriques car il est nécessaire d'obtenir des cellules souches saines sur le même patient. Afin de contourner ce problème, des équipes cherchent à mettre au point des greffes autologues à partir de prélèvements épithéliaux d'autres tissus. En 2004, les greffes d'expansion de cellules souches épithéliales prélevées à partir de la muqueuse buccale puis multipliées in vitro ont montré leur efficacité au cours de 2 études pilotes

chez l'homme^(7,8) avec un recul de 14 mois, puis sur plus de patients avec un recul de 20 mois⁽⁹⁾. Elles peuvent être combinées dans un deuxième temps à une kératoplastie classique⁽⁶⁾. Le succès de ces greffes tiendrait à la persistance des cellules greffées sur la surface oculaire⁽¹⁰⁾.

■ Kératoprothèse

En cas de cécité bilatérale, il est toujours possible de proposer au patient et sur un seul œil la mise en place chirurgicale d'une kératoprothèse. Seule l'ostéo-odontokératoprothèse a permis des cas de récupération visuelle à long terme. Cette technique difficile nécessite une équipe pluridisciplinaire car la cornée artificielle doit être enchâssée dans l'os dentaire d'une canine prélevée chez le patient⁽¹¹⁾.

Le traitement des séquelles oculaires tardives est particulièrement difficile lors des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell. La prise en charge de la pathologie est de ce fait capitale au stade aigu. En utilisant tous les traitements à visée symptomatique connus, elle doit permettre de diminuer ou de stopper l'auto-aggravation progressive des atteintes de la surface oculaire et d'améliorer la qualité de vie de nos patients. ■

Conflits d'intérêts : non signalé

RÉFÉRENCES

1. Yip LW, Thong BY, Lim J, et al. Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *Allergy* 2007;62(5):527-31.
2. Muraine M, Gueudry J, Toubeau D, et al. Intérêt des greffes de membranes amniotiques dans les pathologies oculaires de surface. *J Fr Ophthalmol* 2006;29(9):1070-83.
3. De Rojas MV, Dart JK, Saw VP. The natural history of Stevens Johnson syndrome: patterns of chronic ocular disease and the role of systemic immunosuppressive therapy. *Br J Ophthalmol* 2007;91(8):1048-53.
4. Laroche JM, Baechele F, Delcampe A, et al. Vers une réhabilitation des verres scléraux ? *J Fr Ophthalmol* 2004;27(8):877-82.
5. Muraine M, Salsessy P, Watt L, et al. Déficience des cellules germinatives de l'épithélium cornéen et autogreffe limbique. *J Fr Ophthalmol* 2000;23(2):141-50.
6. Espana EM, Di Pascuale M, Grueterich M, et al. Keratolimbal allograft in corneal reconstruction. *Eye* 2004;18(4):406-17.
7. Nishida K, Yamato M, Hayashida Y, et al. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *N Engl J Med* 2004;351(12):1187-96.
8. Inatomi T, Nakamura T, Kojima M, et al. Ocular surface reconstruction with combination of cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation and penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2006;142(5):757-64.
9. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, et al. Midterm results on ocular surface reconstruction using cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation. *Am J Ophthalmol* 2006;141(2):267-75.
10. Nakamura T, Inatomi T, Cooper LJ, et al. Phenotypic investigation of human eyes with transplanted autologous cultivated oral mucosal epithelial sheets for severe ocular surface diseases. *Ophthalmology* 2007;114(6):1080-8.
11. Falcinelli G, Falsini B, Taloni M, et al. Modified osteo-odonto-keratoprosthesis for treatment of corneal blindness: long-term anatomical and functional outcomes in 181 cases. *Arch Ophthalmol* 2005;123(10):1319-29.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DANS LES PATHOLOGIES DE LA SURFACE OCULAIRE

Traitement des pemphigoïdes cicatricielles et autres maladies bulleuses auto-immunes avec atteinte oculaire

SERGE DOAN

Praticien Hospitalier, Hôpital Bichat et Fondation A de Rothschild, Paris

résumé

La pemphigoïde cicatricielle est une maladie rare potentiellement cécitante. Elle nécessite un traitement avant tout systémique basé sur les immunosuppresseurs/immunomodulateurs au long cours : dapsone (Disulone®) pour les formes modérées, cyclophosphamide (Endoxan®) pour les cas plus sévères. La toxicité de ces traitements impose une prise en charge par un spécialiste. Le traitement chirurgical est difficile et décevant.

mots-clés

Pemphigoïde cicatricielle
Pemphigoïde des muqueuses
Conjonctivite
Kératite
Cécité
Maladie auto-immune
Peau
Fibrose conjonctivale
Immunosuppresseurs
Greffes de limbe
Membrane amniotique
Kératoplastie
Inflammation

Les maladies bulleuses auto-immunes oculaires sont avant tout les pemphigoïdes des muqueuses. Il s'agit en fait d'un spectre hétérogène de plusieurs maladies :

- Pemphigoïde cicatricielle, la plus fréquente
- Epidermolyse bulleuse acquise (jeune)
- Maladie à IgA linéaire
- Dermatite herpétiforme
- Herpès gestationis
- (Pemphigoïde bulleuse)

Toutes sauf la pemphigoïde bulleuse, se caractérisent par une inflammation conjonctivale fibrosante.

Le pemphigus paranéoplasique et le lichen plan sont deux autres atteintes auto-immunes fibrosantes, dont le traitement diffère des pathologies précédentes.

Rappel clinique

Le tableau clinique est celui d'une conjonctivite chronique évoluant par poussée chez une personne âgée dans le cas le plus fréquent de la pemphigoïde cicatricielle. Il existe une hyperhémie conjonctivale avec sécrétions, rarement des ulcères conjonctivaux. Une fibrose conjonctivale avec comblement des culs-de-sacs et symblépharons est caractéristique de la maladie. Les complications sont palpébrales (entropion trichiasis) et cornéennes (déficits épithéliaux, ulcères, abcès, néovascularisation, pannus, kératinisation, xérosis) pouvant aboutir à une cécité cornéenne.

Le diagnostic repose sur la présence d'atteintes mucocutanées extra-oculaires (buccales, cutanées, nasales, ...), et sur la biopsie muqueuse ou cutanée qui montre des dépôts d'anticorps au niveau de la membrane basale. Un diagnostic de certitude est important pour entreprendre le traitement car celui-ci est potentiellement très toxique, surtout au vu du grand âge des patients.



Traitements des pemphigoïdes des muqueuses

La stratégie thérapeutique doit prendre en compte le terrain, l'évolutivité et la menace visuelle.

Etant donné l'âge parfois avancé des patients, une évaluation du rapport bénéfice/risque doit être réalisée lorsqu'on engage le traitement, car la toxicité de celui-ci est très fréquente, de l'ordre de 50% des cas.

Un traitement n'est envisagé qu'en cas de forme évolutive, c'est-à-dire avec une inflammation oculaire visible et une progression de la fibrose. Il sera plus agressif en cas d'évolution rapide ou de menace visuelle.

Il sera au mieux géré par un spécialiste habitué au traitement de cette maladie rare.

La maladie étant systémique, le traitement sera avant tout général, les traitements locaux étant d'efficacité limitée. Sa durée sera prolongée, supérieure à 6 mois, en pratique quelques années.

■ Le traitement systémique

On distingue schématiquement 3 situations :

- Les formes peu sévères et d'évolution lente : la Disulone® est le traitement de choix
- Les formes sévères : l'Endoxan® s'impose
- Les formes réfractaires : des traitements de sauvetage comme le Mabthéra® ou les immunoglobulines polyvalentes sont utilisés.



Les formes peu sévères et d'évolution lente

L'inflammation est modérée, la fibrose variable mais sans menace visuelle.

C'est la **dapsone (Disulone®)** qui est utilisée en première intention. Il s'agit d'un immunomodulateur administré par voie orale. Un bilan pré-thérapeutique est indispensable pour éliminer les contre-indications : un déficit en G6PD érythrocytaire faisant courir le risque d'une anémie hémolytique grave, une allergie aux sulfamides, une porphyrie.

Le traitement est débuté à la dose de 50 mg/j (soit 1/2 comprimé) puis augmenté à 100 mg/j après 2 semaines. L'efficacité est évaluée à 1 mois. Les doses peuvent être augmentées jusqu'à 200 mg/j.

La surveillance est essentielle car la toxicité de la dapsone est importante, en particulier au niveau hématologique. Au début du traitement, le risque d'agranulocytose (rare mais grave) impose un contrôle de la NFS de façon hebdomadaire pendant 2 mois. Une recherche de méthémoglobinémie sera également réalisée, de même qu'un bilan hépatique et rénal. Une réaction immunoallergique (« dapsone syndrome ») généralisée peut aussi survenir rarement (fièvre, pneumopathie, hépatite, ...).

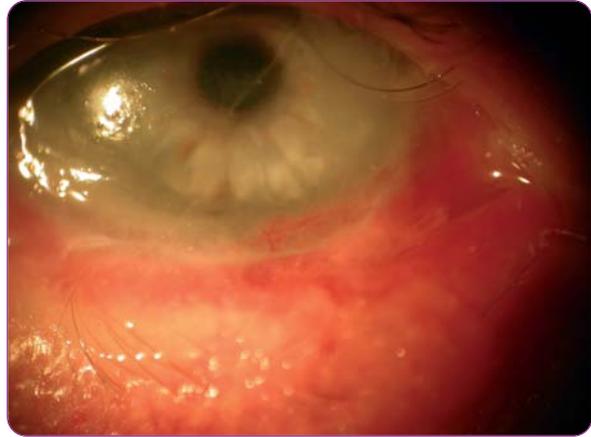


Figure 1 : Pemphigoïde cicatricielle

En cours de traitement, il est fréquent d'observer une asthénie, et surtout une anémie hémolytique dose dépendante qui sera dépistée par la numération des réticulocytes sanguins.

En cas de contre-indication ou d'effet secondaire important, la **sulfasalazine (Salazopyrine®)** orale peut être prescrite, à doses variant entre 1 et 4 grammes par jour. La tolérance est meilleure, mais l'efficacité moindre. Les effets secondaires sont surtout une intolérance digestive.

Dapsone et sulfasalazine peuvent être associées pour minimiser les effets secondaires.



Les formes sévères

L'inflammation est importante, la fibrose également, et la cornée peut être menacée.

Le traitement de choix est le **cyclophosphamide (Endoxan®)**. Cet immunosuppresseur cytotoxique peut être administré par voie intraveineuse en bolus mensuel de 750 à 1 g, ou par voie orale à dose de 50 à 100 mg/j.

Une diurèse importante doit être assurée par des boissons abondantes en raison du risque de cystite hémorragique qui doit être dépistée. La surveillance hématologique doit aussi être régulière. Il existe un risque à long terme de cancer vésical. L'effet maximal est observé au bout de 4 à 6 semaines. C'est pourquoi les **corticoïdes systémiques** peuvent être utilisés initialement (0,5 à 1 mg/kg/j par voie orale).

Les corticoïdes représentent par ailleurs le traitement de première intention dans les pemphigoïdes bulleuses et dans les pemphigus.

