

# RéfleXions

## Ophthalmologiques

156

juin  
2012  
Tome 17

**Orbites et paupières**  
Les cernes (l'avis de l'oculoplasticien)

**Glaucome**  
L'OCT du nerf optique et des fibres optiques : une révolution ?

**Rétine**  
DMLA : résultats comparatifs traitement anti VEGF vs traitements combinés anti VEGF et photothérapie dynamique :  
Etude rétrospective sur un an de suivi concernant 120 patients

**Contactologie**  
Contactologie : ce que nous aimerions bien ne plus voir

**10<sup>èmes</sup> Rencontres Bordelaises d'Ophthalmologie**  
22 Septembre 2012 - Bordeaux

### Dossier

## Actualités en infectiologie 2012



Coordination scientifique :  
Tristan Bourcier

ISSN : 1274-5243

4  
Crédits  
**FMC**  
par an

TRISTAN BOURCIER

Hôpitaux Universitaires &amp; Université de Strasbourg

# Infections oculaires : actualités 2012

Ce numéro thématique de **Réflexions Ophtalmologiques** consacré à l'infectiologie oculaire est destiné à aborder sous l'angle de l'actualité et parfois de la controverse, différents sujets concernant tout aussi

bien les infections de surface que les infections profondes des tissus oculaires.

L'objectif principal est de rappeler les règles de bonnes pratiques, utiles à votre activité quotidienne ainsi que les innovations dans le cadre de la prise en charge de l'endophtalmie endogène (Professeur Christophe Chiquet), de la rétinocoroïdite toxoplasmique (Professeur Bahram Bodaghi), des différentes formes cliniques d'herpès cornéens (Professeur Marc Labetoulle), de la kératite amibienne (Dr Jonathan Letsch). Nous espérons que ce dossier vous sera utile au quotidien et vous souhaitons une agréable lecture.

# Bulletin d'abonnement

Je m'abonne pour un an, soit 10 numéros et hors-série

 **Déductible de vos frais professionnels**

## Médecin

☐ 1 an : 60 €

☐ 2 ans : 90 €

Institution

☐ 1 an : 90 €

☐ 2 ans : 160 €

**Interne/Étudiant** (joindre un justificatif)

☐ 1 an : 40 €

☐ 2 ans : 60 €

### Etranger (Dom-Tom inclus)

☐ 1 an : 70 €

☐ 2 ans : 130 €

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Email : .....

### Règlement :

☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

Nº: | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration :

Cryptogramme : 

--	--	--

Signature :

## RéfleXions Ophtalmologiques

**4**  
Crédits  
**FMC**  
par an

**Créditez votre FMC :  
Abonnez-vous**

En application de l'arrêté de juillet 2006  
portant homologation des règles  
de validation de la FMC,  
un abonnement à un périodique médical  
répondant aux critères de qualité définis  
par les CNFMC donne droit  
à 4 crédits FMC/an,  
dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

**Bulletin à retourner à :**

**JBH Santé,**  
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS  
Une facture justificative vous sera adressée

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

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

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  
Site Web : Camille FONTAINE  
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1274-5243  
Commission paritaire : 0114 T 81079  
Dépôt légal : 2<sup>ème</sup> trim. 2012

## SOMMAIRE

5 Editio : Infections oculaires : actualités 2012 — Tristan Bourcier

### DOSSIER

#### ACTUALITÉS EN INFECTIOLOGIE 2012

- 9 Corticoïdes et herpès cornéens. Quelles indications ?  
Comment gérer ? — Marc Labetoulle
- 12 Comment reconnaître et traiter une kératite amibienne ? — J. Letsch, T. Bourcier
- 16 Faut-il traiter les toxoplasmoses évolutives ? — E. Champion, B. Bodaghi
- 20 Endophtalmie endogène bactérienne — Ch. Chiquet, PL. Cornut, JP. Romanet

#### GLAUCOME

- 25 L'OCT du nerf optique et des fibres optiques : une révolution ? — J. Laloum

#### RÉTINE

- 32 DMLA : résultats comparatifs traitement anti VEGF vs traitements combinés  
anti VEGF et photothérapie dynamique :  
Etude rétrospective sur un an de suivi concernant 120 patients — Pascal Peronnet

#### ORBITES ET PAUPIÈRES

- 36 Les cernes (l'avis de l'oculoplasticien) — Bernard Hayot

#### CONTACTOLOGIE

- 39 Contactologie : ce que nous aimerions bien ne plus voir — Gilles Cyrot

#### CONGRÈS

- 41 Rétine et pathologies générales : un travail d'équipe - Congrès ARMD  
Samedi 24 Septembre 2011 - Mandelieu La Napoule, Alpes Maritimes — V. Fortoul, A-S. Marty

- 46 Retour de l'ARVO : Avastin®/Lucentis® : match nul — Isabelle Aknin

#### SYMPOSIUM JRO

- 49 Zoom/Dézoom Glaucome de l'écosystème de l'œil à celui de la planète  
Impact du glaucome sur chaque structure
- 54 Allergie oculaire : aspects pratiques — Guillaume Vandermeer

#### 5 ABONNEMENT

15,57,58

18

37,40,50,56,57

#### AGENDA

#### LU POUR VOUS

#### RENCONTRES...

4 éléments joints : APODEP, N° Spécial, RBO et SOP

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 sous quelque forme que ce soit sans l'autorisation expresse de l'éditeur.

# Corticoïdes et herpès cornéens. Quelles indications ? Comment gérer ?

MARC LABETOULLE<sup>(1,2)</sup>

1 : Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris-Sud, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

2 : Laboratoire de Virologie Moléculaire et Structurale, UPR 3296, CNRS, Gif sur Yvette, France

## Points forts

- Les kératites épithéliales et les kératites stromales nécrosantes sont une contre-indication aux corticoïdes topiques.
- Les corticoïdes peuvent pérenniser les déficits épithéliaux dans les kératites neurotrophiques post-herpétiques (appelées aussi métaherpétiques)
- Les corticoïdes sont utiles dans les kératites stromales non-nécrosantes, mais doivent être utilisés sous couverture antivirale.
- La réduction des posologies doit être progressive, sous couverture antivirale

## mots-clés

Herpès,  
Corticoïdes,  
Dexaméthasone,  
Rimexolone

Dans la prise en charge des kératites herpétiques, les corticoïdes sont bénéfiques ou délétères. Ils réduisent l'inflammation, et participent à la réduction de la gravité des lésions initiales et à celles des cicatrices à plus long terme. Mais ils favorisent aussi la réplication virale...

## Quelques notions sur le virus Herpès simplex de type 1 (HSV1)

Le virus HSV1 est de loin le responsable le plus fréquent des kératites dites herpétiques. Des tableaux proches peuvent être dus au virus varicelle-zona (VZV), mais l'attitude thérapeutique est globalement calquée sur celle des kératites à HSV1. Après une primo-infection qui a lieu presque exclusivement dans la sphère oropharyngée, le virus pénètre dans les cellules épithéliales pour y engager un cycle réplcatif, dit aussi lytique car la fabrication de plusieurs milliers de particules virales conduit à la mort de la cellule. Les nouvelles particules virales pénètrent dans les terminaisons nerveuses alentours puis remontent jusqu'au noyau du neurone, où elles peuvent soit engager un nouveau cycle réplcatif, soit entrer en latence. Dans le premier cas, le virus continue de se propager de neurone en neurone, et finit par contaminer des sites neurologiques très différents de celui concerné par la primo-infection. A tout moment, le virus peut aussi entrer en latence dans les neurones, aucune protéine virale et donc aucune particule infectieuse nouvelle n'est fabriquée. Le cycle réplcatif peut reprendre sous l'influence de stimuli de réactivation dont les plus efficaces sont les agressions des nerfs périphériques et les baisses de l'immunité, dont celles liées aux corticoïdes. Après réactivation virale, les particules virales néoformées redescendent la chaîne neuronale jusqu'aux tissus périphériques épithéliaux. La combinaison des deux phénomènes, dissémination initiale du virus puis latence/réactivation est à l'origine des récides herpétiques dans les tissus oculaires<sup>(8)</sup>.

A l'échelle de la population, on considère qu'au moins 90% des patients de plus de 50 ans sont infectés de façon latente dans le ganglion trigéminal, les rendant donc susceptibles de développer un herpès cornéen. La prévalence des patients concernés par cette maladie est d'ailleurs 150 pour 100 000 sujets, soit environ

90 000 patients sur notre territoire, et l'incidence des épisodes d'herpès cornéen est de 30 pour 100 000, soit 18000 cas par an en France <sup>(6, 9)</sup>. Enfin, une étude récente a montré que le virus HSV1 est présent de façon fréquente, même si il est asymptomatique, dans les larmes de sujets sains <sup>(5)</sup>.

### Quelques notions sur le mécanisme d'action des corticostéroïdes et leur action potentielle sur la réplication de HSV1

Les corticoïdes passent au travers de la membrane cytoplasmique des cellules pour se fixer sur un récepteur soluble aux corticoïdes. Le couple récepteur/corticoïde peut alors passer dans le noyau cellulaire pour se fixer sur des domaines de régulation de l'ADN, nommés GRE pour *Glucocorticoid Responsive Elements* <sup>(1, 10)</sup>. Les sites GRE peuvent avoir une activité promotrice sur le gène situé en aval, ce qui entraîne un certain nombre de phénomènes métaboliques liés aux corticoïdes. Le couple récepteur/corticoïde peut aussi inhiber la fixation de facteurs de transcription tel que NFκB et AP1 sur leur site régulateur, ce qui explique une partie de l'effet anti inflammatoire des corticoïdes car beaucoup des molécules pro-inflammatoires passent par cette voie de régulation. Le couple récepteur/corticoïde peut aussi augmenter la fixation du facteur nucléaire lié à l'Interleukine 6, ce qui a pour conséquence de favoriser la synthèse des protéines dépendantes de cette interleukine. Cette transactivation de type synergique participe à la lutte anti inflammatoire. Enfin, le couple récepteur/corticoïde peut aussi interagir avec la voie de signalisation de l'AMP cyclique dans le noyau. Or, deux gènes de HSV1, qui codent respectivement les protéines ICP0 et ICP4, sont sensibles à sa présence. La protéine ICP0 est essentielle pour la réactivation virale, alors que la protéine ICP4 agit comme accélérateur du cycle en favorisant l'expression de nombreux autres gènes viraux <sup>(11)</sup>. Ce mécanisme d'action des corticoïdes explique donc leur capacité à favoriser la réactivation puis la réplication de HSV1.

Enfin, de façon globale, les stéroïdes réduisent les processus inflammatoires et les processus fibrotiques grâce à une réduction de l'activité de certaines cellules inflammatoires, dont les lymphocytes CD8. Or, ces derniers sont aussi maintenant identifiés comme des acteurs clefs dans le maintien de HSV1 à l'état latent. On retrouve donc encore une fois la dualité de l'effet des corticoïdes sur l'infection herpétique.

### Les différents types d'herpès cornéen : savoir reconnaître les bonnes indications des corticoïdes

On distingue les **kératites épithéliales**, qui peuvent être ponctuelles superficielles (probablement fréquentes mais difficiles à reconnaître en tant que telles), dendritiques (les plus classiques), géographiques (essentiellement après une cortico thérapie inadaptée) ou enfin limbiques (parfois difficiles à différencier des autres atteintes limbiques par allergie ou rosacée) <sup>(3)</sup>. Récemment a été aussi identifié le syndrome des kératites en archipel dont les lésions initiales sont souvent épithéliales et limbiques, avant de devenir stromales et plus centrales <sup>(4)</sup>. A l'autre bout du spectre des kératites herpétiques, on retrouve des **kératites endothéliales**, qui peuvent être disciformes, diffuses, ou linéaires par ordre de gravité. Les **kératites stromales** sont généralement classées en non-nécrosantes et nécrosantes, les plus graves <sup>(3)</sup>. Enfin, on doit distinguer les **kératites méta-herpétiques** qui sont d'origine neurotrophique et dans lesquelles la présence de virus est faible voire nulle. Elles sont essentiellement liées à une altération des nerfs cornéens secondaire aux réactivations récurrentes par l'herpès. L'atteinte neurologique entraîne des troubles trophiques qui peuvent aller d'une simple épithéliopathie récurrente à des formes plus graves, voire des perforations <sup>(2)</sup>.

On peut considérer que toutes les formes épithéliales, les formes stromales nécrosantes sont des **contre-indications** aux stéroïdes car le risque est de majorer la réplication virale et donc la destruction des tissus concernés, voire la contamination de tissus jusqu'alors épargnés. L'exemple typique est, encore une fois, la transformation d'une kératite dendritique en une kératite géographique. Les kératites neurotrophiques sont une **mauvaise indication** des corticoïdes, car ils ne font qu'aggraver le déficit de réparation du stroma et de cicatrisation de l'épithélium.

A l'inverse, les kératites stromales non nécrosantes (dont les formes en archipel) et les kératites endothéliales sont une **bonne indication** des stéroïdes, mais toujours en prenant soin de ne pas favoriser la reprise du cycle lytique de HSV1. Comme il s'agit de formes avancées, les antiviraux sont souvent prescrits par voie orale, en pratique le valaciclovir : (Zelitrex™), prodrogue de l'aciclovir dont les propriétés pharmacocinétiques permettent d'obtenir des concentrations efficaces d'aciclovir dans le sang malgré un nombre réduit de prises orales.



## Quelques règles pour conduire une corticothérapie dans un herpès cornéen

La première difficulté est de **choisir le meilleur moment pour débiter** la corticothérapie, une fois les antiviraux débutés. Le critère le plus communément admis est d'avoir une preuve de l'efficacité des antiviraux : réduction de l'œdème stromal ou réduction des précipités rétrodesmemétiques ou réduction de la pression intra-oculaire (fréquemment élevée dans les formes endothéliales).

La voie utilisée est **généralement topique** car elle est rapide à mettre en place, la modulation des doses est aisée et les effets systémiques sont négligeables. Le seul inconvénient est le risque d'hypertonie oculaire cortico-induite. La voie systémique est surtout indiquée dans les formes sévères d'endothélites.

**Le choix du corticoïde et de sa posologie** dépend de l'évolution. À la phase aiguë, on utilise volontiers la dexaméthasone, à dose d'attaque de 4 à 6 gouttes par jour.

On peut aussi utiliser la rimexolone dont l'efficacité anti-inflammatoire est légèrement plus faible, mais dont le risque d'hypertonie est lui aussi plus limité. La fluorométholone n'est pas idéale dans cette indication car sa pénétration trans cornéenne est faible.

Dans tous les cas, la pression intra-oculaire doit être surveillée. **La posologie maximale est maintenue** jusqu'à ce que l'inflammation ait nettement réduit, c'est-à-dire jusqu'à disparition de l'œdème stromal ou disparition complète des précipités rétrodesmemétiques.

**La conduite de la décroissance** n'est pas toujours aisée : trop rapide, elle risque de favoriser un rebond inflammatoire. Trop lente, elle expose inutilement le patient au risque d'hypertonie oculaire. Elle est généralement menée sur le rythme d'une réduction d'une goutte par jour de dexaméthasone par palier de 5 à 10 jours, avec un examen tous les 10 à 20 jours. Il est logique de continuer le traitement antiviral pour continuer de bloquer la réplication virale jusqu'au sevrage complet en corticoïdes.

**Quand le sevrage se passe bien**, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de rebond inflammatoire, il est licite de continuer le traitement préventif par valaciclovir (1 comprimé / jour) si l'épisode de kératite était au moins le deuxième en moins de 12 mois.

**Parfois la tentative de sevrage se passe rapidement mal.** Il peut y avoir une récurrence inflammatoire alors que le patient ne prend plus qu'une ou deux gouttes de dexaméthasone par jour. L'explication la plus probable est qu'il persiste un certain degré de réplication virale. Il est donc licite d'augmenter les antiviraux (au moins 2 comprimés/j) puis d'augmenter la dexaméthasone à 4 ou 5 gouttes par jour. La nouvelle tentative de sevrage, plus lente, sera réalisée en conservant une dose antivirale plus forte que précédemment.

**Parfois, la récurrence inflammatoire survient immédiatement après le sevrage** en stéroïdes, alors que le patient est toujours sous antiviraux. Il est alors probable qu'il persiste peu de production virale, mais avec une réactivité inflammatoire importante et/ou un sevrage encore trop rapide pour le patient. Il est donc logique de continuer le valaciclovir (1 cp/j) tout en réintroduisant les corticoïdes à 2 à 4 gouttes par jour avant de débiter une réduction beaucoup plus lente des doses.

**Si l'inflammation rechute malgré une nouvelle décroissance très lente**, on peut alors considérer le patient comme réellement cortico-dépendant. Dans ces cas, relativement rares, la ciclosporine en collyre à 2% permet en général de réaliser le sevrage en corticoïdes sans rechute inflammatoire, tout en maintenant le valaciclovir à dose préventive.

Si une récurrence inflammatoire survient à distance du sevrage total en corticoïdes, il s'agit alors d'une réelle récurrence herpétique à court terme. Le patient devient donc éligible pour un traitement préventif à raison de 1 comprimé/j, voire 2 comprimés/j si cette récurrence est apparue malgré un traitement préventif. Cette posologie dépasse celle de l'AMM actuelle, mais est reconnue comme nécessaire dans de pareils cas <sup>(7)</sup>. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Adcock, I.M. 2001. Glucocorticoid-regulated transcription factors. *Pulm.Pharmacol.Ther.* 14:211-219.
- Bourcier, T., and O.Semoun. 2009. Kératites métaherpétiques, p.125-134. In M. Labetoulle (ed.), *L'herpès et le zona oculaire en pratique: clinique, thérapeutique et prévention*. Med'Com Editions, Paris.
- Colin, J., and M. Labetoulle. 2009. Kératites herpétiques, conjonctivites et blépharites: formes cliniques, p. 79-96. In M. Labetoulle (ed.), *L'herpès et le zona oculaire en pratique: clinique, thérapeutique et prévention*. Med'Com Editions, Paris.
- Gabison, E. E., N. Alfonsi, S. Doan, L. Racine, G. Sultan, C. Baudouin, and T. Hoang-Xuan. 2007. Archipelago Keratitis A Clinical Variant of Recurrent Herpetic Keratitis? *Ophthalmology*.
- Kumar, M., J. M. Hill, C. Clement, E. D. Varnell, H. W. Thompson, and H. E. Kaufman. 2009. A double-blind placebo-controlled study to evaluate valacyclovir alone and with aspirin for asymptomatic HSV-1 DNA shedding in human tears and saliva. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 50:5601-5608.
- Labetoulle, M., P. Auquier, H. Conrad, A. Crochard, M. Daniloski, S. Bouev, H. A. El, and J. Colin. 2005. Incidence of herpes simplex virus keratitis in France. *Ophthalmology* 112:888-895.
- Labetoulle, M., and J. Colin. 2012. Aspects actuels du traitement des keratites herpétiques. *J Fr Ophtalmol* 35:292-307.
- Labetoulle, M., and S. Maillat. 2004. Modèles animaux d'infection à HSV1: des outils pour mieux comprendre le neurotropisme et la latence herpétique. *Virologie* 7 425-432.
- Liesegang, T. J., L. J. d. Melton, P. J. Daly, and D. M. Ilstrup. 1989. Epidemiology of ocular herpes simplex. Incidence in Rochester, Minn, 1950 through 1982. *Arch.Ophthalmol.* 107:1155-1159.
- Neeck, G., R. Renkawitz, and M. Eggert. 2002. Molecular aspects of glucocorticoid hormone action in rheumatoid arthritis. *Cytokines Cell Mol.Ther.* 7:61-69.
- Roizman, B., and D. M. Knipe. 2001. Herpes simplex viruses and their replication, p.2399-2459. In D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, R. A. Lamb, M. A. Martin, B. Roizman, and S. E. Straus (ed.), *Fields Virology*, vol. 4. Raven Publishers, Philadelphia.

# Comment reconnaître et traiter une kératite amibienne ?

JONATHAN LETSCH, TRISTAN BOURCIER

Service d'ophtalmologie, Nouvel Hôpital Civil  
(Hôpitaux Universitaires de Strasbourg) Université de Strasbourg

## Epidemiologie, facteurs de risque

Le premier cas de kératite amibienne a été décrit en 1974<sup>[1]</sup>. Quelques rares cas ont été décrits par la suite jusqu'au milieu des années 80 aux Etats-Unis, jusqu'au début des années 90 en Angleterre. Depuis 1985, l'incidence de la kératite amibienne est croissante et s'explique par l'utilisation massive des lentilles de contact souvent délivrées sans contrôle ophtalmologique à des patients mal informés des règles d'hygiène et des techniques d'entretien. En outre, l'amélioration des techniques de diagnostic microbiologique ainsi qu'une sensibilisation accrue des ophtalmologistes a permis une meilleure reconnaissance de cette pathologie. L'incidence de la kératite amibienne est de 1,65 à 2,01 cas par million de porteurs de lentilles par an aux Etats-Unis, 3,06 cas par million de porteurs par an aux Pays-Bas, et 17 à 21 cas par million de porteurs par an au Royaume-Uni<sup>[2]</sup>.

Il existe 2 facteurs de risque de kératite amibienne : le principal est actuellement le **port de lentilles de contact**, retrouvé dans 90% des cas observés dans les pays industrialisés<sup>[3]</sup>. Une **mauvaise hygiène d'entretien** est fréquente : rinçage des lentilles à l'eau du robinet, utilisation de solutions salines « maison », humidification de la lentille à l'aide de salive, absence de séchage des mains, port des lentilles lors de baignade en piscine ou sauna. Dans 10% des cas, il existe une notion de **traumatisme cornéen** avec ou sans corps étranger suivi d'une exposition à une eau souillée, voire à de la terre, des végétaux ou des insectes.

## Diagnostic clinique

Le diagnostic précoce d'une kératite amibienne est essentiel, permettant l'introduction rapide d'un traitement adapté. Une infection amibienne doit être évoquée en cas d'exposition à une eau souillée ou à de la terre, et chez tout porteur de lentilles de contact. La symptomatologie est généralement unilatérale, seuls quelques très rares cas d'infections bilatérales ayant été rapportés. Lors de l'examen clinique d'une kératite amibienne, les signes fonctionnels retrouvés sont le plus souvent une douleur oculaire aiguë plus ou moins intense, une photophobie, un blépharospasme, un larmoiement intense, accompagnés de troubles visuels variables (flou visuel, halos lumineux, baisse d'acuité visuelle). La symptomatologie fonctionnelle est souvent importante, contrastant avec la pauvreté de l'examen clinique. Toutefois, les douleurs ne sont présentes que dans 50% des cas précoces<sup>[4]</sup>.

Deux stades évolutifs sont décrits dans la kératite amibienne : **la kératite amibienne superficielle**, ou épithéliale, et **la kératite amibienne profonde**, ou stromale (Figure 1).

• **L'atteinte épithéliale peut prendre de multiples aspects** : kératite ponctuée superficielle, kystes ou infiltrats épithéliaux, irrégularité et œdème de la surface épithéliale, limbite, pseudo-dendrite mimant ainsi volontiers une infection herpétique, ou toute autre cause d'épithéliopathie chez le porteur de lentilles de contact (insuffisance lacrymale, allergie, hypoxie, kératite toxique), qui sont autant de diagnostics différentiels. Ce polymorphisme et l'absence de spécificité des signes d'atteinte épithéliale expliquent en grande partie les retards diagnos-

## mots-clés

Kératite infectieuse, Amibes, Lentilles de contact

tiques fréquemment observés. Il n'existe en effet qu'un seul signe pathognomonique de la kératite amibienne: la **kératonévrite radiaire** (Figure 2), qui est toutefois inconstante (57% des cas diagnostiqués moins d'un mois après le début des symptômes) [5].

- **En cas de persistance de l'infection** et/ou de traitement mal adapté, la kératite amibienne se développe progressivement en quelques semaines pour atteindre le stroma cornéen. L'atteinte stromale se présente sous la forme d'infiltrat(s) localisé(s) ou diffus, d'un anneau immunitaire, accompagnés d'une réaction inflammatoire importante et d'un vaste ulcère épithélial. Des complications à type d'amincissement stromal, de descemetocèle, de perforation cornéenne par fonte stromale ont été rapportées. D'autres manifestations : sclérite immunologique (15% des cas), uvéite antérieure avec hypopion, hypertonie ou hypotonie oculaire, glaucome, cataracte, endophthalmie, névrite optique, décollement de rétine, choroïdite, peuvent compliquer une atteinte chronique et/ou sévère. Le délai moyen de diagnostic de kératite amibienne est de 39 jours. Un traitement local antibiotique (69% des cas), corticoïde (69% des cas), antiviral local ou général (66% des cas) a souvent déjà été effectué sans succès. Le principal diagnostic différentiel de kératite amibienne est la kératite herpétique. **Tout herpès cornéen survenant chez un porteur de lentilles de contact est une kératite amibienne jusqu'à preuve du contraire.**

## Diagnostic microbiologique

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de l'amibe par **grattage cornéen profond** en périphérie de la lésion. Le prélèvement doit être effectué si possible avant tout traitement ou après une fenêtre thérapeutique de 24-48 heures. La culture est généralement positive après 3 jours d'incubation mais son «rendement» est faible, de l'ordre de 50-60%.