D'autres molécules peuvent être utilisées mais sont en pratique moins efficaces : le mycophénolate mofetil (Cellcept®), l'azathioprine (Imurel®).

Traitement des pemphigoïdes cicatricielles et autres maladies bulleuses auto-immunes avec atteinte oculaire

Dans le cas particulier du lichen, le traitement de choix comprend corticoïdes oraux et locaux, et ciclosporine locale et orale.



Les formes réfractaires

De façon non rare, l'atteinte oculaire peut évoluer rapidement malgré ces traitements. Deux traitements de sauvetage peuvent être tentés.

Le rituximab (Mabthéra®) est un anticorps monoclonal anti-CD20 visant spécifiquement les lymphocytes B qui est habituellement utilisé dans le lymphome mais dont les indications s'étendent aujourd'hui à de nombreuses maladies auto-immunes. Administré par voie intraveineuse (1 perfusion hebdomadaire pendant 4 semaines), il agit très rapidement. Le risque est avant tout infectieux en raison de la déplétion en lymphocytes B systémiques.

Les immunoglobulines intraveineuses (Télegine®) ont également montré leur efficacité dans ces cas difficiles. Elles s'administrent par voie intraveineuse, avec une perfusion 3 jours de suite toutes les 4 à 6 semaines.

■ Traitements locaux



Traitement médical

Les traitements locaux sont d'efficacité limitée :

Seul **les collyres lubrifiants** sont constamment prescrits.

Les corticoïdes en collyre peuvent être utiles comme complément du traitement systémique.

L'injection sous-conjonctivale de mitomycine C a été préconisée par certains, mais n'a pas d'efficacité dans notre expérience. Il faudra dépister et traiter un glaucome qui est fréquemment associé.

Le traitement local des atteintes extra-oculaires sera confié au spécialiste d'organe et est en général basé sur les corticoïdes locaux.



Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical reste aujourd'hui limité dans les pemphigoïdes, car les résultats sont souvent décevants. En dehors de la chirurgie du trichiasis, il faudra éviter toute chirurgie

oculaire avant d'avoir obtenu un contrôle parfait de l'inflammation pendant 6 mois. Il existe un risque de récurrence majeur avant ce délai.

Le traitement du trichiasis fait appel dans les formes limitées à quelques cils à l'épilation à la cryode, au laser, ou à l'électrocoagulation. Au delà de 5-6 cils, une exérèse du bord libre (marginoplastie) avec greffe de muqueuse buccale sera la méthode de choix. Une chirurgie éversante peut être également tentée en évitant toute voie d'abord conjonctivale. La récurrence de l'entropion est fréquente lorsque la maladie évolue.

Une cataracte ne pourra être opérée qu'après 6 mois de contrôle médical. La voie cornéenne pure est préférable.

La réfection des culs-de-sacs conjonctivaux n'est indiquée qu'en cas de gêne fonctionnelle. Elle fait appel à une greffe de membrane amniotique ou de muqueuse buccale, associée à une application per-opératoire de mitomycine.

Enfin, **la chirurgie de restauration visuelle** reste difficile et très décevante. Elle devra être réalisée une fois le trichiasis corrigé. L'insuffisance limbique sera dans un premier temps traitée par résection d'un pannus conjonctival, allogreffe de limbe (ou, dans l'avenir, d'expansion de cellules souches limbiques, conjonctivales, buccales ou mésenchymateuses) associée à une greffe de membrane amniotique. Si la surface oculaire se « normalise », une kératoplastie lamellaire ou transfixiante pourra être tentée. En cas de surface oculaire anormale (insuffisance limbique, kératinisation, xérosis), seule une kératoprothèse pourra être tentée. Les résultats sont dans ce cas très décevants...



Conclusion

Le traitement des pemphigoïdes des muqueuses est difficile. Les stratégies thérapeutiques doivent être discutées, et la prise en charge confiée à un spécialiste rodé au maniement des divers traitements systémiques (en pratique souvent un dermatologue). ■

Conflits d'intérêts : non signalé

RÉFÉRENCES

Inflammation chronique de la conjonctive. T Hoang-Xuan et col. Rapport des Sociétés d'ophtalmologie de France 1998. Eds Lamy, Marseille.

Auto-évaluation

Réponses au test de lecture

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DANS LES PATHOLOGIES DE LA SURFACE OCULAIRE

Réponses :

- 1** *Vrai : dans la nouvelle classification 2007, le port de lentille apparaît à la fois comme facteur susceptible d'agir en diminuant la production aqueuse par atteinte neurogène et également comme dans les syndromes hyper-évaporatifs en augmentant l'évaporation des larmes.*
- 2** *Faux : les cyclines per os sont indiquées dans le traitement des syndromes secs par hyper évaporation. Elles agissent sur le métabolisme des lipides par action de régulation sur les lipases.*
- 3** *Faux : Ce sont les soins des paupières. Les cyclines sont prescrites en seconde intention.*
- 4** *Faux : l'eau du robinet et un gant de toilette suffisent*
- 5** *Faux : l'utilisation des corticoïdes dans ces circonstances devra être se faire en utilisant de forte dose sur des périodes courtes (2 semaines au maximum) et sous surveillance ophtalmologique.*
- 6** *Faux, bien au contraire, il a été démontré que les AH1 locaux associés aux AH1 généraux améliorent la qualité de vie des patients des patients souffrant de rhinoconjonctivites IgE médées*
- 7** *Non : Le mélanome conjonctival est une pathologie rare, mais grave. Son incidence exacte est mal connue mais serait de l'ordre de 0.05 cas/100000 habitants dans les populations occidentales à phénotype clair. Il s'agit d'une pathologie exceptionnelle chez le sujet mélanoderme.*
- 8** *Oui : Les tumeurs malignes conjonctivales : carcinomes ou mélanomes sont des lésions susceptibles de récidive locale et de dissémination à distance, même plusieurs années après la prise en en charge initiale de la tumeur. Elles nécessitent une surveillance clinique ophtalmologique régulière trimestrielle dans les premières années et au long cours, en particulier en cas de mélanose primitive acquise associée. Un bilan locorégional à la recherche d'adénopathies est aussi nécessaire ainsi qu'un bilan hépatique et pulmonaire.*
- 9** *Réponses a, b, d, e*
 a : à la recherche d'une vascularite systémique avant d'instaurer un traitement immunomodulateur adapté
 b : parfois dans le cadre d'une cryoglobulinémie mixte
 c : Non par définition l'ulcère de Mooren est uniquement localisé à la cornée, la présence d'une sclérite doit faire poser le diagnostic de pseudo-Mooren ou de kératite périphérique immunologique compliquant une sclérite.
 d : oui dans plus de 50% des cas en cas de sclérite nécrosante.
 e : en cas de perforation ou de menace de perforation (membrane amniotique, cyanoacrylate ou greffe cornéo-sclérale). La résection conjonctivale réalisée en regard de la zone ulcérée diminue l'infiltration de cellules inflammatoires en provenance des arcades terminales limbiques. L'analyse de la pièce d'exérèse en immunofluorescence retrouve parfois des signes de vascularite.
- 10** *Réponses a, b, c, e*
 a : « Rosacée »...
 b : qu'une épisclérite simple
 c : signe clinique très fréquent dans cette affection autosomique récessive touchant les sujets originaires du pourtour méditerranéen (populations juives du Maghreb, arméniens, certaines populations turques)
 d : plexus épiscléral superficiel
 e : à la différence des sclérites
- 11** *Faux : Le traitement est avant tout systémique.*
- 12** *Faux : Si les corticoïdes peuvent être prescrits initialement, ce sont les immunosuppresseurs qui permettent le contrôle à long terme.*

La place des huiles de silicone standard et lourdes dans la chirurgie du décollement de rétine

SARAH AYELLO-SCHEER

Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts

L'huile de silicone est maintenant bien connue pour son efficacité en tant que tamponnement interne de longue durée (1 mois minimum) dans la chirurgie du décollement de rétine. Cependant, sa densité inférieure à celle de l'eau entraîne un tamponnement inférieur inexistant. Ainsi, la récurrence inférieure du décollement de rétine par prolifération vitréorétinienne est classique. Pour obtenir une ré application complète de la rétine, une nouvelle intervention est nécessaire, avec la pratique de rétinotomies de grande taille. La grande nouveauté dans la chirurgie du décollement de rétine complexe est la possibilité d'utiliser des huiles de silicone dites lourdes, dont la densité supérieure à celle de l'eau permet un tamponnement inférieur.

Propriétés

Deux caractéristiques essentielles vont conditionner l'utilisation de l'huile de silicone dans la chirurgie du décollement de rétine : sa **viscosité** et sa **densité**. La viscosité va conditionner l'**émulsion**. Plus la viscosité sera importante, moins l'huile de silicone aura tendance à s'émulsionner. La densité (directement dépendante de la tension de surface) va conditionner le **point d'appui**. Pour simplifier, plus la densité sera importante, plus le point d'appui sera inférieur.

- L'huile de silicone dite **standard** utilisée couramment a une densité de 0,975 (inférieure à celle de l'eau donc appui supérieur), et une viscosité de 1020 cS.

- Une autre huile de silicone dite « **silicone 5000** », a la même densité (0,975), mais une plus forte viscosité (5250 cS). Son coût plus élevé et sa plus grande difficulté d'ablation le fait réserver aux décollements de rétine nécessitant un tamponnement de très longue durée (à vie), du fait de sa moindre émulsion.

- Deux huiles de silicone lourdes sont actuellement disponibles. Elles ont une densité supérieure à celle de l'eau, mais leur composition, leur densité et leur viscosité sont différentes.

Malheureusement, sa densité de commercialisation courante est de 1,03 et est insuffisante pour un appui inférieur efficace. Une étude comparative entre l'Oxane HD* et l'huile de silicone standard n'a pas montré d'amélioration du taux de ré application rétinienne (Scheer S, SFO 2006), mais a confirmé son excellente tolérance.

Ainsi, nous réserverons l'Oxane HD* aux décollements de rétine nécessitant un faible appui, mais de très longue durée (trous maculaires récidivants du myope fort, rétinotomies stabilisées avec hypotonie)⁽⁵⁾.

■ L'association F6H8-silicone 1000

De commercialisation plus récente que l'Oxane HD* sous le nom de *Densiron** (Fluoron, Neu-Ulm, Allemagne - FCI, Paris, France), cette huile associe un composé fluoré (F6H8) à de l'huile de silicone. Sa densité est de 1,06, sa viscosité de 1480 cS.

Plusieurs publications ont aussi montré sa bonne tolérance et son efficacité⁽⁶⁻⁹⁾. Notre équipe a pu non seulement constater la bonne tolérance de cette molécule, mais aussi son efficacité (Tick S, Scheer S, SFO 2007). L'utilisation du *Densiron** pourrait permettre de diminuer le nombre et la taille des rétinotomies inférieures dans les rétractions inférieures sous silicone standard. La conséquence la plus intéressante

■ L'association RMN3-silicone 5000

Commercialisée sous le nom d'*Oxane HD** (Bausch & Lomb, Montpellier, France), cette huile associe un composé totalement original, le RMN3, à de l'huile de silicone 5000. Sa densité est de 1,03, sa viscosité de 3800 cS.