La **PCR (Polymerase Chain Reaction)** est en revanche extrêmement sensible (environ 92%). Elle est positive même en présence d'un seul kyste amibien [6].

Les amibes doivent être également recherchées de façon systématique au niveau des lentilles, du boîtier, ou de la solution d'entretien. Cependant, les résultats sont à interpréter avec prudence dans la mesure où 5 à 14% des boîtiers de porteurs de lentilles asymptomatiques sont contaminés par des kystes d'amibes [7].

La **microscopie confocale** et le **module cornée** de l'*Heidelberg Retina Tomograph II* (HRT II) permettent d'effectuer un véritable diagnostic *in situ* en identifiant les trophozoïtes ou les kystes au niveau de l'épithélium et du stroma cornéen [8]. Il

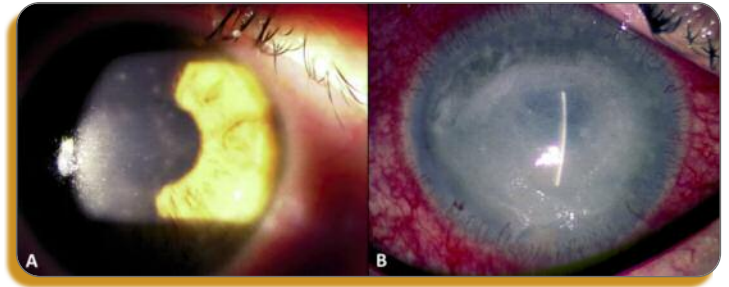


Figure 1 :

A. Kératite amibienne superficielle (épithéliale). Infiltrats sous-épithéliaux nummulaires. (CHU Strasbourg)

B. Kératite amibienne profonde (stromale). Anneau immunitaire compliqué d'une sclérite. (CHU Strasbourg)

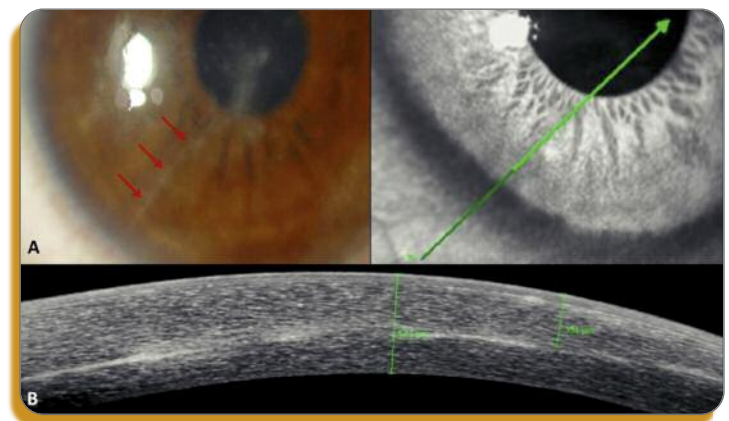


Figure 2 :

A. Kératonévrite radiaire (flèches rouges).

B. Aspect OCT-Spectral Domain (Heidelberg Engineering®). (CHU Strasbourg)

s'agit de techniques non-invasives permettant un diagnostic rapide (quelques minutes), et précoce. Cependant, leur rendement diagnostique est opérateur-dépendant.

## Traitement

### Traitement médical

Le traitement anti-amibien doit être actif sur les kystes et les trophozoïtes. Le protocole de traitement habituellement utilisé comprend un **biguanide** (PHMB 0,02% ou chlorhexidine 0,02%) et une **diamidine** (hexamidine di-iséthionate 0,1% ou propamidine iséthionate 0,1%) (Tableau 1) [9-12]. La picloxydine (Vitabact®) peut être utilisée en relais du PHMB ou de la chlorhexidine. L'administration se fait par voie topique, à un rythme horaire, jour et nuit, pendant 48 heures, puis uniquement le



Traitement local	PHMB 0,02% ou chlorhexidine 0,02% (Pharmacie hospitalière) :  1 goutte par heure, y compris la nuit le 1er et le 2ème jour, puis 1 goutte par heure le jour du 3 au 5ème jour, puis 1 goutte toutes les 2 heures du 6 au 13ème jour, puis 1 goutte, 4 fois par jour du 14 au 20ème jour, à poursuivre 2-4 mois
	Désomédine 0,1%® ou Brolène 0,1%® (ATU) : 1 goutte par heure, y compris la nuit le 1er et le 2ème jour, puis 1 goutte 4 fois par jour pendant 2-4 mois
Traitement général (atteinte stromale ou sclérite associée)	Triflucan® : 800 mg le premier jour (dose de charge), puis 400 mg par jour pendant 2-4 mois. Bilan hépatique avant et pendant le traitement

Tableau 1 : Protocole anti-amibien (D'après Bourcier T, 2004)

jour jusqu'au cinquième jour. Une toxicité épithéliale est classique à cette posologie, le rythme d'administration est donc réduit à partir du sixième jour (1 goutte/2 heures pendant une semaine, puis 1 goutte quatre fois par jour). Le traitement doit être prolongé (2 à 4 mois voire plus) et adapté à l'évolution clinique des paramètres de surveillance habituels (infection / inflammation / cicatrisation). La possibilité d'une co-infection bactérienne (10 à 23% des cas) doit être évoquée en cas d'échec du traitement anti-amibien et faire adapter le traitement anti-infectieux [4,5].

Un anti-amibien systémique tel que le fluconazole (Triflucan®) pourra être prescrit en cas d'atteinte profonde ou de risque de dissémination intra-oculaire.

Le traitement de l'inflammation repose sur les **corticoïdes**. Il est conseillé de ne pas les utiliser avant 2 semaines de traitement anti-amibien et de ne réserver leur prescription qu'à certaines indications spécifiques : néovascularisation cornéenne, opacités sous-épithéliales persistantes, uvéite, sclérite, choroïdite. Une hypotonie oculaire sévère peut être observée en cas de sclérite dont le traitement repose sur une suppression de l'inflammation. Les douleurs sont traitées au mieux par la prescription de collyres cycloplégiques, d'antalgiques de niveau II ou III. Certains AINS par voie orale et notamment le flurbiprofène ou l'ibuprofène peuvent être prescrits avec une bonne efficacité antalgique. Les collyres AINS sont également efficaces. Dans les cas sévères de sclérokératite, la prescription de prednisolone ou d'autres immunosuppresseurs par voie générale tels que la ciclosporine (Néoral®) ou l'azathioprine (Imurel®) sont à envisager avant de recourir à l'injection rétrobulbaire d'alcool.

## ■ Traitement chirurgical

> **Le grattage cornéen**, réalisé à visée diagnostique, est également thérapeutique car il permet de débriquer l'épithélium cornéen atteint, lorsque l'affection est strictement épithéliale. Ce geste permet par ailleurs une meilleure pénétration des agents anti-amibiens.

> **Une kératectomie lamellaire** permet l'excision des zones de nécrose stromale et une diminution de la charge parasitaire, intéressante en cas de kératite amibienne

persistante et d'inefficacité d'un traitement médical anti-amibien bien conduit.

> **La greffe de membrane amniotique** peut se révéler extrêmement efficace sur les douleurs, l'inflammation de surface oculaire et la cicatrisation cornéenne. Associée à une kératectomie lamellaire permettant l'excision des tissus nécrotiques, la greffe de membrane amniotique peut encourager la réépithélialisation en cas de défaut épithélial persistant lorsque celui-ci n'est pas lié à la toxicité des collyres.

> **Le cross-linking** a été utilisé avec succès *in vivo* dans 3 cas de kératites amibiennes persistantes, avec disparition des kystes amibiens après deux procédures successives [13]. *In vitro*, l'exposition à la riboflavine et aux UV-A en dose unique n'a pas montré de diminution du nombre de trophozoïtes ou de kystes amibiens. Toutefois, certains kystes ont présenté des signes de dégradation après traitement [14]. Cette nouvelle approche thérapeutique, très bien tolérée, constitue une technique prometteuse dans la prise en charge des kératites amibiennes.

> **Une greffe de cornée** doit être envisagée en cas d'échec du traitement médical. Le geste peut être réalisé « à chaud » (8-10% des cas) en cas de perforation cornéenne imminente ou avérée ou de façon à diminuer la charge infectieuse. Il paraît cependant souhaitable d'éviter un geste sur un œil inflammatoire. Une kératoplastie transfixiante ou lamellaire pourra être réalisée à distance selon le niveau de l'opacité cornéenne séquellaire (15-20% des cas).

> **L'énucléation** est parfois nécessaire dans les cas les plus sévères de kératite amibienne.

## Evolution, pronostic

Le pronostic de la kératite amibienne dépend avant tout de la **précocité du diagnostic**, la récupération visuelle étant meilleure pour les formes superficielles que profondes. L'acuité visuelle finale est variable selon les séries, globalement supérieure à 5/10<sup>èmes</sup> dans 30 à 80% des cas<sup>[4, 15]</sup>. Les facteurs de mauvais pronostic en cas de kératite amibienne sont le sexe féminin, un âge supérieur à 50 ans, une mauvaise acuité visuelle au diagnostic et une atteinte stromale. On retiendra que, le plus souvent, le traitement précoce de cette pathologie favorise le pronostic final, mais il faut garder à l'esprit qu'il existe un risque majeur de séquelles ou de complications à type de taie cornéenne, de perforation cornéenne ou encore d'endophtalmie par propagation intra-oculaire du parasite. ■

## Que retenir

Les kératites amibiennes, dont le facteur de risque principal est le port de lentilles de contact, constituent une pathologie rare mais grave, engageant le pronostic visuel de patients souvent jeunes et mal informés.

Un retard diagnostique fréquent et une mise en route retardée du traitement sont liés à un diagnostic souvent difficile malgré la sensibilisation de tous les ophtalmologistes.

Le traitement précoce de cette pathologie favorise le pronostic final. Il repose sur une prise en charge médicale (association biguanide-diamidines par voie topique) mais un traitement chirurgical peut s'avérer nécessaire en cas d'échec du traitement médical ou lorsque l'intégrité oculaire est menacée. Une kératoplastie transfixiante ou lamellaire « à froid » pourra être réalisée selon le niveau de l'opacité cornéenne séquentielle.

Conflits d'intérêts : Jonathan Letsch : Aucun

Tristan Bourcier : Consultant Laboratoire ALCON France, Laboratoires THEA

## RÉFÉRENCES

1. Naginton J, Watson PG, Playfair TJ, et coll. Amoebic infection of the eye. *Lancet* 1974; 2(7896): 1537-1540.
2. Radford CF, Minassian DC, and Dart JK. Acanthamoeba keratitis in England and Wales: incidence, outcome, and risk factors. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(5): 536-542.
3. Chew HF, Yildiz EH, Hammersmith KM, et coll., Clinical outcomes and prognostic factors associated with acanthamoeba keratitis. *Cornea* 2011; 30(4): 435-441.
4. Sun X, Zhang Y, Li R, et coll., Acanthamoeba keratitis: clinical characteristics and management. *Ophthalmology* 2006; 113(3): 412-416.
5. Bacon AS, Frazer DG, Dart JK, et coll., A review of 72 consecutive cases of Acanthamoeba keratitis, 1984-1992. *Eye (Lond)* 1993; 7(Pt 6): 719-725.
6. Mathers WD, Nelson SE, Lane JL, et coll. Confirmation of confocal microscopy diagnosis of Acanthamoeba keratitis using polymerase chain reaction analysis. *Arch Ophthalmol* 2000; 118(2): 178-183.
7. Larkin DF, Kilvington S, and Easty DL, Contamination of contact lens storage cases by Acanthamoeba and bacteria. *Br J Ophthalmol* 1990; 74(3): 133-135.
8. Bourcier T, Dupas B, Borderie V, et coll., Heidelberg retina tomograph II findings of Acanthamoeba keratitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2005; 13(6): 487-492.
9. Bourcier T. Infections cornéennes. Diagnostic et traitement. Ed Elsevier. Paris, 2004.
10. Bourcier T, Bodaghi B, Bron A, et coll., Infections oculaires, Rapport des sociétés d'ophtalmologie de France 2010. Edition L.
11. Dart JK, Saw VP, and Kilvington S, Acanthamoeba keratitis: diagnosis and treatment update 2009. *Am J Ophthalmol* 2009; 148(4): 487-499.
12. Oldenburg CE, Acharya NR, Tu EY, et coll., Practice patterns and opinions in the treatment of acanthamoeba keratitis. *Cornea* 2011; 30(12): 1363-1368.
13. Khan YA, Kashiwabuchi RT, Martins SA, et coll., Riboflavin and ultraviolet light a therapy as an adjuvant treatment for medically refractive Acanthamoeba keratitis: report of 3 cases. *Ophthalmology* 2011; 118(2): 324-331.
14. Del Buey MA, Cristobal JA, Casas P, et coll., Evaluation of In Vitro Efficacy of Combined Riboflavin and Ultraviolet A for Acanthamoeba Isolates. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(3): 399-404.
15. Bacon AS, Dart JK, Ficker LA, et coll., Acanthamoeba keratitis. The value of early diagnosis. *Ophthalmology* 1993; 100(8): 1238-1243.

## A G E N D A



**10<sup>èmes</sup> RENCONTRES BORDELAISES D'OPHTALMOLOGIE**  
Samedi 22 Septembre 2012  
Bordeaux (Palais de la Bourse)



**RETINA LYON 2012**  
Vendredi 7 et Samedi 8 décembre 2012  
(Week-end de la fête des Lumières) - Hôtel Hilton - Lyon



**Réunion Plénière des Sociétés d'Ophtalmologie de France**  
sous l'égide de la Société d'Ophtalmologie de Paris (SOP)  
Paris (Salons Hoche) - Samedi 17 Novembre 2012



**34<sup>ème</sup> Symposium APODEP**  
Vendredi 11 et Samedi 12 janvier 2013  
Hôtel « The WESTIN » Paris



**Journées Alsaciennes d'Ophtalmologie (ARPRO-CALMAR)**  
Vendredi 23 et Samedi 24 Novembre 2012  
Palais des Congrès - Strasbourg



**NOUVELLES DATES**  
**13<sup>èmes</sup> JOURNÉES DE RÉFLEXIONS OPHTALMOLOGIQUES**  
Jeudi 21, Vendredi 22 et Samedi 23 Février 2013  
La Grande Halle - Porte de Pantin - Paris

# Faut-il traiter les toxoplasmoses évolutives ?

EMMANUELLE CHAMPION, BAHRAM BODAGHI

DHU Vision et Handicaps, Service d'Ophthalmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

## Introduction

La toxoplasmose oculaire est la cause la plus fréquente d'uvéïte postérieure chez l'immunocompétent. Elle est causée par *Toxoplasma gondii*, un protozoaire intracellulaire. Son diagnostic est habituellement aisé, basé sur les caractéristiques cliniques, mais certains cas atypiques peuvent nécessiter des analyses biologiques plus approfondies.

Le pronostic visuel dépend de la localisation du foyer infectieux et de ses complications potentielles. Le traitement antiparasitaire classique est de plus en plus remplacé par de nouvelles associations d'antibiotiques mieux tolérées.

Classiquement, seuls les foyers du pôle postérieur ou juxta papillaires étaient traités, mais avec l'utilisation des nouveaux antibiotiques, les indications du traitement se sont élargies. Il existe également un traitement préventif qui peut être discuté au cas par cas.

## mots-clés

Cécité,  
Toxoplasmose oculaire,  
Uvéïte postérieure,  
Hyalite.

## Quel traitement anti parasitaire utiliser ?

Les objectifs du traitement sont la diminution de l'inflammation oculaire et la réduction de la taille du foyer mais les antiparasitaires ne sont malheureusement pas kysticides, ne diminuent pas le taux de récurrence et peuvent être responsables d'effets secondaires graves<sup>(1)</sup>.

Le traitement classique repose sur l'association pyriméthamine (100 mg J1 puis 50 mg/jour) et sulfadiazine (1g toutes les 6 ou 8 heures soit 6 à 8 comprimés par jour) associée à de l'acide folinique.

Leur action est synergique en bloquant la synthèse des acides nucléiques du parasite.

Les effets secondaires sont avant tout une toxidermie avec risque de syndrome de Lyell avec la sulfadiazine et les risques de pancytopenie avec les deux molécules.

On associera systématiquement la prise d'acide folinique au pyriméthamine, et une surveillance biologique avec une NFS tous les 10 jours pour les deux molécules, une diurèse alcaline pour la sulfadiazine (pour diminuer le risque de précipitation urinaire).

La sulfadiazine est contre-indiquée en cas d'allergie aux sulfamides, insuffisance rénale ou hépatique sévère. Les patients doivent être informés du risque de toxidermie et d'arrêt du traitement en cas de rash cutané.

L'alternative actuellement utilisée est l'association pyriméthamine et azithromycine (250 mg 2cp/jour J1 puis 1/jour). Une étude prospective randomisée portant sur 46 patients a démontré son efficacité similaire au traitement classique et sa meilleure tolérance<sup>(2)</sup>.

L'azithromycine a peu d'effets secondaires ni de contre-indication en dehors de l'allergie aux macrolides.

Les autres molécules pouvant être utilisées sont : la clindamycine (600 à 1200 mg/jour) et l'atovaquone (1500 mg/jour) qui doivent être prescrites toujours en bithérapie.

La durée du traitement dépend de la taille de la lésion, généralement 3 semaines par diamètre papillaire (taille de la lésion). Le plus souvent, 6 semaines suffisent sauf chez les immunodéprimés qui peuvent nécessiter une plus longue antibiothérapie. La durée sera adaptée à la régression clinique (pigmentation périphérique du foyer).

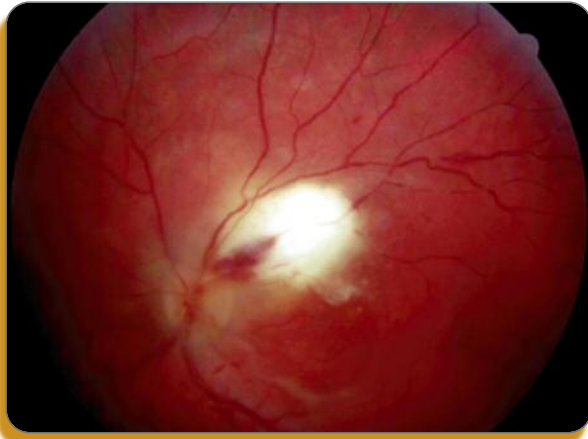


Figure 1 : Toxoplasmose avec choriorétinite juxtapapillaire de Jensen

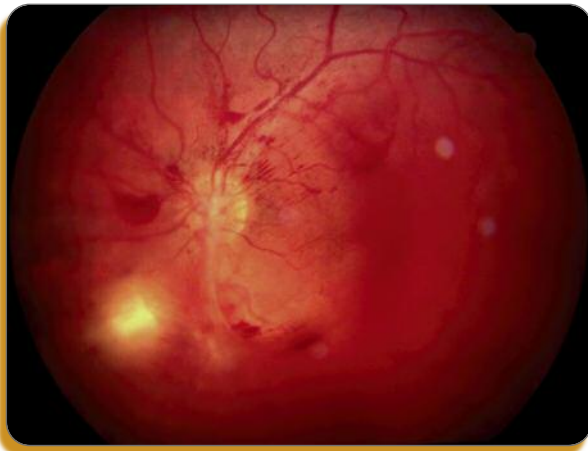


Figure 2 : Toxoplasmose compliquée d'occlusion veineuse rétinienne et de néovaisseaux

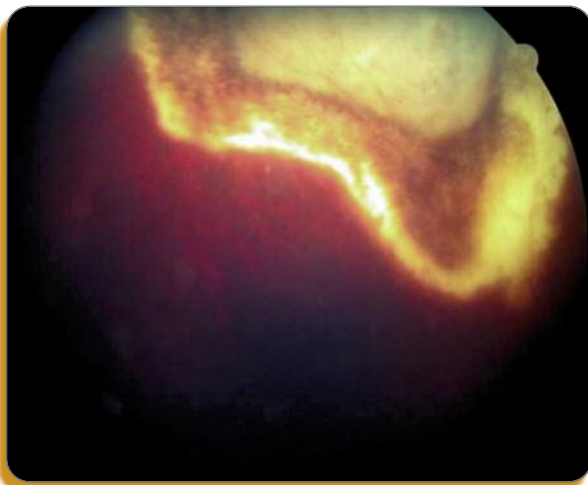


Figure 3 : Toxoplasmose extensive périphérique

## Quand la corticothérapie est-elle utile ?

Elle a pour but de diminuer l'inflammation, notamment la hyalite, la vascularite et l'œdème rétiens. Elle est utilisée pour les formes maculaires, les formes papillaires et les formes avec hyalite importante.

Elle s'associe toujours au traitement antiparasitaire<sup>(3)</sup>. Elle est débutée 48h après les antiparasitaires, en intraveineux (3 bolus 500 mg/jour de méthylprednisolone) puis est relayée par voie orale (0.5 mg/kg/jour) ou par voie orale d'emblée à 1mg/kg/jour. Le délai de 48 heures peut être réduit ou supprimé en cas d'atteinte maculaire directe. La décroissance sera progressive et sera toujours associée au traitement anti-infectieux. L'arrêt des corticoïdes précède toujours celui des antibiotiques.

## Faut-il traiter systématiquement les formes centrales et parapapillaires ?

En cas de lésion maculaire ou du pôle postérieur, le traitement est impératif et doit être instauré en urgence.

Les objectifs du traitement sont alors de diminuer la taille du foyer pour réduire les conséquences d'une cicatrice maculaire : BAV définitive, scotome et métamorphopsies.

En cas de lésion juxta papillaire, il existe un risque d'amputation du champ visuel (choroïdite de Jensen) et de BAV définitives. Le traitement est alors également impératif.

En cas d'immunodépression, le traitement est également systématique car il existe un risque de dissémination du parasite et de complications oculaires sévères. L'association d'une troisième molécule comme l'atovaquone pourrait être nécessaire dans les formes particulièrement virulentes.

## Faut-il traiter les formes périphériques ?

Le pronostic visuel des formes périphériques (situées en dehors des arcades vasculaires temporales) est bon à long terme. Néanmoins, ces formes peuvent être responsables de complications : vascularite localisée le plus souvent mais parfois disséminée, occlusion veineuse rétinienne, membrane épirétinienne secondaire à une hyalite importante, déchirure rétinienne voire décollement de rétine par tractions vitréorétiniennes.



Classiquement, ces formes périphériques étaient traitées uniquement en cas de complication ou de hyalite dense. La meilleure tolérance des nouveaux antibiotiques et notamment de l'azithromycine (par rapport à la sulfadiazine) tend à élargir les indications de traitement à toutes les formes périphériques de taille non négligeable (au moins 1 DP) et responsables d'une gêne visuelle. De plus en plus de spécialistes proposent donc un traitement systématique chez tous les patients, en privilégiant les drogues bien tolérées et en attendant des résultats d'études contrôlées qui manquent cruellement à l'heure actuelle <sup>(4)</sup>.

## Existe-t-il un traitement préventif ?

Le taux de récurrence est estimé à 49% à 3 ans. Une étude unique a montré la diminution des récurrences sous *Bactrim forte* à la dose d'1 comprimé tous les 3 jours <sup>(5)</sup>. Le taux de récurrence chez les patients traités était de 6,6% vs 23,8% chez les patients sans prophylaxie à 20 mois. Ce traitement préventif sera discuté en cas d'infections récurrentes (plus de 1 par an) et/ou de menace maculaire. La durée de ce traitement préventif est mal définie (2 ans) mais pourrait être prolongée dans les formes sévères, en particulier chez le monophthalme. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## Que retenir

- Il est impératif de traiter les formes centrales et péripapillaires ainsi que les infections compliquées d'occlusion vasculaire, de néovascularisation et de décollement de rétine.
- Chez l'immunocompétent, l'association pyriméthamine / azythromycine semble être aussi efficace que le traitement classique par pyriméthamine / sulfadiazine et entraîner moins d'effets secondaires.
- La corticothérapie doit être associée en cas de menace visuelle ou de hyalite importante, toujours sous couverture antiparasitaire.
- Les formes périphériques peuvent dorénavant bénéficier d'un traitement antiparasitaire en choisissant une molécule bien tolérée.
- Le traitement préventif au long cours peut être proposé en cas de récurrences fréquentes et de foyers menaçant la macula.