Sa tolérance et son efficacité ont été étudiées par plusieurs équipes⁽¹⁻³⁾.

Nous avons pu montrer dans notre pratique quotidienne l'excellente tolérance de cette molécule : émulsion quasi inexistante, réaction inflammatoire minime, et absence d'hypertonie limitant son utilisation⁽⁴⁾.

La place des huiles de silicone standard et lourdes dans la chirurgie du décollement de rétine

semble être une meilleure récupération visuelle que les patients avec rétinotomie sous silicone standard (Scheer S, ARVO 2007).

Cependant, le Densiron® s'émulsionne rapidement. Aussi, nous le réserverons aux décollements de rétine nécessitant un appui inférieur important, pour éviter la rétinotomie inférieure de grande taille, mais de durée inférieure à 3 mois.

La place actuelle des huiles de silicones

L'huile de silicone standard reste indiquée dans les décollements de rétine récidivants avec prolifération

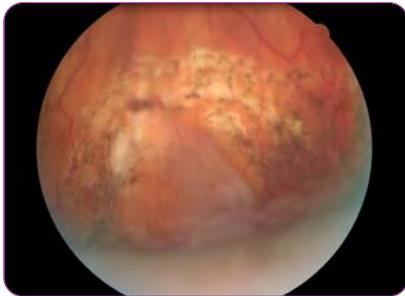


Figure 1 : Rétraction inférieure restée stable et ayant pu être barrée au laser pendant le tamponnement par Densiron®. Aspect une semaine après l'ablation de celui-ci.

vitréorétinienne, dans les larges rétinotomies.

L'huile de silicone 5000 est indiquée dans les mêmes situations, mais surtout en cas de risque majeur de récurrence en l'absence de tamponnement interne. Le Densiron® et l'Oxane HD® doivent être utilisés dans des buts différents. On réservera le Densiron® aux décollements de rétine inférieurs avec une rétraction pouvant encore être limitée par un tamponnement inférieur sans rétinotomie (figure 1). Du fait de son émulsion rapide, il sera ôté dans les 3 mois.

L'Oxane HD® sera réservé aux décollements de rétine plus stabilisés ne nécessitant pas un tamponnement inférieur puissant, mais de longue durée du fait d'une hypotonie ou de plusieurs récurrences à l'ablation du silicone.

En pratique

Chez les patients aphaques sous silicone lourd, une iridectomie supérieure est nécessaire, afin d'éviter un glaucome par fermeture de l'angle. Il faut important de préciser aux patients quel type de silicone a été injecté en per opératoire. En effet, chez les patients phiques ou aphaques sous

silicone lourd, le positionnement « tête en bas » (regard vers le sol) est contre-indiqué (risque de fermeture de l'angle). Si une réaction inflammatoire survient, l'augmentation de la corticothérapie locale est efficace. L'hypertonie oculaire doit bénéficier en premier lieu d'un traitement médical hypotonisant. Elle nécessite parfois l'ablation de l'huile de silicone standard ou lourde.

Conclusion

La prise en charge chirurgicale des décollements de rétine complexes a pu être franchement améliorée avec l'utilisation des huiles de silicone dites lourdes. Chacune a des indications bien précises, et l'huile de silicone standard garde des indications. Les réactions inflammatoires sont cortico-sensibles, l'hypertonie oculaire maîtrisée par un traitement médical. L'émulsion est plus fréquente si la viscosité est basse, et peut parfois nécessiter l'ablation du tamponnement interne. Les effets secondaires sont équivalents entre les huiles de silicone standards et lourdes, pour une amélioration anatomique et fonctionnelle lorsque les indications sont bien posées. ■

Conflits d'intérêts : aucun signalé

RÉFÉRENCES

1. Wolf S, Schön V, Meier P, Wiedemann P. Silicone oil-RMN₃ mixture (« heavy silicone oil ») as internal tamponade for complicated retinal detachment. *Retina* 2003;23:335-42.
2. Theelen T, Tilanus M, Klevering J. Intraocular inflammation following endotamponade with high density silicone oil. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42:617-20.
3. Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Belting C, Vento A, Cresti F. A pilot study on the use of silicone oil-RMN₃ as heavier-than-water endotamponade agent. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1153-7.
4. Scheer S, Boni S, Barale PO et al. Heavy silicone oil as internal tamponade for retinal detachment: efficacy and tolerance. *J Fr Ophthalmol* 2006;2:129-35.
5. Rizzo S, Belting C, Genovesi-Ebert F, Cresti F, Vento A, Martini R. Successful treatment of persistent macular holes using "heavy silicone oil" as intraocular tamponade. *Retina* 2006;26:905-8.
6. Sandner D, Engelmann K. First experiences with high-density silicone oil (Densiron) as an intraocular tamponade in complex retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;5:1-11.
7. Wong D, Van Meurs JC, Stappeler T, Groenewald C, Pearce IA, McCalliard JN, Manousakis E, Herbert EN. A pilot study on the use of a perfluorohexyloctane/silicone oil solution as a heavier than water internal tamponade agent. *Br J Ophthalmol* 2005;89:662-5.
8. Tognetto D, Minutola D, Sanguinetti G, Ravalico G. Anatomical and functional outcomes after heavy silicone oil tamponade in vitreoretinal surgery for complicated retinal detachment. A pilot study. *Ophthalmology* 2005;112:1574-8.
9. Sandner D, Herbrig E, Engelmann K. High-density silicone oil (Densiron) as a primary intraocular tamponade: 12-months follow up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;12:[Epub ahead of print].

PUB

LUMIGAN ALLERGAN

page

78



Glaucome & pseudo exfoliation capsulaire

ESTHER BLUMEN-OHANA, NATHALIE PUCHE,
JEAN PHILIPPE NORDMANN.

Centre du Glaucome, CHNO des XV-XX

Introduction

La pseudo exfoliation capsulaire est une cause majeure de glaucome à angle ouvert, généralement identifiable cliniquement⁽¹⁾. Ce glaucome secondaire est spécifique par certains aspects étiologiques, cliniques et évolutifs nécessitant une prise en charge appropriée.

- variations nycthémérales de la PIO de grande amplitude
- échec régulier du traitement médical
- facteur d'aggravation de la neuropathie glaucomateuse
- recours chirurgical plus fréquent
- atteinte de l'acuité visuelle centrale plus fréquente.

Aspects épidémiologiques

Ils sont importants à prendre en considération puisque la prévalence de la pseudo exfoliation capsulaire augmente avec l'âge et diffère d'un pays à l'autre en fonction de l'origine ethnique de la population.

Cette prévalence rapportée dans des études épidémiologiques peut aller de moins de 1% en Chine⁽²⁾ à 36% en Grèce par exemple. Des sources d'erreur (au premier rang desquelles l'absence de recherche clinique orientée et effective) peuvent être à l'origine de ces taux si différents mais il semble bien exister des variations géographiques. Or le dépistage de la pseudo exfoliation capsulaire est notamment important en cas de neuropathie glaucomateuse (25% de glaucome associé si PEX)⁽³⁾, car le glaucome pseudo exfoliatif peut avoir des caractéristiques évolutives péjoratives :

- chiffres élevés de tension oculaire
- atteinte papillaire et périmétrique souvent avancées au moment du diagnostic

Caractéristiques cliniques

La pseudo exfoliation capsulaire peut être unilatérale ou très asymétrique (2/3 des patients), tout comme l'atteinte glaucomateuse avec excavation papillaire asymétrique et dégradation champ visuel en rapport.

On peut observer des dépôts de matériel pseudo exfoliatif dans différentes structures de l'œil : au niveau conjonctival, au niveau cornéen où ils peuvent être confondus avec des précipités rétro descemétiques, au niveau de l'iris, du cristallin, de la zonule....

Des dépôts pigmentés peuvent être individualisés cliniquement (ligne de Sampaolesi) en gonioscopie, importante à réaliser en particulier pour les diagnostics différentiels. Par ailleurs, on peut également retrouver une asymétrie au niveau gonioscopique, l'œil avec l'atteinte glaucomateuse qui a généralement une pigmentation angulaire plus importante⁽⁴⁾.

L'iris peut apparaître « hypotone » ou « raide » avec décoloration du sphincter



Figure 1 : Matériel pseudo exfoliatif sur le bord de l'iris

qui apparaît bleu gris avec éventuellement des dépôts de matériel pseudo exfoliatif sur le bord de l'iris. Il existe une véritable vasculopathie irienne dans la pseudo exfoliation capsulaire, avec hémorragie intra stromales possibles, rubéose irienne et ce du fait d'envahissement de la paroi vasculaire par les dépôts de matériel pseudo exfoliatif. On a par voie de conséquence une barrière hémato aqueuse plus perméable avec une inflammation à minima possible.

Au niveau bio microscopique, on peut individualiser une membrane pseudo exfoliative sur la cristalloïde antérieure à différents degrés d'importance. Au début, on recommande d'examiner les patients au fort grossissement, après dilatation afin de mettre en évidence les dépôts de matériel qui peuvent être très discrets.

La présence d'une cataracte unilatérale ou asymétrique est à rechercher ; il est important de connaître l'existence d'une



Figure 2 : Pseudo exfoliation capsulaire identifiable en biomicroscopie

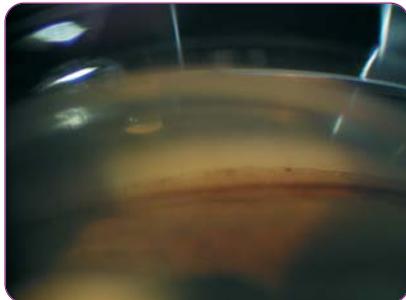


Figure 3 : Aspect gonioscopique observé dans le cadre d'un syndrome pseudo exfoliatif

pseudo exfoliation capsulaire en cas de traitement chirurgical, car un taux de complications plus important est à déplorer dans ce cas du fait de facteurs prédisposant inhérents au terrain pseudo exfoliatif : fragilité zonulaire et capsulaire, phakodonsis, qualité relative de la dilatation. La connaissance préalable de ces facteurs favorisants peut amener à modifier la technique chirurgicale et éviter la survenue de complications opératoires parfois préjudiciables (rupture capsulaire, issue de vitré...). Le taux de complications post opératoires tardives incite aussi à une surveillance à distance de ces patients : implant décentré, subluxé, opacification capsulaire.... Il est à noter, que la pseudo exfoliation par le biais des sub luxations cristalli-

niennes qu'elle est susceptible d'entraîner, peut aussi être à l'origine de glaucome à angle fermé.

Sur le plan systémique, on a pu mettre en évidence au niveau histologique des dépôts ressemblant fortement au matériel pseudo exfoliatif au niveau de différents organes⁽⁵⁾ (cœur, reins, poumons, peau...) laissant suggérer un processus pathologique général et non pas limité à la sphère ophtalmologique. Des associations pathologiques ont été décrites avec des complications cardio vasculaires non négligeables (HTA, IDM, AIT, anévrismes...)⁽⁶⁾ ainsi qu'avec l'hyperhomocystinémie⁽⁷⁾.



Hypothèses étiologiques

Différentes hypothèses étiologiques ont été évoquées pour la pseudo exfoliation capsulaire sans confirmation formelle : facteur génétique, toxique, viral, ischémique, infectieux... Tous ces facteurs pourraient engendrer un dysfonctionnement de la synthèse protéique et de la matrice extra cellulaire aboutissant à des dépôts tissulaires de matériel fibrillaire grisâtre au niveau oculaire et systémique. Cette « microfibrilopathie » élastique ferait intervenir sur le plan physiopathologique des facteurs tels que le transforming growth factor β 1, le stress oxydatif, ou des mécanismes de réparation au niveau cellulaire dépassés⁽⁸⁾.



Recommandations thérapeutiques du glaucome pseudo exfoliatif

Sur le plan médical, il faut tenter de privilégier les médicaments favorisant la filtration au niveau trabéculaire ou

uvéé scléral : analogues de prostaglandines, en particulier mais aussi la pilocarpine qui peut trouver sa place dans la prise en charge du glaucome pseudo exfoliatif.

Sur le plan conceptuel et théorique, il faut privilégier dans le glaucome pseudo exfoliatif, les thérapeutiques qui ont un impact pressionnel important ainsi qu'un effet sur les variations nyctémérales de la PIO. On commence à évaluer des thérapeutiques susceptibles d'intervenir en amont, au niveau de la physiopathologie même de la pseudo exfoliation capsulaire, et une étude montre par exemple que le latanoprost pourrait avoir une influence sur certains facteurs physiopathologiques tels que le transforming growth factor β 1, la metalloproteinase 2 de la matrice extracellulaire⁽⁹⁾.

Les traitements limitant la production d'humeur aqueuse peuvent être proposés en sachant qu'ils sont discutés car ils pourraient limiter plus encore la filtration au niveau trabéculaire.

Concernant les procédures laser, on constate une bonne réponse pressionnelle avec la trabeculoplastie au laser Argon (ALT) et avec la trabeculoplastie sélective (SLT) ; pour autant ces procédures ne dispensent aucunement du suivi des patients car la PIO remonte régulièrement secondairement.

On est souvent amené à proposer un recours chirurgical en cas de glaucome pseudo exfoliatif : trabéculéctomie, sclérectomie profonde non perforante avec ou sans antimitotiques. Ces techniques ne diffèrent pas fondamentalement de celles que l'on propose dans le glaucome primitif à angle ouvert, néanmoins en cas de glaucome pseudo exfoliatif, sont à déplorer des complications plus fréquentes.

Une approche chirurgicale différente a été proposée dans le glaucome pseudo exfoliatif, elle consiste en une aspiration des débris et dépôts de matériel pseudo exfoliatif à la partie interne du trabeculum⁽¹⁰⁾

Intra operative Floppy Iris Syndrome (IFIS) ou Syndrome d'Iris Flasque Per opératoire

PATRICE VO TAN

Paris

Parmi les cas de chirurgie difficile de la cataracte, il en est un que l'on peut rencontrer chez les patients traités par tamsulosine (Josir[®], Mecir[®], Omixel LP[®], Omix[®], Flomax[®]), antagoniste alpha 1 adrénergique le plus utilisé dans le traitement de l'hypertrophie prostatique bénigne.

Chez ces patients, les difficultés per opératoires en cas d'IFIS peuvent être variables, les cas les plus sévères étant représentés par la classique triade : ondulation irienne, hernie de l'iris et myosis peropératoire progressif.

Il existe d'autres alpha bloquants (alfuzosin-Xatral[®], Uron[®], doxazosin-Zoxan[®], terazosin-Dysalfa[®], Hytrine[®], Térazosine[®]) ou l'IFIS sera peu marqué voire absent. Un IFIS sévère se voit préférentiellement chez les patients traités par tamsulosine[®], et on peut le suspecter en cas de dilatation pré-opératoire médiocre. Un autre signe prédictible est l'ondulation irienne au moment de la première injection intracaméculaire.

En préopératoire, certains arrêtent le traitement, mais il semble que cela affecte peu ou pas le risque de survenue d'IFIS (ce syndrome peut en effet s'observer quelques mois après la mise en route du traitement et pendant plusieurs mois à son arrêt). D'autres combinent l'instillation préopératoire d'atropine 1% (1 goutte 2 à 3 fois/j, 2 à 10 j avant la chirurgie) et l'utilisation per

opératoire d'épinéphrine ou d'adrénaline intra-caméculaire. Cette association ne semble pas plus efficace que l'utilisation d'épinéphrine seule.

L'utilisation d'adrénaline ou d'épinéphrine intra-caméculaire, diluée à 1/3 pu au 1/4 dans du BSS, est bien tolérée et peut permettre une meilleure dilatation pupillaire. En agissant sur le dilateur de l'iris, l'épinéphrine réduit le risque d'ondulation irienne et de hernie irienne, mais son action est parfois totalement inefficace.

Dans d'autres cas, la dilatation pupillaire est de bonne qualité, mais un myosis apparaît dès le début de la phacoémulsification. Dans ce cas, on peut :

- soit utiliser de l'épinéphrine,
- soit utiliser des rétracteurs iriens, malgré le risque d'endommager le capsulorhexis qui ne peut plus être visualisé, mais qui ont l'avantage de maintenir une dilatation pupillaire pendant toute la durée de la procédure.

Quelques autres astuces peuvent s'avérer utiles :

- préférer des incisions les plus étroites possibles avec une tunnélisation la plus importante possible pour garantir la meilleure étanchéité



Figure 1 : IFIS1 : aspect irien en cas d'IFIS (dilatation pupillaire médiocre et aspect irrégulier)



Figure 2 : IFIS2 : utilisation de crochets iriens

- effectuer une hydrodissection sous faible pression
- utiliser un produit visco élastique « lourd » (Healon 5[®], Viscoat[®], Discovisc[®])
- positionner la pointe de phaco le plus loin possible de l'iris pendant l'extraction du noyau
- injection d'un myotique en fin d'intervention et mise en place d'un point de suture si nécessaire. ■

Conflits d'intérêts : non signalé

PUB

STELLARIS B&L

page

83

Savoir interpréter une étude clinique

STÉPHANE FIAT RUBOLINI (Nice)

EN COLLABORATION AVEC ISABELLE ROCHER
(laboratoire Johnson & Johnson)

En tant que professionnels de la santé, nous sommes aujourd'hui « bombardés » de données provenant de la recherche médicale ou d'« études » cliniques, qui nous sont présentées dans différentes publications, des journaux scientifiques médicaux jusqu'aux plaquettes de laboratoires présentées lors d'une visite médicale.

Evaluer les conclusions de la recherche clinique et les utiliser au mieux pour prendre les meilleures décisions relatives à la santé de nos patients est maintenant une part importante de notre activité.

D'autre part, les essais cliniques sont maintenant bien codifiés quant à leur mise en pratique et obéissent à des règles très précises; tous les termes utilisés peuvent sembler complexes et rajouter à la confusion.

Cet article se propose de revoir les éléments essentiels utiles pour appréhender l'analyse des résultats de la recherche clinique et pour faire une lecture critique des études, des publications et des données présentées par les laboratoires.

Commençons par rappeler quelques définitions

■ La réglementation

> **BPC** : Bonnes pratiques cliniques = standard international de qualité éthique et scientifique pour les essais cliniques

auxquels participent des sujets humains ainsi qu'à l'enregistrement et à la présentation des données relatives à ces essais

> **Déclaration d'Helsinki** : élaborée par l'Association médicale mondiale en 1964, régulièrement mise à jour, fixe l'ensemble des dispositions légales destinées à protéger les personnes participant aux recherches biomédicales.

> **Loi portant sur la recherche biomédicale** : loi française du 20/12/1988 modifiée, précisant les conditions de mise en place et conduite des études chez l'homme, portant sur les médicaments, les dispositifs médicaux et cosmétiques.

> **CPP** : Comité de protection des personnes (anciennement CCPPRB) comité chargé de vérifier la conformité des essais Il évalue l'aspect éthique de l'étude et donne son avis favorable à sa mise en place..

> **AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, doit approuver l'étude avant la sa mise en place. Cette approbation complète celle du CPP.

> **CNOM** : Conseil national de l'Ordre des Médecins : dans le cadre des essais cliniques, il doit être informé préalablement et donne un avis consultatif sur tous les aspects contractuels de l'étude. Dans le cadre des enquêtes non soumises au CPP, il en évalue l'aspect méthodologique et scientifique.

> **DGS** : direction générale de la santé : s'occupe des études autres que celles portant sur les médicaments, les dispositifs médicaux ou cosmétiques.

■ Termes généraux

> **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché, délivrée par l'AFSSAPS pour tout médicament avant sa commercialisation. Cette autorisation se base principalement sur les essais cliniques réalisés pour démontrer l'efficacité du produit.

> **Prévalence** : nombre total de cas d'un évènement recensé dans une population dans une période donnée. Inclut les nouveaux cas et les cas non guéris : est donc toujours supérieure à l'incidence de cette maladie.

> **Incidence** : nombre de nouveaux cas d'un évènement identifiés dans une population au cours d'une période donnée.

> **Observance** : respect par le patient du traitement prescrit

> **Compliance** : attitude générale d'un patient quant à l'observance stricte des recommandations du médecin

> **Médicament de référence** : médicament dont l'efficacité et la tolérance sont déjà connues et validées par l'AMM et qui servira de comparateur pour le nouveau médicament faisant l'objet de l'étude

■ Les différents types d'études

> **Essai clinique** : terme équivalent à étude clinique ou essai thérapeutique.

> **Etude de cohorte** : étude d'observation de 2 groupes de sujets exposés ou non à un facteur de risque et suivis dans le temps pour évaluer un phénomène dont on attend la survenue.

> **Essais comparatifs** : essai comparant 2 groupes de patients : un recevant un traitement X l'autre recevant un traitement Y, ou recevant un placebo.

> **Cas contrôle ou cas témoin (étude)** : étude consistant à comparer 2 groupes de sujets (par ailleurs aussi semblables que possible en ce qui concerne d'autres facteurs) :

- Groupe de sujets présentant un événement donné

- Groupe de témoins ne le présentant pas

> **Essai cross-over (croisé)** : essai où le patient est son propre témoin : les sujets reçoivent le traitement étudié et le traitement de contrôle dans un ordre aléatoire.

> **Meta-analyse** : méthode statistique visant à combiner les résultats de plusieurs études menées sur le même thème.

> **Etude multicentrique** : réalisée simultanément par des investigateurs différents, dans des centres différents mais selon un protocole identique, avec une analyse globale des résultats.

> **Etude monocentrique** : réalisée dans un seul centre investigateur.

> **Simple ou Double insu (simple ou double aveugle)** : ni le médecin ni le patient ne connaissant le traitement administré : diminue les biais et interprétations subjective d'un coté ou de l'autre.

> **Etude épidémiologique** : étudie la proportion de sujets atteints d'une certaine maladie. Elle peut être descriptive analytique ou prospective.