## RÉFÉRENCES

- 1) Delair E., Brezin A. *Toxoplasmose oculaire, Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie*, Masson. 2010. 201-220
- 2) Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttrop-Schulten MS, et coll. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 2002 Jul;134(1):34-40
- 3) Bosch-Driessen EH, Rothova A. Sense and nonsense of corticosteroid administration in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol*. 1998 Aug;82(8):858-60.
- 4) Bodaghi B, Touitou V, Fardeau C, et coll. Toxoplasmosis: new challenges for an old disease. *Eye (Lond)*. 2012 Feb;26(2):241-4.
- 5) Silveira C, Belfort R Jr, Muccioli C, et coll. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*. 2002 Jul;134(1):41-6.

## LU POUR VOUS...

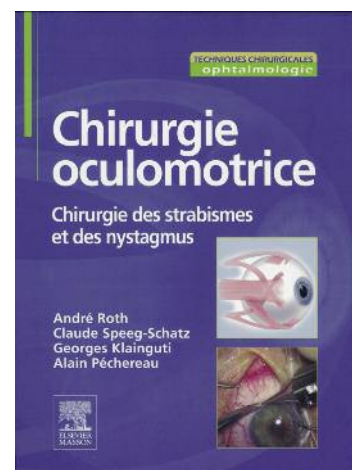
### Chirurgie oculomotrice Chirurgie du strabisme et des nystagmus

André Roth, Claude Speeg-Schatz, Georges Klainguti et Alain Pêchereau

La chirurgie oculomotrice est aujourd'hui plus exigeante. Son but, avant tout fonctionnel, est de corriger au mieux la déviation strabique afin de (ré)établir, selon les potentialités binoculaires, la binocularité normale ou une binocularité angle-dépendante aussi proche que possible de la normale.

Ce traité réunit les connaissances actualisées, théoriques et pratiques de la chirurgie oculomotrice ; quintessence des enseignements dispensés par les quatre auteurs, il est l'outil indispensable autant à l'initiation des opérateurs débutants qu'au perfectionnement des opérateurs confirmés.

Collection *Techniques chirurgicales* – Elsevier Masson  
240 pages – 140 €





# Endophtalmie endogène bactérienne

CHRISTOPHE CHIQUET <sup>(1)</sup>,  
PIERRE-LOÏC CORNUT, JEAN-PAUL ROMANET

1 : Professeur des Universités, Praticien hospitalier  
Clinique Universitaire d'Ophtalmologie - CHU de Grenoble

## résumé

L'endophtalmie endogène doit systématiquement être évoquée devant une panuvéïte uni ou bilatérale chez un patient présentant des facteurs de risque (diabète, antécédent de chirurgie invasive, cathétérisme prolongé, immunosuppression, cancer). La prise en charge consistera à rechercher le foyer bactérien causal, et administrer en urgence un traitement oculaire (injections intravitréennes d'antibiotiques, ± vitrectomie). Un traitement antibiotique intraveineux probabiliste sera également prescrit avant l'identification bactériologique. Le pronostic est oculaire et général.

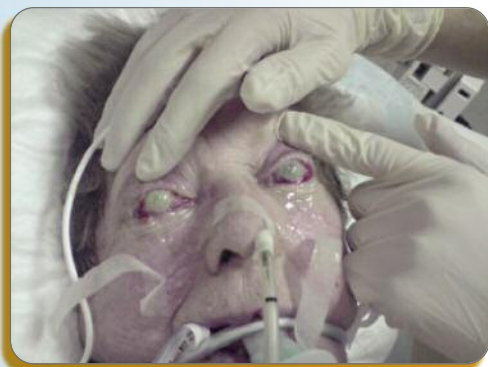


Figure 1 : Endophtalmie endogène bilatérale gravissime avec fonte purulente oculaire à *Enterococcus*. La patiente décèdera plusieurs après de défaillance multiviscérale

L'endophtalmie endogène désigne une infection endoculaire survenant par voie hématogène, par opposition à l'endophtalmie exogène qui résulte d'une contamination microbienne réalisée à travers une brèche de la paroi du globe. L'atteinte oculaire est donc secondaire à une septicémie disséminée à partir d'un foyer infectieux ou d'une injection intra-veineuse de produits contaminés par un agent infectieux. Il s'agit d'une infection sévère sur le plan visuel et vital dont le diagnostic est souvent retardé en particulier lorsque les patients ne présentent pas de signes généraux associés. La frontière entre uvéïte et endophtalmie est parfois indissociable, l'endophtalmie pouvant être prise à tort pour une uvéïte et inversement.

Le traitement des endophtalmies endogènes est difficile et imparfaitement codifié.

## Physiopathologie

L'endophtalmie endogène est liée à un processus infectieux métastatique secondaire à une dissémination microbienne hématogène à partir d'un foyer infectieux extra-oculaire ou faisant suite à l'administration intraveineuse d'une solution contaminée. Les lésions histologiques causées par l'embolie septique pourront être directes (liées à nature infectieuse de l'embolie) ou indirectes (liées à l'occlusion vasculaire parfois associée). Les infections endogènes bactériennes sont préférentiellement de localisation rétinienne ou ciliaire, le vitré constituant secondairement le compartiment de croissance préférentiel pour le développement de l'abcès.

## Epidémiologie

L'endophtalmie endogène est une affection exceptionnelle qui représente 2 à 8% des endophtalmies.<sup>[1]</sup>

L'endophtalmie endogène peut toucher un seul œil ou les deux, l'atteinte du deuxième œil pouvant survenir simultanément ou à distance. L'endophtalmie endogène survient volontiers chez un patient d'âge moyen de 50 ans, de sexe masculin (sex ratio de 2)<sup>[2, 3]</sup>.

Sur le plan microbiologique, les germes en cause sous nos latitudes sont principalement bactériens, plus rarement fongiques. Les bactéries impliquées sont majoritairement des bactéries Gram positive, avec par ordre de fréquence : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *viridans* (préférentiel-

lement après méningite et endocardite, respectivement), *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus* (principalement en cas de toxicomanie IV).

Les bactéries Gram négative sont moins fréquemment impliquées (< 30%) et comprennent principalement *Klebsiella pneumoniae*, plus rarement *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis* (dont l'incidence est en diminution), *Haemophilus influenzae* et *Serratia marcescens*. L'implication des Gram négatif est plus fréquemment rapportée en Asie.

L'endophtalmie endogène bactérienne survient très fréquemment sur un terrain prédisposé (60-90% des cas) diabète le plus fréquemment<sup>[4]</sup>, suite de chirurgie invasive (abdominale), d'endoscopie, cathétérisme vasculaire prolongé, hémodialyse, immunosuppression (HIV, immunosuppression médicamenteuse), cancer, drépanocytose, lupus érythémateux disséminé. Un foyer infectieux primitif est retrouvé dans 90% des cas<sup>[4]</sup>. Il s'agit alors le plus fréquemment d'une endocardite (46% des cas), un foyer infectieux génito-urinaire, dentaire, hépatique, biliaire, intestinal, méningé ou pulmonaire. Dans un certain nombre de cas la contamination s'effectue par voie intraveineuse directe en cas d'injection de solutions injectables contaminées ou de stupéfiants.

De façon exceptionnelle l'endophtalmie endogène peut survenir chez un sujet sain en l'absence de facteur de risque.

## Signes cliniques

L'atteinte endogène est bilatérale dans 15 à 25% des cas (bilatéralisation plus fréquente en cas d'infection à *Escherichia Coli*, *Neisseria* ou *Klebsiella*, les signes sont ceux de toute inflammation intra-oculaire. Le terrain de survenue, l'interrogatoire minutieux, l'éventuelle altération fébrile de l'état général, l'examen somatique complet indispensable à tout bilan d'uvéïte sévère devront orienter vers le diagnostic qui est en règle générale posé alors que le foyer infectieux extra-oculaire primitif est déjà connu. Dans de rares cas, le diagnostic oculaire précède le diagnostic du foyer infectieux causal.



**Figure 2 :**  
Endophtalmie  
endogène à  
*Pseudomonas* :  
inflammation de  
chambre antérieure  
avec hypopyon chez  
une patiente  
immunodéprimée

## Signes fonctionnels

Les signes ophtalmologiques incluent la douleur (66%) accompagnée fréquemment de céphalées, la rougeur, la baisse de l'acuité visuelle, les myodésopsies qui surviennent volontiers dans la semaine suivant l'apparition de l'infection générale. Les signes fonctionnels sont habituellement plus bruyants dans les endophtalmies bactériennes que dans les atteintes fongiques<sup>[4,5]</sup>.

Sur le plan général les signes de sepsis avec malaise général, nausée, perte d'appétit ou de poids, douleurs abdominales, fièvre, frisson seront présents dans plus de 50% des cas d'infection bactérienne<sup>[4]</sup>.

## Signes physiques oculaires

Les signes d'examen sont ceux de toute endophtalmie : hyperhémie conjonctivale, inflammation de chambre antérieure, hypopyon, hypertonie intraoculaire avec oedème cornéen, et hyalite. Certains signes orienteront vers l'origine endogène : nodules de Roth et foyers chorio-rétiniens, abcès sous-rétiniens ou rétro-hyaloïdiens avec pseudo-hypopyons éventuels. Classiquement, les atteintes bactériennes sont plus rapidement évolutives que les atteintes fongiques.

En fonction de la topographie du processus intra-oculaire, l'endophtalmie endogène sera qualifiée d'antérieure ( focale ou diffuse), de postérieure ( focale ou diffuse) ou de panophtalmie<sup>[6]</sup>. L'endophtalmie endogène antérieure bactérienne est caractérisée par une réaction cornéo-conjonctivale en générale légère ou modérée. En cas d'atteinte focale, des micro-abcès iriens seront notés. En cas d'atteinte diffuse, un hypopyon avec parfois une discrète hyalite antérieure seront observés. L'endophtalmie endogène bactérienne postérieure associera une réaction antérieure *a minima* associée ou non (atteinte focale) à une réaction vitréenne d'intensité variable. En cas d'atteinte focale, il existera des foyers rétinien blanchâtres localisés. L'atteinte diffuse se manifestera par des hémorragies péri-vasculaires, des infiltrats inflammatoires, des embolies localisés, et une nécrose rétinienne diffuse. Un œdème palpébral marqué et une exophtalmie orienteront vers la présence d'une cellulite orbitaire associée.

Certains signes orienteront plus spécifiquement vers une étiologie bactérienne ou fongique. Des exsudats brunâtres de chambre antérieure avec infiltrat annulaire cornéen blanchâtre seront évocateurs d'infection à *Bacillus*. Un hypopyon pupillaire et/ou un abcès sous-rétinien feront suspecter une *Klebsiella*. La présence de lésions sous-rétiniennes avec hémorragie sous-jacente chez un sujet immunodéprimé orientera vers une atteinte à *Nocardia* qui peut se compliquer d'abcès sous-rétinien pouvant évoluer vers la constitution d'un pseudo-hypopyon également possible en cas d'atteinte à *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus viridans*,

*Staphylococcus aureus*, *Toxocara*, *Candida* ou *Aspergillus*. Une atteinte neurologique à type de syndrome méningé avec paralysie des nerfs crâniens, anomalies pupillaires et neuropathie optique sera possible en cas d'infection à *Nesseiria meningitidis*.



### Signes physiques extra oculaires

Sur le plan général, l'examen somatique complet recherchera la présence d'un foyer infectieux superficiel ou profond : auscultation cardiaque à la recherche d'un souffle valvulaire d'endocardite infectieuse ; examen neurologique à la recherche d'un syndrome méningé, d'une paralysie des nerfs crâniens, d'anomalies pupillaires ; examen des aires ganglionnaires à la recherche d'adénomégalies ; palpation abdominale à la recherche d'une masse hépatique, d'une splénomégalie ; examen cutané à la recherche de signes infectieux superficiels, de points de ponctions veineuses répétés évocateurs de toxicomanie ; examen articulaire à la recherche de signes d'arthrite.