> **Etude d'équivalence** : pour démontrer que 2 traitements sont

équivalents en terme d'efficacité clinique.

> **Etude de supériorité** : essai clinique comparatif au cours duquel on compte démontrer la supériorité d'un médicament sur un autre en terme d'efficacité ou de tolérance.

> **Etude prospective** : on étudie, à partir d'une date donnée l'évolution d'une population.

> **Etude rétrospective** : étude portant sur des faits passés, colligés dans des dossiers, analysés à posteriori.

> **Etude en ouvert** : étude dans laquelle le patient et le médecin connaissent tous les 2 le traitement administré

> **Etude observationnelle** : étude dans laquelle le chercheur ne fait qu'observer une population. Ces recherches ne nécessitent pas une validation par le CPP

> **Etude pivot** : essai clinique de phase III indispensable au dossier d'enregistrement pour l'obtention de l'AMM auprès de l'AFSSAPS

> **Etude transversale** : étude, en général observationnelle, mesurant la prévalence d'un événement dans une population donnée.

> **Phase I** : étude pré-AMM destinée à étudier la tolérance, la pharmacocinétique d'un nouveau médicament chez l'homme. Elles sont réalisées sur un petit nombre de sujets sains.

> **Phase II** : étude pré-AMM destinée à étudier la relation entre les doses et les effets (bénéfiques ou toxiques) du nouveau médicament. Elles sont réalisées sur un faible nombre de patients.

> **Phase III** : étude pré-AMM destinée à étudier le rapport bénéfice/risque du nouveau médicament sur un grand nombre de patients, sur une plus longue période de temps.

> **Phase IV** : étude réalisée après AMM, réalisée dans les conditions usuelles de prescription ; permet de surveiller des effets secondaires rares ou des complications à long terme

■ Les personnes

> **Liés à l'étude**

- **Promoteur** : personne ou organisation qui assure la responsabilité du lancement, la gestion et le financement d'une étude clinique.

- **Investigateur Coordinateur** : investigateur désigné par le promoteur comme « superviseur » de l'étude. Il apporte son expertise face à tout problème que pourra rencontrer le projet, participe à la validation du rapport final et à la publication des résultats de l'étude.

- **Investigateur** : c'est le médecin qui dirige et surveille la réalisation de l'étude. Il doit être expérimenté dans le domaine de la recherche clinique et dans la pathologie étudiée.

> **Les auteurs d'articles**

- **MD**: Ophthalmologiste

- **MS**: Médecin chirurgien

- **OD**: Optométriste (Etats Unis)

- **BSc**: Bachelor of science. 3 ans d'université (Angleterre)

- **MC Optom**: Membre du Collège d'Optométrie (Angleterre)

- **MSc**: Master of science. Une à deux années de recherche après le BSc

- **PhD**: Master of Science. Doctorat, Recherche (minimum 3 ans après le BSc)

■ La méthodologie de l'étude

> **Consentement éclairé** : acceptation libre et formellement exprimée d'un sujet de participer à une étude. Il est « éclairé » à condition que le patient ait reçu de la part de l'investigateur toutes les informations concernant cette étude. Il est donné sous forme d'une lettre validée par le CPP et l'AFSSAPS et co-signée par le patient et le médecin investigateur.

> **Protocole** : texte rassemblant tous les éléments descriptifs et précisant toute la méthodologie de l'étude.

> **Hypothèse** : proposition que l'on veut confirmer ou infirmer par l'étude clinique

> **Objectif principal** : objectif sur lequel seront fondés la puissance statistique de l'essai /et objectifs secondaires.

> **Justification** : la justification d'une étude doit figurer en préambule de tout protocole de recherche. Elle explique pourquoi il est nécessaire de réaliser cette étude et le bénéfice potentiel qu'on peut en attendre

> **Pré-inclusion** : période pendant laquelle l'investigateur s'assure que le sujet remplit bien les critères d'inclusion et ne présente pas de critères de non-inclusion

> **Wash out** : période d'un essai clinique pendant laquelle le patient ne rend pas de médicament (soit il ne prend aucun médicament, soit il prend un placebo).

- Soit avant l'inclusion, pour éliminer l'effet des médicaments qu'il prenait auparavant.

- Dans un essai croisé, entre les 2 périodes de traitements.

> **Critères d'inclusion** : caractéristiques que doivent présenter les sujets pour participer à l'essai.

> **Critères de non-inclusion** : raisons médicales ou sociales pour lesquelles une personne ne peut pas participer à une étude (âge, grossesse etc....)

> **Critères d'évaluation** : critères sur lesquels on se fonde pour juger de l'efficacité et de la tolérance d'un traitement. Ils sont établis dans le protocole et ne peuvent être modifiés en cours d'étude.

> **Evènement indésirable** : tout évènement médical survenant pendant l'étude, imputable ou non au traitement étudié. El grave = évènement indésirable fatal ou menaçant le pronostic vital

> **Pré-clinique** : investigation réalisée avec un nouveau médicament avant le début des essais chez l'homme. Expérimentation *in vitro* ou sur l'animal, pour étudier la toxicologie, la pharmacocinétique du nouveau médicament avant la 1^{ère} administration chez l'homme.

> **Rapport clinique** : rapporte les

résultats de l'étude, même si cela ne fait pas l'objet d'une publication.

> **Appariement** : Sélectionner des patients selon des critères communs pour avoir des populations aussi comparables que possible (âge, poids, sexe, tabac, nutrition etc....)

■ Les méthodes statistiques

> **Echantillon** : sous ensemble d'une population représentatif des caractéristiques de cette population.

> **Effectif** : nombre de sujets dans un groupe donné.

> **Ecart type** : différence entre les 2 extrêmes du facteur considéré, caractérise le degré d'homogénéité des valeurs. Exemple :

- âge moyen 50 ans +/- 3 ans (valeurs homogènes autour de la 50aine

- 50 ans +/- 20 ans = groupe de sujets d'âges très différents.

> **Randomisation** : attribution par tirage au sort du traitement. Permet une répartition homogène des patients entre les groupes et la comparaison de ceux-ci.

> **Groupe contrôle / groupe témoin** : groupe de sujets dans le cadre d'un essai clinique comparatif qui reçoit un placebo ou un médicament de référence.

> **Médiane** : valeur centrale d'un paramètre, séparant la population en 2 parties égales, peut être différente de la moyenne.

> **Moyenne** : somme des valeurs observées divisée par le nombre de sujets observés

> **Intervalle de confiance** : Intervalle dans lequel la vraie valeur a de fortes chances de se trouver. Par exemple valeur trouvée 50 avec IC 95% : 47-53 = il y a 95% de chances que la valeur exacte soit comprise entre 47 et 53.

> **Significatif / non significatif** : si le risque qu'il n'y ait effectivement pas de différence est > à 5% ($p > 0,05$)

> **Pvalue** : risque de conclure à une différence alors qu'en réalité elle n'existe pas. Le seuil acceptable est 5% : $p < 0,05$: on a moins de 5% de chances de se tromper en disant qu'il y a une différence entre les 2 traitements.

● ● ● ● ● Les publications scientifiques

> Un « Peer-reviewed » ou article scientifique de référence

- Est soumis à un comité de relecture indépendant de l'éditeur

- Experts scientifiques dans le domaine
- Décision de publication avec ou sans révisions

- Et garantit la qualité et le sérieux scientifique

> En général, ces articles présentent les résultats de recherches originales, comportent une bibliographie exhaustive, peu ou pas de publicité, ni de photo d'auteurs.

Exemples de « peer reviews »

> Journal Français d'Ophthalmologie

> American Journal of Ophthalmology

> Eye and Contact Lens

- Contact Lens Association of Ophthalmologists

> Contact Lens & Anterior Eye

- British Contact Lens Association

> Optometry & Vision Science

● ● ● ● ● Méthodologie d'une étude

> **Randomisation**

Pour éliminer les biais et accroître la fiabilité des résultats, une étude peut être randomisée. Cette randomisation consiste à assigner de façon aléatoire

un produit à un patient. Cette assignation permet également de constituer des groupes comparables pour analyser des facteurs connus ou inconnus et pour faciliter l'analyse statistique.

> Masquée : en *Insu*, en Aveugle

Une étude peut également se faire en *insu* ou en aveugle, c'est-à-dire que le patient ignore ce qu'il porte ou ce qui lui est administré, ainsi un placebo peut être introduit dans l'étude. Cela est réalisable par un sur-étiquetage ou un nouveau conditionnement des produits ou encore une administration directe du médecin. Certaines études se font en double *insu* et dans ce cas l'investigateur comme le patient ignorent ce qui est administré.

> Quelle doit être la durée de l'étude ?

Il faut s'assurer que la durée de l'étude soit suffisante et appropriée. En général il est souhaitable que la durée soit 1 fois et demi plus longue que le temps d'apparition de la variable analysée. Par exemple un jour pour contrôler un œdème cornéen nocturne et 6 mois pour faire une recherche sur les Conjonctivites papillaires liées aux lentilles de contact.

> Taille de l'échantillon

La taille du panel et la composition sont essentielles pour déterminer si les résultats sont valides et s'ils peuvent être extrapolés à une plus grande population.

La taille doit être déterminée à l'avance en fonction du protocole et de la méthodologie de l'étude et le nombre de sujets ou d'investigateurs n'est pas toujours corrélé avec la qualité de l'étude

Une étude faite sur un nombre de sujets limités, avec des investigateurs entraînés pourra mettre plus facilement en évidence des différences cliniques qu'une étude faite sur un échantillon plus large, avec de nombreux investigateurs

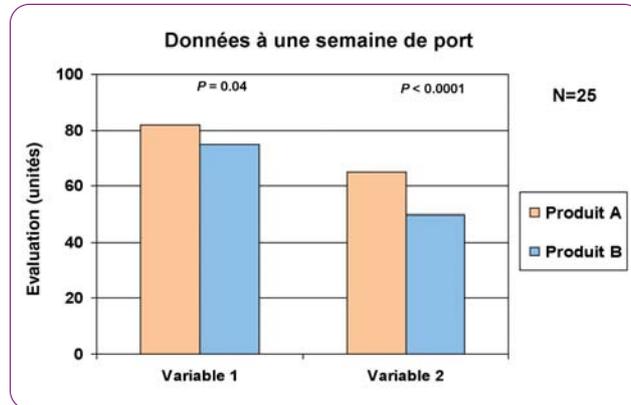


Figure 1

> Signification: comparaison

Il est vital de savoir si le résultat analysé est statistiquement significatif. Un calcul mathématique permet de l'identifier et le choix de la méthode de calcul dépend du nombre de sujets, des observations faites et de l'ampleur des différences observées. Il est noté par une valeur de p.

Si $P < 0.05$, la différence est statistique significative, ce qui revient à dire que le résultat trouvé surviendra au moins dans 19 cas sur 20 ou que le risque d'erreur est inférieur à une fois sur 20. Le « statistiquement » significatif n'est pas toujours corrélé au « cliniquement significatif » car toutes les différences validées n'ont pas toujours un impact clinique.

Si $P > 0.05$, la différence n'est pas significative, soit parce que l'étude n'est pas suffisamment importante pour trouver une différence (N trop petit), soit que les résultats sont similaires.

Evaluation clinique

La plupart des recherches cliniques sont sponsorisées par des laboratoires pharmaceutiques. Cela ne réduit en rien

la véracité des résultats ou conclusions de l'étude dans la mesure où celle-ci a été conduite selon les bonnes pratiques cliniques. C'est pourquoi, lorsqu'un laboratoire vient présenter les résultats d'une évaluation clinique, il est important de se poser les 10 questions suivantes :

- Quels sont les objectifs et les hypothèses de l'étude
- Le protocole et la méthodologie sont-ils appropriés ?
- Les sujets et les investigateurs sont-ils biaisés/ en *insu* et formés ?
- Les variables sont-elles contrôlées ?
- Le nombre de sujets est-il approprié ?
- Les évaluations choisies sont-elles appropriées ou ajustées
- Les différences de performances sont-elles significatives ?
- Les conclusions sont-elles précisément basées sur les résultats
- Les recommandations sont-elles appropriées ?
- Ces résultats ont-ils été publiés et où ?

Selon les réponses, les résultats seront considérés fiables ou non.



Que doit comporter un schéma?

Pour être présenté puis interprété de façon rigoureuse et scientifique, un schéma doit mentionner un certain nombre de points, comme l'illustre la **figure 1** :

Chaque graphique doit être nommé grâce à un titre précisant la nature des résultats présentés, mentionnant les conditions de l'analyse ainsi que la notion du facteur temps (période ou durée de l'analyse)

La référence bibliographique est indispensable et si le schéma est présenté en dehors du contexte de la présentation de l'étude, il est souhaitable que la nature de protocole de l'étude figure également (ex : étude bilatérale, randomisée, croisée, masquée sur un période d'un mois).

Chaque axe du graphique doit préciser l'unité de mesure de la variable analysée et l'axe des ordonnées doit toujours débiter par la valeur 0, pour éviter toute amplification non scientifique des résultats.

Le nombre de sujets inclus dans l'analyse de la variable doit figurer sous la lettre N et si une moyenne de résultats

est présentée, l'écart type doit impérativement être noté sous peine d'interprétation erronée des résultats. Enfin, la valeur de p mentionnée pour chaque résultat permet de s'assurer de la signification statistique des résultats



Conclusion

La méthodologie d'une étude est certainement beaucoup plus importante, que le nom du sponsor ou du promoteur de l'étude, car elle détermine la rigueur et la fiabilité des résultats. Il faut avoir à l'esprit qu'une étude à grande échelle avec un nombre important d'investigateurs et de patients n'est pas toujours synonyme de qualité scientifique. A nouveau, la méthodologie, l'élimination des biais, la rigueur de la rédaction des dossiers d'évaluation comme la méthode d'analyse statistique utilisée sont des points essentiels de la rigueur de l'analyse et de son interprétation. Beaucoup de laboratoires présentent des documents ou plaquettes concernant leurs produits où figurent

certaines résultats d'étude clinique. Il faut être vigilant sur l'interprétation de ces résultats qui en dehors du contexte de l'étude et présentés sous un certain angle peuvent amplifier ou minimiser les résultats réels. Il est donc important de toujours demander l'origine de l'étude, dans quel journal l'étude a été publiée et quelle en était la méthodologie.

Enfin et pour conclure, les études cliniques sont soumises à une réglementation très stricte, qui varie selon le type d'information collecté. Avant de participer à un essai clinique, chaque investigateur doit s'assurer que le promoteur de l'étude a entrepris les démarches nécessaires pour réaliser cet essai et qu'il a obtenu un accord des autorités compétentes, avant d'engager ses propres patients dans un essai non validé et de partager certaines données les concernant. ■

• Remerciements aux laboratoires Pfizer et Johnson & Johnson Vision Care, pour avoir contribué au recueil de données ayant facilité l'écriture de cet article.

RÉFÉRENCES

1. Veys; Dr C. Schnider. Evaluating clinical research for your practice. *Optician* 09.07

Sources de données pour la rédaction de cet article :

- Glossaire des essais cliniques préfacé par le Pr J.Ph. Nordmann édité par le laboratoire Pfizer
- Laboratoire Johnson & Johnson Vision Care

PUB

BD VISITEC

page

89

Les nouveautés en épidémiologie et en contactologie

Eurokératocône 2007

Il s'agit de la première version d'un nouveau congrès entièrement dédié au kératocône. Ce congrès, organisé par les Pr Malecaze, Arné et Colin, a réuni le 30 novembre 2007 à Toulouse les principaux intervenants du kératocône, impliqués tant dans la recherche que dans la prise en charge des patients. Parmi les acteurs présents figuraient en particulier certains patients eux-mêmes et des représentants de l'association « Kératocône ». Cette association, présentée par sa Présidente, Mme Anne de Fonvillars, a pour but d'informer les patients et d'assurer un lien entre eux et le corps médical spécialisé. Cette journée a été introduite par le Pr Yves Pouliquen, membre de l'Académie Française. Le programme est disponible sur le site www.keratocone.eu

Actualités sur la physiopathologie du kératocône

J. HJORDAL, AARTHUS (DANEMARK)

Le kératocône est-il une pathologie héréditaire ? Ou simplement un désordre d'ordre mécanique, biochimique, génétique ou histopathologique ? Si le diagnostic de KC avancé est simple, celui de KC fruste est beaucoup plus problématique. Si les critères diagnostiques du KC sont bien connus et quantifiables :

- Aspect clinique au bio microscope
- Caractéristiques topographiques
- Diminution de l'épaisseur cornéenne
- Modifications biochimiques

STÉPHANE FIAT-RUBOLINI, Nice

- Modifications biomécaniques
 - Modifications histopathologiques.
- Mais ont-ils la même importance ?

Quelques études récentes ont apporté des précisions aidant au diagnostic précoce :

Les aberrations optiques d'ordre supérieur : les yeux KC présentent plus d'aberrations sphériques, plus d'astigmatisme et plus d'HOA notamment de type coma que les cornées normales. **La diminution d'épaisseur** cornéennes des cornées kératocôniques, déjà précisée en pachymétrie ultrasonique et en orbiscan a été confirmée par le pentacam.

Le module de Young (élasticité) est statistiquement moindre chez les KC (*in vitro*). Cette anomalie est confirmée *in vivo* par l'ORA (Ocular response analyzer)

La dégradation cornéenne dans le KC pourrait avoir une **origine enzymatique** = une matrix metalloproteinase est responsable d'altérations de la membrane basale dans les traumatismes épithéliaux.

Une étude pilote (Kim Nielsen and Co) a étudié les anomalies du profil protéique cornéen dans le KC (certaines anomalies de ce profil avaient déjà été retrouvées dans certaines pathologies cornéennes).

Conclusion

Il est important d'arriver à établir un consensus diagnostique quand on compare les incidences et prévalences

du KC dans différentes études.

C'est aussi important car le traitement de formes précoces est maintenant accessible :

Cross linking, inhibition enzymatique, génothérapie.

Modifications ultrastructurales dans le kératocône

K. MEEF (CARDIFF)

L'étude de la cornée aux rayons X permet d'analyser l'orientation des fibrilles de collagène et la distribution de la masse de collagène dans toute l'épaisseur de la cornée.

D'après les analyses ultrastructurales, on pense que le stroma cornéen est stabilisé par l'enchevêtrement des lamelles de collagène. Aux points de bifurcations, la solidité de la cohésion des lamelles est très importante que ce soit dans l'épaisseur du stroma ou près du limbe. Si la cohésion interfibrillaire est diminuée, ces points vont s'affaiblir en premier et entraîner un « effilochage » des lamelles.

L'« effilochage » des lamelles provoque une redistribution du collagène, et une réorientation des fibrilles de collagène, ce qui explique la déformation progressive de la cornée.

Ces nouvelles notions sont la base du traitement par cross linking.

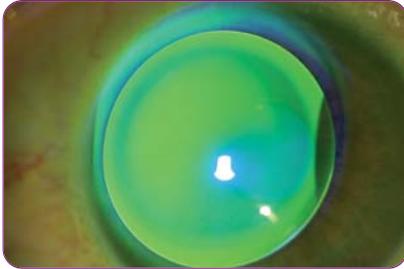


Figure 1 : Lentille de géométrie asphérique hyperbolique

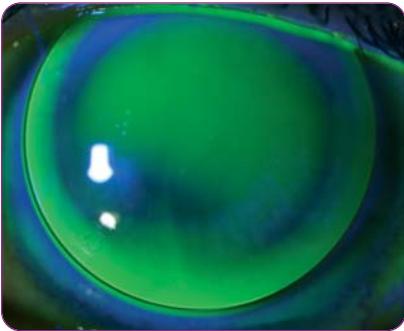


Figure 2 : Lentille Rose K

Epidémiologie et évolution naturelle du kératocône

S. TUFT (LONDRES)

C'est la plus fréquente des dystrophies cornéennes (1 /20000), bien connue : amincissement de la cornée entraînant une ectasie cornéenne.

Il existe des variations phénotypiques et des variantes cliniques.

L'âge de la découverte est un facteur important d'évolutivité ; ainsi que la race noire.

L'association du kératocône avec la Trisomie 21, l'amaurose congénitale de Leber ou des maladies du collagène comme la maladie d'Ehlers Danlos est fréquente et connue.

L'association avec la myopie, l'atonie, la flexibilité articulaire, les frottements oculaires et la prévalence dans la famille posent la question de l'origine génétique

du KC. Ceci dit, la majorité des cas est sporadique.

Mais 6 à 23 % des cas semblent génétiques par transmission autosomale dominante à expressivité variable et pénétrance incomplète. On peut découvrir des formes frustes dans l'entourage familial d'un porteur de KC dans environ 50% des cas.

Néanmoins, les arbres généalogiques ne sont pas assez étendus pour montrer avec certitude un lien familial.

Il semble exister une certaine hétérogénéité génétique : plusieurs gènes différents semblent jouer un rôle.

En conclusion, il s'agit d'une maladie, certes génétique mais dans laquelle les facteurs environnementaux jouent un rôle important.



L'adaptation moderne des KC en lentilles

FLORENCE MALET (CHU BORDEAUX)

En matière d'adaptation des KC, la topographie d'élevation présente l'avantage d'une meilleure analyse de la forme du cône, de la situation de son sommet, et de l'importance de sa pente. Le relevé des mesures à 5 mm en temporal permet un choix d'emblée plus affiné de la première lentille d'essai.

Les programmes de simulation fluorescentique sont un atout complémentaire dans la recherche d'une géométrie de lentille.

Les innovations portent sur :

> Les géométries asphériques des lentilles de KC : l'augmentation légère de leur puissance en périphérie constitue un éventuel bénéfice visuel (ce principe est déjà exploité en lentilles progressives).

L'excentricité de la lentille augmente en même temps que son aplatissement. Pour un cône assez rond, on choisira une exc de l'ordre de 0.4 à 0.6. Pour un cône oval, une exc supérieure à 1. (Exemples = confort K one (USA), KAS

(aerocontact lens) Aspheric 20 (contex). La lentille rose K est une lentille à Z0 sphérique avec des dégagements asphériques à courbure continue et à exc variable. Elle présente un intérêt car elle permet un bon alignement périphérique de la lentille (lentille qui dégage bien), incontestable facteur de confort.