## Signes paracliniques

Le bilan paraclinique sera oculaire et général. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de l'agent infectieux causal sur les prélèvements microbiologiques d'humeur aqueuse ou de vitré, positifs dans 36 à 73% des cas d'atteinte bactérienne selon les séries<sup>[4,5,6,2]</sup>. Les prélèvements intra-oculaires concerneront préférentiellement le vitré (meilleur rendement diagnostique comparativement à l'humeur aqueuse)<sup>[7]</sup>. Les prélèvements vitréens issus de vitrectomie seraient plus rentables que ceux obtenus après biopsie vitréenne à l'aiguille. Les cultures conventionnelles bactériennes et fongiques seront associées si possible aux techniques

de biologie moléculaire (PCR, *Polymerase Chain Reaction*). L'analyse microbiologique combinera idéalement cultures bactériennes aérobies et anaérobies, cultures fongiques sur milieu Sabouraud, PCR panbactérienne et PCR fongiques *Candida* et *Aspergillus* sur prélèvement de vitré.

### > Examens microbiologiques sanguins

Les examens biologiques généraux comprendront la réalisation systématique d'hémocultures répétées aérobies et anaérobies, et des hémocultures sur milieu de Sabouraud. L'antigénémie *Aspergillus* et *Candida* peut être également recherchée.

### > Examens microbiologiques généraux

Le reste du bilan comprendra un examen cyto bactériologique des urines, la recherche d'un syndrome inflammatoire biologique, l'évaluation des fonctions hépatiques et rénales, le contrôle de l'équilibre glycémique. Une ponction lombaire sera réalisée en cas de suspicion d'atteinte méningée. La suspicion diagnostique sera très élevée en cas de positivité des prélèvements systémiques effectués sur le sang (72%), l'urine (28%) ou le liquide céphalorachidien (50%), conduisant à la mise en évidence d'un agent infectieux dans 70 à 80% des cas d'atteinte bactérienne<sup>[2,8]</sup>.

Le statut immunitaire du patient sera contrôlé, des sérologies VIH, Syphilis, VHB, VHC seront systématiquement réalisées après accord du patient. Le schéma vaccinal anti-tétanique sera vérifié et éventuellement complété en cas de plaie cutanée.

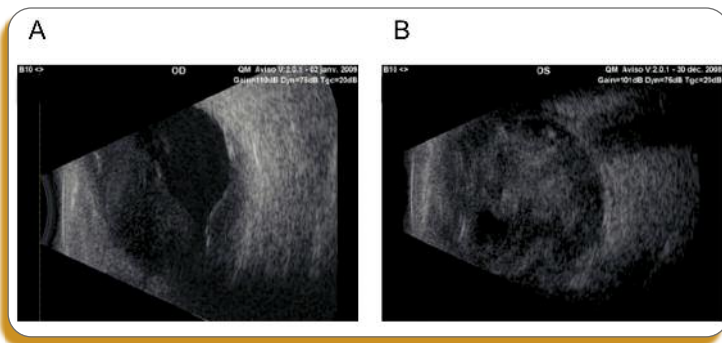
### > Autres examens paracliniques

Les examens d'imagerie systématiquement utiles sur le plan général seront la tomodensitométrie thoracique, l'échographie cardiaque, l'échographie et/ou la tomodensitométrie abdominopelvienne. La scintigraphie au Galium 67 et la tomographie d'émission par positron (PET-scan) pourront utilement compléter la recherche de foyers septiques profonds passés inaperçus. L'imagerie cérébrale sera systématique en cas de signes neurologiques associés.

L'analyse du segment postérieur en échographie B sera utile en cas de trouble de transparence du segment antérieur, afin de quantifier l'atteinte vitréenne et déceler des lésions chori-rétiniennes (décollement choroïdien, abcédation choroïdienne ou sous-rétinienne, tractions vitéo-rétiniennes)<sup>[9]</sup>. La tomodensitométrie orbitaire sera indiquée en cas de signes évocateurs d'extension orbitaire.

## Etiologies

L'étiologie est infectieuse, bactérienne ou fongique. Le **tableau 1** résume les principaux germes en cause.



**Figure 3 :** Echographie B d'un patient présentant une endophtalmie endogène bilatérale à streptocoque bêta-hémolytique de groupe G.

A. il existe une hyalite importante avec décollement postérieur du vitré et un décollement choroïdien.

B. la hyalite est particulièrement dense.

	BACTERIES		CHAMPIGNONS	
	Gram +	Gram -	Levures	Champignons
	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Listeria</i> <i>Bacillus</i>	<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Nesseiria</i> <i>Haemophilus</i> <i>Serratia</i>	<i>Candida</i>	<i>Aspergillus</i>
Facteurs de risque	Diabète Chirurgie abdominale Endoscopie Cathétérisme Dialyse Immunodéprimé Cancer Drépanocytose Lupus		Cancer Diabète, Cathétérisme Soins intensifs Alimentation parentérale Immunodéprimé Neutropénie Antibiothérapie prolongée	Immunodéprimé Transplantation Cardiaque Pulmonaire Hépatique Endocardite Leucémie Neutropénie Pneumopathie chronique sous corticoïdes
Topographie de l'atteinte	Localisation initiale chorio-rétinienne ou ciliaire avec abcédation intra-vitréenne		Micro-abcédation chorio-rétinienne initial avec tropisme vitréen préférentiel	Abcédation sous-rétinienne avec tropisme sous rétinien préférentiel

Tableau 1 : Principales bactéries en cause dans les endophtalmies endogènes

Foyer causal et/ou FDR associé	AB systémique probabiliste
Toxicomanie	Pénicilline M + aminoside
Chirurgie abdominale , endoscopie	Béta-lactamine + imidazolé +/- aminoside
Cathétérisme vasculaire prolongé	Glycopeptide + aminoside
Hémodialyse	Glycopeptide + aminoside
Foyer dentaire	Pénicilline A + inhibiteur acide clavulamique
Foyer urinaire	Ceftriaxone +/- aminoside
Foyer hépatique / biliaire / intestinal	Béta-lactamine + imidazolé +/- aminoside
Foyer pulmonaire	Béta-lactamine anti-pneumocoque +/- fluoroquinolone
Méningite	Cephalosporine de 3ème génération dans la plupart des situations Amoxicilline + gentamycine si suspicion de listériose
Endocardite	Pénicilline A + aminoside

Tableau 2 : Antibiothérapie générale probabiliste en fonction du terrain et de la topographie de l'atteinte systémique

## Traitement

Le traitement préventif repose sur le dépistage systématique de toute anomalie visuelle par l'interrogatoire chez le sujet immunodéprimé ou porteur d'un foyer infectieux profond non contrôlé potentiellement septicémique. Cet interrogatoire sera éventuellement complété par un examen systématique et répété (tous les 15 jours environ) du fond d'œil en particulier chez le patient intubé. Cette stratégie permet un diagnostic précoce indispensable afin d'éviter la cécité et les complications systémiques du sepsis.

Le traitement curatif sera pluridisciplinaire, médico-chirurgical, oculaire et général. Sa rapidité d'instauration conditionnera en partie le pronostic.

Le traitement médical général inclut une antibiothérapie par voie systémique pendant au moins 2 à 4 semaines. L'antibiothérapie ciblera avant tout le foyer causal général, elle sera

probabiliste adaptée au terrain et à la topographie de l'atteinte (Tableau 2).

Le recours aux injections intra-vitréennes d'antibiotiques (vancomycine 1mg/0.1ml et ceftazidime 2mg/0.1ml en première intention) sera systématique en cas d'atteinte bactérienne du segment postérieur. Le traitement devra être répété du fait de la demi-vie courte des antibiotiques intra-vitréens<sup>[10]</sup>.

### > Anti-inflammatoires

L'intérêt de la corticothérapie est controversé et systématiquement contre-indiqué en cas de sepsis non contrôlé.

### > Vitrectomie

Le rôle bénéfique de la vitrectomie postérieure a été rapporté en cas d'endophtalmies endogènes bactériennes<sup>[2]</sup>, avec une probabilité trois fois plus importante pour le groupe d'yeux vitrectomisés d'obtenir une acuité visuelle utile et une réduction du risque par 3 de nécessiter une éviscération/énucléation<sup>[2]</sup>. Les principales indications de vitrectomie sont : l'atteinte vitréenne et/ou chorio-rétinienne importante, la non-réponse au traitement médical, et/ou l'atteinte maculaire. L'intérêt de la vitrectomie postérieure dans ce contexte est multiple: apporter une preuve microbiologique, réduire la charge microbienne, limiter la concentration en endo et exotoxines et permettre une meilleure distribution des antibiotiques ou des antifongiques dans la cavité vitréenne<sup>[11]</sup>. ■

Conflits d'intérêts : aucun



## RÉFÉRENCES

1. Kresloff MS, Castellarin AA, Zarbin MA. Endophthalmitis. *Surv Ophthalmol* 1998; 43:193-224.
2. Jackson TL, Eykyn SJ, Graham EM, Stanford MR. Endogenous bacterial endophthalmitis: a 17-year prospective series and review of 267 reported cases. *Surv Ophthalmol* 2003; 48:403-423.
3. Narendran N, Balasubramaniam B, Johnson E, Dick A, Mayer E. Five-year retrospective review of guideline-based management of fungal endophthalmitis. *Acta Ophthalmol* 2008; 86:525-532.
4. Okada AA, Johnson RP, Liles WC, D'Amico DJ, Baker AS. Endogenous bacterial endophthalmitis. Report of a ten-year retrospective study. *Ophthalmology* 1994; 101:832-838.
5. Wong JS, Chan TK, Lee HM, Chee SP. Endogenous bacterial endophthalmitis: an east Asian experience and a reappraisal of a severe ocular affliction. *Ophthalmology* 2000; 107:1483-1491.
6. Greenwald MJ, Wohl LG, Sell CH. Metastatic bacterial endophthalmitis: a contemporary reappraisal. *Surv Ophthalmol* 1986; 31:81-101.
7. Chiquet C, Cornut PL, Benito Y, Thuret G, Maurin M, Lafontaine PO, et al. Eubacterial PCR for bacterial detection and identification in 100 acute postcataract surgery endophthalmitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:1971-1978.
8. Chee SP, Jap A. Endogenous endophthalmitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; 12:464-470.
9. Satger D, Pegourie P, Romanet JP, Castejon H, Chiquet C. [Ultrasound imaging in the management of endophthalmitis]. *J Fr Ophtalmol* 2007; 30:1037-1048.
10. Cornut PL, Chiquet C. [Intravitreal injection of antibiotics in endophthalmitis]. *J Fr Ophtalmol* 2008; 31:815-823.
11. Binder MI, Chua J, Kaiser PK, Procop GW, Isada CM. Endogenous endophthalmitis: an 18-year review of culture-positive cases at a tertiary care center. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:97-105.

## Auto-évaluation

## ACTUALITÉS EN INFECTIOLOGIE 2012

Les éléments de réponse aux questions posées se trouvent bien entendu au sein des différents articles ...

**1** Le cycle du virus HSV1 est binaire : soit réplication active, soit latence complète

Vrai ☐ ou Faux ☐

**2** Toute récurrence inflammatoire lors de la décroissance d'une corticothérapie dans l'herpès traduit une corticodépendance.

Vrai ☐ ou Faux ☐

**3** Une adaptation rigoureuse en lentille de contact constitue un élément-clé dans la prévention des kératites amibiennes.

Vrai ☐ ou Faux ☐

**4** Une prise en charge au stade précoce de la maladie est fondamentale dans le pronostic des kératites amibiennes.

Vrai ☐ ou Faux ☐

## Réponses :

- 1 :** Vrai de façon schématique, mais probablement faux dans la réalité. Beaucoup d'arguments expérimentaux et cliniques suggèrent qu'un certain degré de réplication virale à minima peut exister de façon continue ou très fréquente. Ces périodes d'activité virale sont le plus souvent asymptomatiques, mais pourraient expliquer la dépendance aux corticostéroïdes observée chez certains patients.
- 2 :** Faux, la récurrence inflammatoire peut avoir plusieurs causes : reprise de la réplication virale ou perte de l'équilibre entre l'effet anti-inflammatoire des stéroïdes et l'effet pro-inflammatoire de la réplication virale résiduelle. La corticodépendance ne peut être affirmée qu'après une tentative de sevrage très lente sous couverture antivirale à dose suffisante.
- 3 :** Vrai. Les trophozoïtes adhérents aux lentilles qui servent de vecteur. Les microtraumatismes de l'épithélium cornéen induits par le port des lentilles facilitent l'adhésion de l'amide à la surface de la cornée, et le développement de la kératite amibienne. Par ailleurs, une mauvaise hygiène d'entretien est fréquente (rincage des lentilles à l'eau du robinet, port des lentilles lors de baignade en piscine ou sauna...) ce qui souligne l'importance de l'information au porteur.
- 4 :** Vrai. Le pronostic de la KA dépend avant tout de la précocité du diagnostic permettant la mise en œuvre d'un traitement adapté. Un délai de diagnostic supérieur à 1 mois par rapport au début de l'infection est synonyme de mauvais pronostic. Le grattage cornéen utilisé à visée diagnostique, a aussi une valeur thérapeutique car il permet de débarrasser l'épithélium cornéen atteint, lorsque l'affection est strictement épithéliale.