L'influence de l'asphéricité des lentilles sur la qualité visuelle dans le KC a été étudiée. MARSACK and co : influence d'une lentille souple customisée sur des KC modérés = réduction de 50 % des HOA.

> L'évaluation de la qualité visuelle dans le KC par la mesure des HOA et l'émergence de nouvelles lentilles « aberration free ».

Quels sont les facteurs de meilleure qualité visuelle des KC équipés en LC ?

- L'état cornéen (stries de Vogt, opacités, forme très bombée).
- La qualité de l'adaptation (mauvaise adaptation, lentille trop plate : 80% des adaptations sont trop plates).
- La géométrie des lentilles.

Il est possible de mesurer les HOA chez les patients adaptés en lentilles de KC et d'agir ensuite sur l'adaptation elle-même (étude comparative entre les Rose K et les Rose K II « aberration free »). La réduction des aberrations par les LC est surtout importante dans les KC frustes et les KC débutants

> Le piggy back dans le KC : y a-t-il intérêt à utiliser une lentille silicone hydrogel sous la lentille rigide en raison de sa haute transmissibilité à l'O² ?

Les études *in vitro* ont conclu à l'addition des Dk (de la lentille souple et de la LR dont le haut dK est maintenant acquis)

In vivo, on a démontré le rôle que jouait aussi l'excentricité, la géométrie de la LR, notamment son diamètre, la zone de contact entre les 2 lentilles, le volume de larmes sous les lentilles (Lopez-Alemanni and Co CORNEA 2006 - Flokey and co CORNEA 2007)

En pratique, pour réaliser un piggy back, on choisira la lentille souple la plus

PUB

OERTLY PMQ

page

95

RENCONTRES...

2008 : Vision Haute Définition et Santé oculaire pour les porteurs de lentilles Bausch & Lomb !

Bausch&Lomb poursuit son action en 2008 pour une meilleure vision et une meilleure santé oculaire des porteurs.

Lentilles mensuelles de dernière génération

La gamme phare en silicone hydrogel **PureVision** reste la gamme de lentilles mensuelle idéale une vision haute définition quelle que soit la correction des porteurs (myope, hypermétrope, astigmatisme ou presbytie).

PureVision : une gamme complète de lentilles en silicone hydrogel pour une vision haute définition.



Vision optimisée également en lentilles journalières avec SofLens daily disponible. Lancée fin 2006, cette lentille, remplaçante de SofLens One day, est disponible en boîte de 30 lentilles et de 90 lentilles au tarif 2008.

Design asphérique et confort optimisé qui vous permet d'offrir une lentille performante et confortable en journalière.

De plus, Bausch&Lomb est toujours **expert en solution d'entretien** avec :

Toujours plus d'hygiène...**...au quotidien,**

Grâce au **Pack Observance 6 mois** qui contient 6 flacons de 240ml, 6 étuis à lentilles, avec un objectif simple : habituer les porteurs à renouveler régulièrement leur solution et leur étui pour toujours plus d'hygiène.

**...ou en voyage,**

Grâce au Flight Pack : pour conserver un entretien optimal des lentilles même en déplacement, le « Flight Pack » contient 2 petits conditionnements dans un format adapté aux nouvelles réglementations aériennes.



D'après un communiqué de presse Bausch & Lomb

**LIPIMIX****Lancement de LIPIMIX
1^{er} substitut lacrymal lipidique**

Lipimix commercialisé par le Laboratoire DENSMORE est une combinaison de lipides (phospholipides + triglycérides) en solution aqueuse hypo-osmolaire, organisée en micelles polarisées négativement, comme la surface oculaire. Lors de l'installation, les lipides vont se maintenir à distance de l'épithélium cornéen en laissant un espace pour la phase aqueuse et recréer ainsi l'architecture physiologique du film lacrymal.

LIPIMIX ne trouble pas la vision, ne laisse pas de dépôt.

LIPIMIX stabilise le film lacrymal et favorise la réépithélisation cornéenne.

LIPIMIX est disponible dès aujourd'hui en pharmacie au prix de 15 € en boîte de 20 unidoses.

LIPIMIX est l'aboutissement de plusieurs années de recherche, galénique et clinique, en étroite collaboration avec un institut de recherche spécialisé dans les lipides de la surface oculaire. Un tel programme a pu être financé grâce à l'excellent accueil qui a été réservé à nos 3 autres spécialités (Suvéal, AlphaLarm et plus récemment Vitadrop).

Informations : Tel : 00 377 93 30 99 30 et email : info@densmore.mc

D'après un communiqué de presse de Densmore

**Amaurose congénitale de Leber,
Rétinopathie pigmentaire précoce
Recherche de patients**

Dans le cadre d'une étude clinique, un appel est lancé dans toute la France aux personnes atteintes d'amaurose congénitale de Leber ou de rétinopathie pigmentaire précoce. Cette étude vise à identifier les patients qui pourraient être, à terme, inclus dans un essai de thérapie génique financé notamment par l'AFM grâce aux dons du Téléthon et par l'association Retina France. 6 hôpitaux français (Lille, Montpellier, Nantes, Necker, XV-XX - Pr Sahel et Strasbourg) participent à cette étude coordonnée par le Pr Michel Weber et le Dr Guylène Le Meur, ophtalmologistes au CHU de Nantes.

D'après un communiqué de presse de Retina France

**Luneau
en Bourse !**

Luneau Technology, le spécialiste des technologies de diagnostic ophtalmique annonce le lancement de son introduction sur Alternext de NYSE-Euronext.

La société a reçu le visa de l'Autorité des marchés Financiers n°08-005 en date du 11 janvier 2008 sur son prospectus composé d'une note d'opération et du document de base enregistré le 16 novembre 2007 sous le n°1. 07-167.

D'après un communiqué de presse de Luneau

A G E N D A

REFRACTIVA BIARRITZ 2008

Casino Municipal de Biarritz
samedi 11 octobre 2008

Organisateur : Docteur Laurent GAUTHIER-FOURNET

Personnes de contact : Isabelle Lacoste

Téléphone : 05 59 85 11 02

Fax : 05 59 51 86 14

E-mail : lgauthier@ophthaluz.com

ou i.lacoste@yahoo.fr

Web : /www.asso-il.com/

Thèmes abordés

Lasik

- La découpe ultrafine
- Femtoseconde versus microkératome
- Les nouveaux lasers Femtoseconde
- Presbylasik
- Amélioration de la qualité de vision
- Stratégie de reprise chirurgicale
- Impact économique des évolutions récentes

Chirurgie du cristallin

- Place réelle de la micro-incision
- Tous les implants diffractifs sont-ils équivalents ?
- Nouvelle norme de prévention de l'endophtalmie
- Implant torique

Organisation professionnelle

- Centres de chirurgie autonomes
- Nouveautés en responsabilité médicale

Nouvelles chirurgies cornéennes

- Intacts
- Nouvelle kératoplastie

R E N C O N T R E S . . .

Fovea Pharmaceuticals à l'honneur

Fovea obtient le statut de médicament orphelin en Europe pour sa protéine RdCVF dans le traitement de la rétinite pigmentaire.

L'obtention de ce statut devrait également lui donner accès à des financements en matière de recherche, à des crédits d'impôts pour certaines dépenses de recherche et à un accompagnement en termes de protocole de recherche. Une demande similaire de statut orphelin a été déposée auprès de la FDA.

D'après un communiqué de presse de Fovea

PUB
OERTLY
page
97

A G E N D A . . .

114^{ème} Congrès de la SFO : 10 au 14 mai 2008 à Paris

Fondée en 1883, la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) est la 2^{ème} mondiale dans sa spécialité après l'AAO. Elle compte aujourd'hui plus de 7000 membres, avec une forte proportion d'ophtalmologistes de France et de nombreux ophtalmologistes francophones à travers le monde. Le Congrès annuel de la SFO est l'un des plus importants rendez-vous de médecins spécialistes en France.



En 2007, 8425 congressistes dont 6300 médecins de 90 nationalités différentes étaient présents.

Parmi les temps forts du congrès 2008*Pour le Grand Public :*

Les 5^{èmes} Rencontres « A la vue de tous » à Paris auront lieu comme chaque année au sein même du Congrès, le mercredi 14 mai 2008 de 14h00 à 18h00.

Les thèmes proposés cette année sont les suivants :

- Cataracte
- Glaucome
- DMLA
- Maux de tête d'origine oculaire

Pour les professionnels :

- Pour la première fois, un sujet devenu primordial sera abordé : les nouvelles problématiques médico-économiques en ophtalmologie. Les besoins en ophtalmologie augmentent alors que le nombre d'ophtalmologistes stagne depuis 15 ans. Les délais pour obtenir un rendez-vous sont déjà longs et la situation risque de se dégrader. Il est de plus en plus difficile d'assumer l'investissement hautement technologique nécessaire à l'exercice de la spécialité... Quelles sont les solutions et comment relever les défis qui se posent à notre société ?

- Les innovations pharmacologiques dans les pathologies rétinienne

Les pathologies de la rétine, dont la DMLA, la rétinopathie diabétique... ont bénéficié ces dernières années de nombreuses avancées aussi bien dans les méthodes d'investigations que dans l'élaboration de nouvelles classes pharmacologiques. Ces progrès technologiques améliorent le diagnostic et la prise en charge de ces pathologies et révolutionnent leur pronostic.

- De nombreux autres sujets seront traités lors de ce 114^{ème} congrès dont la chirurgie réfractive intra-oculaire, les effets secondaires des médicaments, les glaucomes difficiles...

Le congrès de la SFO est reconnu à l'international pour son excellence scientifique. Plus de 20 % des participants qui viennent s'y former sont originaires d'Afrique, d'Europe, d'Asie et d'Amérique.

Un tiers de l'activité du congrès est réservé à la Formation Médicale Continue (FMC) et à l'Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP). Cette année, la SFO devrait mettre en place, sur proposition de l'AAO, un crédit d'enseignement pour les ophtalmologistes américains. Un symposium de recherche SFO-EVER (European association for Vision and Eye Research), sera également organisé.

La SFO, acteur majeur de santé publique

La SFO joue pleinement son rôle d'acteur de santé publique à travers :

- Les campagnes d'information et de dépistage gratuit du glaucome et de la DMLA pour le grand public, menée en partenariat avec d'autres acteurs de l'ophtalmologie (Société Française du Glaucome (SFG), Association DMLA, Syndicat National des Ophtalmologistes de France (SNOF)).

- Les Rencontres grand public « A la vue de tous » qu'elle organise chaque année sous le haut patronage du Ministère de la Santé, à Paris et dans la France entière. En 2007, 11 villes de France ont bénéficié de ces Rencontres.

- Le Congrès annuel avec un programme de haut niveau construit par et pour les ophtalmologistes et tous les professionnels de la santé de l'œil.

A partir du mois de mars, retrouvez le programme complet du congrès de la SFO sur son site Internet : www.sfo.asso.fr, rubrique « le congrès ».

D'après un communiqué de presse de la SFO

RENCONTRES...



Proclear® 1 Day, le confort du PC hydrogel enfin disponible en lentille journalière

La nouvelle Proclear® 1 Day de CooperVision associe la liberté à

une double sécurité, celle de lentilles journalières... et du matériau PC hydrogel.

La PC offre une exceptionnelle affinité avec l'eau et participe à l'inertie immunologique des cellules. Sa forme synthétique réduit le risque infectieux ⁽¹⁾ et inhibe les réactions inflammatoires ⁽²⁾. La PC est intégrée dans le polymère du matériau de Proclear® 1 day, offrant le confort et la santé oculaire sans additif hydratant ni traitement de surface.

Comment **Proclear® 1 day** réduit-elle le risque allergique ? Sa résistance à la déshydratation est associée à une meilleure qualité du film lacrymal du PC hydrogel ⁽³⁾. Le film de larmes protège la cornée des polluants, réduit l'adhésion des allergènes ⁽⁴⁾ et par conséquent le risque allergique.

En ce qui concerne la sécheresse oculaire, le PC hydrogel de Proclear® 1 day est le seul matériau qui bénéficie d'une indication FDA pour améliorer le confort en cas de symptômes de sécheresse oculaire ⁽⁵⁾.

Enfin, le confort en fin de journée avec Proclear® 1 day a été jugé équivalent, et le plus souvent meilleur ou bien meilleur qu'avec les lentilles précédemment portées... par plus de 91 % des patients ⁽⁶⁾. C'est le « confort au naturel », le nouveau fer de lance des lentilles journalières de CooperVision.

Disponible depuis le **1^{er} février 2008**, **Proclear® 1 day** apporte clairement de nouvelles possibilités en lentilles journalières.

Caractéristiques techniques : matériau PC hydrogel, hydrophilie 60 %, face antérieure asphérique, diam 14,20 mm, RO 8,70 mm, sphères de plan à -10,00 (par 0,50 à partir de -6,50). Existe en boîtes de 30 et 90 lentilles.

1. FDA department of health and human services, june 2000, fluoroplastic ventilation tubes, Smith & Nephew, dossier 510K.

2. Inflammatory response and fibrous capsule formation : in vitro and in vivo observations Goreish, Lewis, Rose Loyd AW Wiley periodicals Inc J Biomed Mater Res 68A : 1-9, 2004.

3. Effect of contact lens material on tear physiology Thai, Tomlinson, Doane optom vis sci vol 81, n°3, march 2004.

4. Partouche, Ophthalmologies, sept 2007, vol 1 n°7.

5. FDA clear labelling indication « may provide improved comfort to contact lens wearers who experience mild discomfort of symptoms relating to dryness during lens wear », FDA department of health & human services, apr 1998, dossier 510K.

6. Evaluation rétrospective à court terme de Proclear 1 day 2007, CooperVision data on file : Dr Bertrand, Dr Bloise, Dr Earith, Dr Espinoza, Dr Lejeune, Dr Narduzzi.

D'après un communiqué de presse de CooperVision

L'hygiène des lentilles de contact à l'épreuve des modes de vie



Dans le cadre de la mise sur le marché en septembre 2007 de la **solution Complete® Easy-Rub**, AMO France a initié une étude sur les pratiques et perceptions liées à la manipulation, au port et à l'entretien des lentilles de contact en France.

A travers cette étude, AMO souhaite mieux comprendre certains comportements qui conditionnent les habitudes des porteurs de lentilles et de leurs perceptions.

Selon l'enquête⁽¹⁾, les porteurs de lentilles interrogés ont globalement conscience de l'importance de l'entretien et des contrôles réguliers à réaliser lors du port de lentilles. Ils sont 84 % à dire qu'ils suivent avec attention les recommandations de port et d'entretien de leurs lentilles. Cette assiduité diminue cependant avec l'âge, puisque 22 % de moins de 35 ans avouent ne pas être aussi attentifs qu'ils ne le devraient.

Les porteurs de lentilles restent sceptiques par rapport aux habitudes de leurs homologues : 42 % d'entre eux pensent que les autres porteurs de lentilles ne sont pas assez conscients des risques liés à un mauvais entretien des lentilles.

63 % des porteurs de lentilles avouent parfois enlever et manipuler leurs lentilles dans leur voiture, 63 % avouent le faire dans un lieu public extérieur, 49 % enlèvent ou mettent leurs lentilles dans un vestiaire ou une salle de sport, et 38 % des porteurs de lentilles nagent en piscine sans masque ni lunettes de protection.

52 % des porteurs de lentilles de contact interrogés déclarent être pressés la plupart du temps quand ils les mettent.

En utilisant des produits spécialisés comme la **solution Complete® Easy-Rub**, et en suivant les procédures de rinçage, de massage et de décontamination, la santé des yeux est préservée pour au maximum d'un mode de vie mobile, dynamique et rapide. 92 % des personnes interrogées disent d'ailleurs maîtriser aisément la manipulation de leurs lentilles et seulement 13 % des interrogés déclarent être gênés dans leur vie quotidienne par le fait de porter des lentilles de contact, un chiffre qui varie peu en fonction des variables socio-démographiques.

1. Enquête conduite par StrategyOne par recrutement aléatoire d'un échantillon représentatif de 320 porteurs de lentilles de contact au sein d'un access-panel on-line de plus de 55 000 Français renouvelé à minima de 20 % tous les ans, interrogés par questionnaire on-line en décembre 2007.

D'après une conférence de presse de AMO

RENCONTRES...

ACUVUE®, partenaire des Jeux Olympiques d'été de Pékin 2008 et partenaire du Comité National Olympique et Sportif Français**Vers la performance visuelle.**

ACUVUE® sensibilise les sportifs et s'engage auprès des Fédérations et du Comité National Olympique et Sportif Français pour apporter son assistance à tous les sportifs, des champions aux simples licenciés quel que soit leur défaut visuel (myopie, hypermétropie, astigmatisme et presbytie).

Pour ce faire, ACUVUE® a mis en place des partenariats avec des Fédérations Sportives pour communiquer sur l'importance d'un examen de vue régulier chez un ophtalmologiste, informer et faciliter l'accès aux lentilles, équipement de choix des sportifs.

Cet engagement marqué a permis à Yohann Diniz, Vice-champion du monde de marche athlétique, de découvrir les bénéfices des lentilles ACUVUE® Advance® for Astigmatism. Champ visuel élargi, confort optimal... Un changement radical pour sa vie d'homme et de sportif...

Un regard tourné vers les Jeux Olympiques de Pékin

Pionnière en matière de contactologie, Johnson & Johnson VisionCare a été la première société à développer les lentilles souples jetables. Aujourd'hui, The VisionCare Institute™ (TVCI), institut de formation et d'information des professionnels de la vue créée par Johnson & Johnson au niveau mondial, a développé le programme ACHIEVE VISION™ pour les athlètes de haut niveau en préparation des Jeux Olympiques de Pékin 2008. Il s'agit d'un outil personnalisé de mesure et de formation, spécialisé dans l'évaluation des aptitudes visuelles. Il évalue l'acuité visuelle au-delà du niveau 10 sur 10 considéré comme normal, teste et améliore les compétences visuelles, la vision périphérique et le temps de réaction. Ainsi l'athlète peut améliorer ses performances visuelles en vue d'optimiser sa performance sportive.

Johnson & Johnson compte 8 TVCI dans le monde, dont ceux de Prague et Milan pour l'Europe,. En 2008, 2 autres TVCI ouvriront leurs portes à Dubaï et à Pékin.

D'après un voyage de presse de Johnson & Johnson VisionCare

Lancement de Visméd® Multi

Horus Pharma annonce l'élargissement de sa gamme Visméd® avec le lancement de Visméd® Multi, hyaluronate de sodium à 0,18 %, flacon de 10 ml sans conservateur.

Visméd® Multi est remboursé par la sécurité sociale.

Le prix limite de vente (PLV) est de 15 € par flacon de 10 ml.

Le tarif de prise en charge LPP est de 12 € (auquel peut s'ajouter un complément des mutuelles).

Visméd® Multi et Visméd®, c'est :

- 0,18 % d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire
- une solution hypotonique pour réguler l'hyper-osmolarité des larmes chez les patients souffrant de sensations modérées et sévères de sécheresse oculaire
- une balance ionique équilibrée
- et maintenant deux présentations, flacon multidoses et unidoses, sans conservateur. Malgré une prise en charge partielle de la forme unidoses depuis mai 2006, de nombreux patients et particulièrement ceux d'entre eux qui nécessitent un traitement au long cours, ne pouvaient utiliser Visméd® pour des raisons économiques. La hauteur de la prise en charge de Visméd® Multi leur permettra un meilleur accès au produit.

D'après un communiqué de presse de Horus Pharma

Suntech 2.0

Des verres photochromiques nouvelle génération signés Hoya.

Hoya, 2^{ème} fabricant mondial de verres optiques lance une nouvelle génération de son traitement photochromique Suntech : **Suntech 2.0**. Le plus ? Une vitesse d'éclaircissement des verres en un temps record, en moins de 2 minutes !

Disponible sur l'ensemble des verres progressifs et unifocaux de la marque, en indice 1.6, 1.67 et également en indice 1.5 et PNX pour les verres Hoyalux iD LifeStyle, Suntech 2.0 répondra aussi bien aux attentes des enfants qu'à celles des presbytes.

Proposé en 2 coloris (brun et gris), ce nouveau traitement photochromique est l'option parfaite, confortable et fonctionnelle pour une totale liberté de mouvement.

D'après un communiqué de presse de Hoya

JBH Santé

Leader en Ophtalmologie

VOTRE PUBLICATION



Réflexions
Ophtalmologiques

VOS CONGRÈS

RBO

RENCONTRES BORDELAISES D'OPHTALMOLOGIE
Bordeaux (Cité Mondiale) - Vendredi 13 et Samedi 14 Juin 2008

OphtAtlantic

Congrès Ophtatlantic 2008
La Baule (Atlantia) - Vendredi 20 & Samedi 21 juin 2008

SOP

Réunion Plénière des Sociétés d'Ophtalmologie de France
sous l'égide de la Société d'Ophtalmologie de Paris (SOP)
Paris (Salons Hoche) - Samedi 22 Novembre 2008

**RETINA
LYON**

RETINA LYON 2008 Actualités - tables rondes et controverses
Vendredi 5 et Samedi 6 décembre 2008
(Week-end de la fête des Lumières)

JRO

9èmes JOURNÉES DE RÉFLEXIONS OPHTALMOLOGIQUES
Paris (Cité des Sciences et de l'Industrie)
Jeudi 12, Vendredi 13 et Samedi 14 Mars 2009

A la pointe de la Formation Médicale Continue du spécialiste

JBH Santé - 53, Rue de Turbigo - 75003 Paris
tel : 01 44 54 33 54 - fax : 01 44 54 33 59 - E-mail : la@jbhsante.fr
site www.jbhsante.com

PUB

CILOXAN ALCON

page

102