# L'OCT du nerf optique et des fibres optiques : une révolution ?

JACQUES LALOUM - Fondation Rothschild, Paris

## Résumé

Les OCT spectraux représentent un progrès majeur pour l'analyse structurale. La rapidité d'acquisition des données reste cependant insuffisante pour s'affranchir des micro-saccades, d'où l'importance des systèmes de recalage. L'analyse statique se fait par comparaison à une base de données, variable selon les appareils. Le diagnostic repose sur le contexte clinique et la mise en évidence d'atteintes corrélées<sup>(1)</sup>. La reproductibilité, bonne globalement, reste perfectible pour surveiller efficacement l'apparition et l'évolution des atteintes glaucomateuses sur les zones les plus vulnérables. Les progressions fonctionnelles et structurelles sont rarement corrélées, d'où l'importance pour la surveillance de l'utilisation complémentaire du champ visuel et des examens de structure.

## Introduction

Le glaucome est une neuropathie optique progressive liée à la mort des cellules ganglionnaires de la rétine. Alors que sa prévalence augmente inéluctablement avec le vieillissement de la population, un glaucome sur deux en France n'est pas diagnostiqué. L'altération mesurable du champ visuel a longtemps été considérée comme la preuve de l'en-

trée dans la maladie glaucomateuse. Les progrès des examens de structure sont en train de modifier la définition même de la maladie : la mise en évidence d'une atteinte structurelle progressive devient un critère suffisant.

Les examens de structure prennent ainsi un rôle **diagnostique** double :

- comparaison statique à une base de données de patients indemnes, se heurtant à l'obstacle de la grande variabilité inter-sujets,
- mais surtout surveillance des cas suspects : la mise en évidence d'une progression permet d'affirmer le diagnostic.

Les examens de structure prennent aussi un rôle croissant dans la **surveillance** des glaucomes avérés d'autant plus que les progressions des atteintes périmétriques et structurelles ne sont que très rarement corrélées. Ils peuvent ainsi démontrer une aggravation malgré une stabilité parfaite du champ visuel.

L'OCT, par ses progrès fulgurants, semble la technique d'avenir pour l'étude des cellules ganglionnaires. L'étude des nouveaux appareils que nous évoquons ici confirme l'ampleur des progrès réalisés. L'enthousiasme devant la beauté des images de tous les appareils ne doit cependant pas faire négliger l'analyse froide des performances : la précision et la reproductibilité des mesures, au centre des préoccupations des glaucomatologues est très inégale selon les machines, et reste perfectible.

## Principe de l'OCT

La lumière d'une source laser est divisée en deux faisceaux : un faisceau (réfléchi par un miroir) dont la longueur est connue, c'est le faisceau de référence, et un faisceau qui est réfléchi par les structures de l'œil examiné. On fait ensuite interférer les deux faisceaux. Quand la lumière est « faiblement cohérente », deux faisceaux issus d'une même source ne peuvent construire une image d'interférence que si leurs chemins optiques sont pratiquement égaux. C'est sur cette propriété de basse cohérence de la lumière utilisée (source à large spectre ou laser pulsé) que repose la précision de la comparaison des chemins optiques. Dans l'OCT Time domain, on fait varier le chemin de référence en déplaçant électriquement un miroir. La position du miroir mesure la profondeur du plan de réflexion. On obtient un A-scan, c'est-à-dire une mesure sur une seule dimension. La répétition des A-scans sur un trajet circulaire autour de la papille permet d'obtenir une image en deux dimensions (B-scan, par analogie avec l'échographie), qui est un déroulé de l'épaisseur des fibres visuelles. La répétition des A-scans sur six rayons passant par le centre de la papille permet une reconstruction par interpolation de la papille.

Les limites de l'OCT Time Domain sont liées au temps d'acquisition trop long

pour empêcher les mouvements de l'œil. Les artefacts liés aux mouvements diminuent la précision de la reconstitution des B-scans.

L'OCT spectral utilise un chemin de référence fixe : le miroir ne bouge pas. L'utilisation d'une source à large spectre produit une image d'interférence complexe composée des différentes interférences des différentes longueurs d'onde. Or, chaque longueur d'onde a une vitesse différente dans l'œil, et son image d'interférence correspond à un chemin optique différent : une onde de longueur plus grande, va plus vite qu'une onde de longueur plus courte, et son image d'interférence correspond donc à un plan de réflexion plus profond. La position du plan de réflexion est ainsi « encodée » par les longueurs d'onde. Un réseau dispersif décompose l'image complexe suivant les longueurs d'onde, et un spectromètre analyse leur amplitude. Une opération mathématique (la transformation de Fourier, c'est la raison pour laquelle on parle aussi de Fourier-Domain) calcule à partir de la courbe spectrométrique (Spectral Domain) la position des différents plans de réflexion. Chaque A-scan est ainsi acquis en une seule fois, sans déplacement de miroir. Il en résulte un temps d'acquisition au moins 100 fois plus rapide que pour l'OCT Time Domain.

La précision axiale passe de 10 à 5  $\mu$  <sup>(2)</sup>. Des limitations importantes persistent cependant :

- La vitesse d'acquisition permet la reconstitution d'image en 3D, mais dans un temps qui reste assez long pour être vulnérable aux micro-saccades. D'où l'importance des systèmes de recalage.
- La résolution transverse est liée à la taille du spot focalisé sur la rétine. Cette taille est augmentée par les aberrations du système optique de l'œil (essentiellement aberrations de troisième ordre). L'optique adaptative, en corrigeant ces aberrations, diminue la taille du spot et améliore ainsi la résolution transverse. Son implémentation est très prometteuse.

## Application des appareils Spectral-Domain au glaucome

Le temps d'acquisition de 3 A-scans circulaires autour de la papille (à 3,4 mm du centre de la papille) en Time-Domain était de 1,3 seconde, un temps trop long pour empêcher les micro-saccades. Le centrage lui-même était vérifié pendant l'examen par l'opérateur. Or, un décentrement modifie sensiblement les valeurs de la courbe d'épaisseur des fibres visuelles, s'il modifie peu sa valeur moyenne.

Les différents appareils Spectral-Domain disponibles ont des performances bien supérieures au Time-Domain, allant de 18000 à 50000 A-scans par seconde. Leurs principales caractéristiques ont été comparées <sup>(3)</sup>. Nous nous attachons ici à décrire quelques appareils parmi les plus utilisés actuellement, dont les procédés de mesures illustrent bien les différences conceptuelles entre les modèles disponibles.

La précision et la reproductibilité des mesures varient selon les appareils proposés. Elle dépend de plusieurs paramètres :

- la vitesse d'acquisition des A-scans,
- l'existence et la performance du système de suivi de la fixation (eye-tracking),
- la performance des systèmes de contrôle du centrage et des éventuels systèmes de recalage,
- la précision de l'algorithme de segmentation des couches de la rétine par l'appareil, préalable nécessaire à la mesure de l'épaisseur de la couche des fibres visuelles.

Cette liste non exhaustive met en lumière la difficulté de comparaison des différentes machines sur les seuls critères mis en avant par les constructeurs.

## Paramètres de l'anneau neuro-rétinien

Le 100RTVue® et le Cirrus proposent une mesure 3D sur une surface incluant la papille : l'appareil (Cirrus®) exécute 200 x 200 A-scans sur 6 x 6 mm en 1,54 seconde. Le 100RTVue® 101 x 513 A-scans sur 4 x 4 mm en 2 secondes.

Un plan de référence est placé par l'appareil au bord péri-papillaire de l'épithélium pigmentaire, 150  $\mu$  au-dessus de celui-ci. Sa reconnaissance automatisée est cependant approximative et peut nécessiter une correction manuelle.

Différents paramètres de la papille peuvent ainsi être calculés : tailles du disque, de l'excavation, rapport de leur surface et de leurs diamètres vertical et horizontal ...etc.

La précision des mesures au niveau de l'anneau neuro-rétinien reste toutefois inférieure à celles de l'HRT. Les OCT spectraux disponibles doivent être utilisés pour leur performance de mesures d'épaisseur des fibres visuelles à **distance du nerf optique**.

Le Spectralis permet lui aussi une acquisition 3D dont on peut choisir la taille et la densité des scans, mais ne permet actuellement aucune mesure sur cette acquisition.

## Mesure de l'épaisseur des fibres visuelles para-papillaires

> **Le Cirrus® de Zeiss® calcule tous les paramètres directement à partir du 3D scan**

- les valeurs d'épaisseur des fibres optiques (RNFL) situées à 3,4 mm du centre de la papille, pratiquant ainsi un scan circulaire « virtuel », comparable au fast RNFL du Time Domain,

- et une cartographie 2D de l'épaisseur des fibres visuelles de la surface péri-papillaire.

La durée de l'acquisition (1,54 s) est trop longue pour éviter les micro-saccades de l'œil. Les mouvements sont toutefois aisément repérables sur les images OCT « en-face », sommation des A-scan reconstituant une image de fond d'œil : un mouvement de l'œil pendant l'enregistrement provoque un décalage de l'image des vaisseaux.

La reconstitution du cercle « fast RNFL » par le Cirrus® montre ainsi une meilleure reproductibilité que celle du Stratus®. Le positionnement du cercle, automatisé, est de plus modifiable après-coup. Son utilisation permet une meilleure discrimination des glaucomes, avec une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité.

> Le RTVue 100® d'Optovue® propose une mesure (« ONH scan ») des RNFL autour de la papille par des A-scans circulaires, et une mesure des paramètres de la papille par des A-scans radiaux, l'ensemble durant moins de 0.4 s. Ce protocole permet là aussi une mesure de l'épaisseur à 3.4 mm du centre de la papille et une cartographie 2D de l'épaisseur. La perte théorique de précision est compensée par la rapidité d'acquisition, limitant les mouvements de l'œil. La mesure 3D permet alors surtout une reconnaissance automatique (mais modifiable manuellement) des bords de la papille, et recalcule ainsi automatiquement le centrage de la mesure, faite à 3.4 mm du centre de la papille.

Il faut toutefois remarquer que le temps d'acquisition de l'ONH scan est proche de celui d'un scan circulaire unique fast RNFL Stratus®. La précision et la reproductibilité des mesures restent donc là aussi vulnérables aux micro-saccades. Un algorithme de recalage basé sur la reconnaissance et la superposition de l'arbre vasculaire améliore la reproductibilité sans avoir à pratiquer 3 mesures successives, et les mesures

sont plus complètes et denses que le fast RNFL du Stratus®. La reproductibilité est donc globalement meilleure que celle du Time Domain. La superposition très aléatoire des tracés montre

cependant la perfectibilité du système de recalage, et surtout souligne l'importance du centrage par l'opérateur. Une dernière possibilité du RTVue 100® est enfin la réalisation répétée de scans

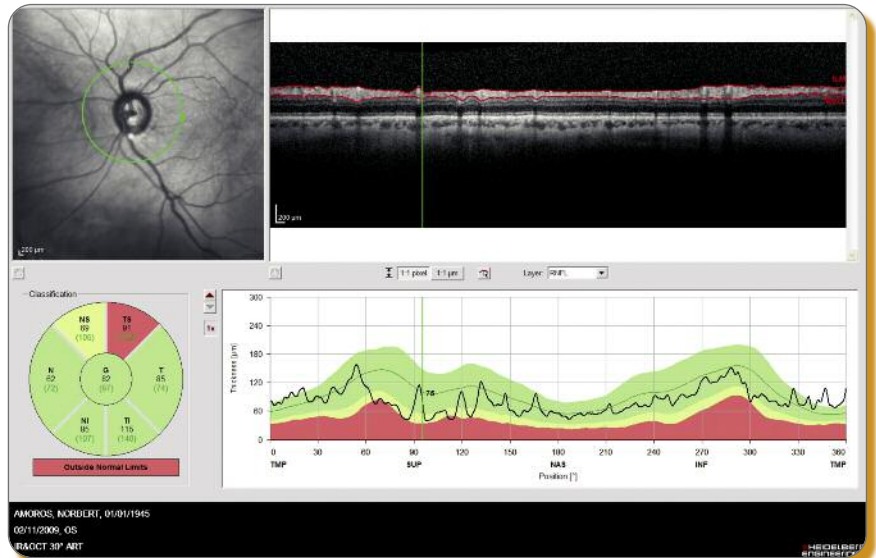


Figure 1 : Deroule TSNIT à 3,4 mm du centre de la papille (Spectralis®)

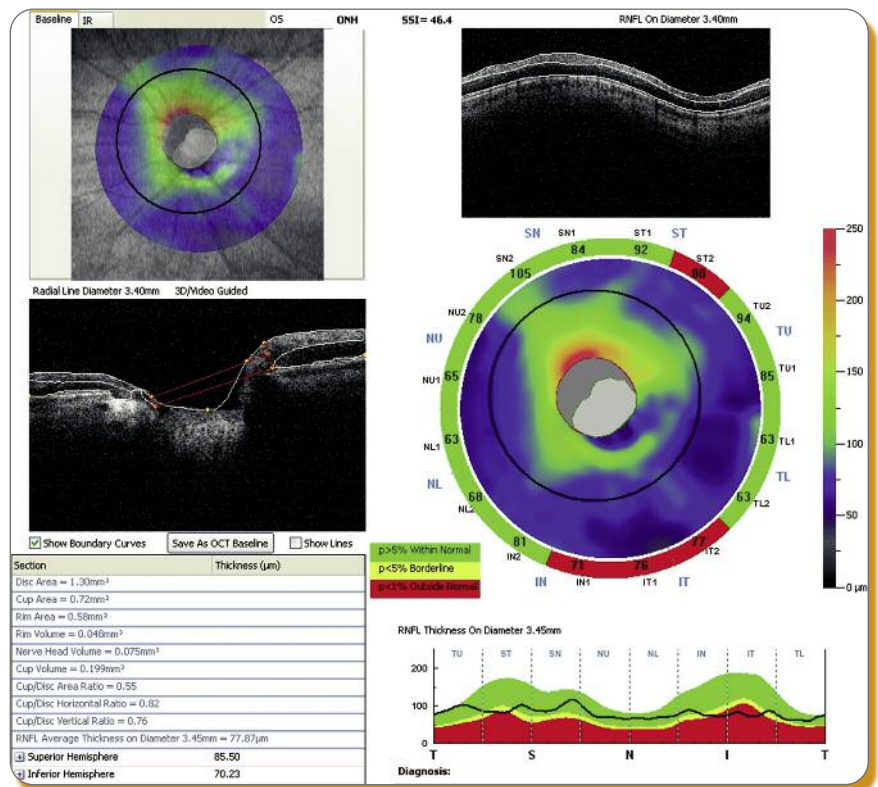


Figure 2 : ONH scan Mme A (RTVue 100®) l'amincissement supéro-temporal est corrélé au ressaut nasal inférieur

circulaires à 3.4 mm du centre de la papille, plus rapide qu'en Time Domain mais avec un contrôle du centrage qui reste opérateur-dépendant. Cette option est en pratique moins utilisée.

> **Le Spectralis® d'Heidelberg®** associe à l'OCT un système d'eye tracking. La vitesse d'acquisition des A-scans est très rapide (40 000 A-scans par seconde). Il possède deux avantages :

- Il est possible de choisir la densité d'A-scans, pour voir avec une meilleure précision une zone donnée,
- Un système de suivi de la fixation basée sur la reconnaissance de l'image du fond d'œil améliore considérablement la reproductibilité,
- Le recalage des examens successifs se fait directement en début d'examen,
- Les scans peuvent être répétés plusieurs fois pour améliorer le rapport signal-bruit (4).

Sa capacité diagnostique a été comparée favorablement à celui de l'HRT3 : à spécificité égale, il montre une sensibilité supérieure (5).

Une étude prospective portant des glaucomes avérés confirme les bonnes performances diagnostiques du Spectralis même en cas d'atteinte périmétrique débutante (6).

## Présentation des résultats

Elle associe pour les trois appareils (*Figures 1 et 2*)

- Un déroulé TSNIT (Temporal, Supérieur, Nasal, Inférieur, Temporal) de l'épaisseur des fibres visuelles à 3,4 mm du centre de la papille avec des bandes de percentiles indiquant si le résultat est normal, limite ou anormal (par référence à une banque de données de patients normaux, établie pour chaque appareil). La lecture doit s'attacher à rechercher une corrélation avec l'atteinte périmétrique. On comprend d'après les

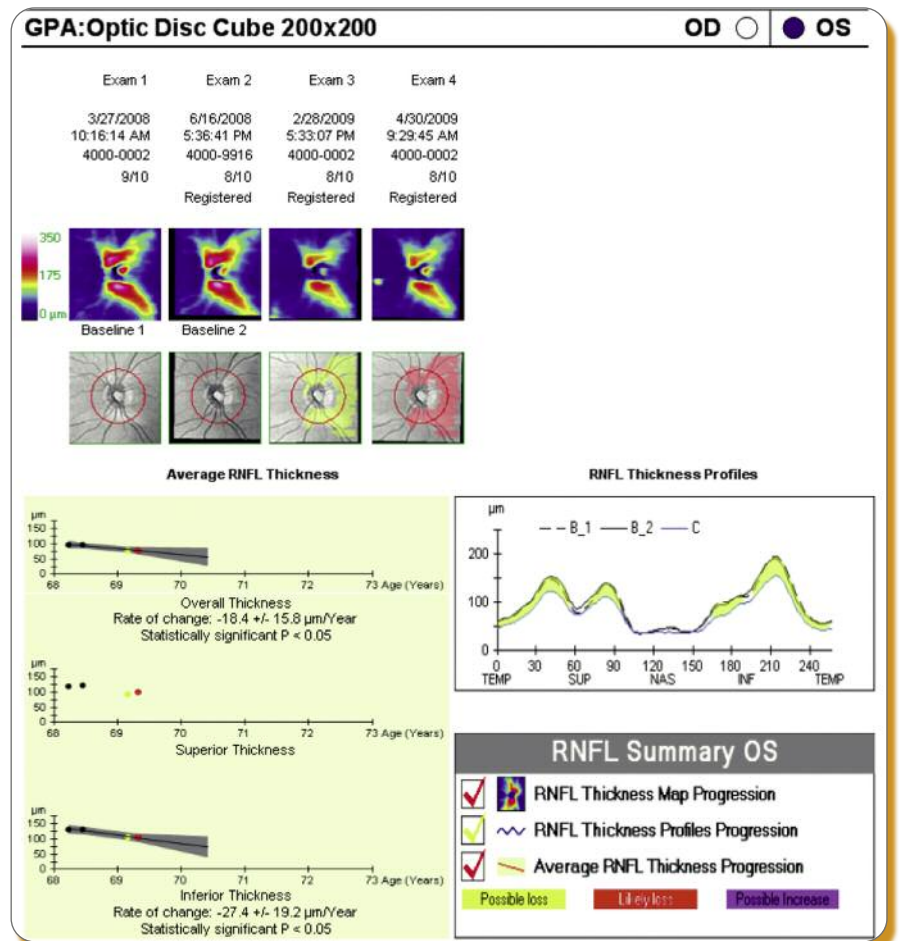


Figure 3 : Analyse de progression (Cirrus®) la dernière cartographie montre en rouge une progression probable

descriptions faites plus haut que la précision de ce déroulé diffère largement selon les appareils. La corrélation entre les résultats du Time-Domain et celui du Spectral-Domain est très bonne, mais les résultats ne sont pas interchangeables. Ce déroulé enfin reste bien sûr inutilisable en cas d'atrophie péri-papillaire importante.

- Une représentation des valeurs moyennes d'épaisseur, secteur par secteur.

L'analyse se fait par comparaison à une base de données de patients de différentes ethnies. La composition en est très différente selon les appareils. S'y ajoute, sauf pour le Spectralis, une cartographie 2D de l'épaisseur des fibres visuelles en péri-papillaire.

- Pour le RTVue 100®, elle est donnée en valeurs brutes, inutilisables pour le diagnostic comme pour le suivi.

- Pour le Cirrus®, elle est présentée en déviation par rapport à la normale, permettant parfois un diagnostic précoce des atteintes fasciculaires fines (7) et un suivi de l'évolution (cf infra).

## Analyse de progression

Des fonctions de comparaison et de progression, différentes selon les appareils, montrent :

- Pour les trois appareils, une juxtaposition des courbes d'épaisseur



péri-papillaires et une comparaison des chiffres d'épaisseur moyenne par secteur,

- Pour le Cirrus et le RTVue 100, les pentes d'évolution de l'épaisseur moyenne, globale ou par secteur,
- Pour le Cirrus seulement, les modifications d'épaisseur sur la cartographie 2D, avec une analyse d'événement signalant les amincissements focaux significatifs retrouvés plusieurs fois consécutives (Figure 3).

Au total, les reproductibilités publiées sont supérieures à celles du Time Domain. Elles sont bonnes si l'on compare des valeurs moyennes sur des secteurs larges. Elles sont en revanche perfectibles si l'on s'intéresse à des segments étroits temporaux supérieurs et inférieurs, là où l'atteinte et l'évolution glaucomateuse sont les plus précoces.

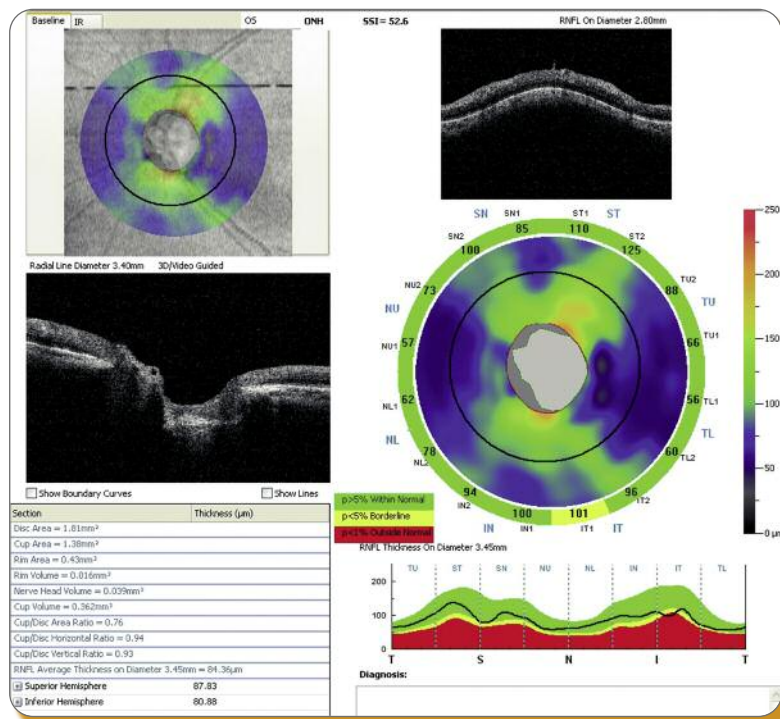


Figure 4 : Amincissement inférieur Mme D (RTVue 100®) il existe une atteinte inféro-temporale

## L'épaisseur du complexe cellulaire ganglionnaire au niveau de la macula

### > RTVue 100®

L'atteinte glaucomateuse ne concerne pas les seules fibres visuelles, mais tous les éléments anatomiques de la cellule ganglionnaire : de dedans en dehors, la couche des fibres visuelles, la couche des noyaux, et la couche des dendrites (plexiforme interne, articulation avec les axones des cellules bipolaires). L'ensemble de ces trois couches constitue le complexe cellulaire ganglionnaire (CCG). Le glaucome provoque une atteinte précoce du CCG dans la région maculaire. Cette atteinte peut être mise en évidence par une analyse maculaire 2D non spécifique.

Un protocole dédié a été mis en place dans le RTVue 100®. Des scans verticaux dans la région maculaire mesurent par interpolation l'épaisseur du CCG maculaire.

L'affichage des mesures se fait sous trois formes :

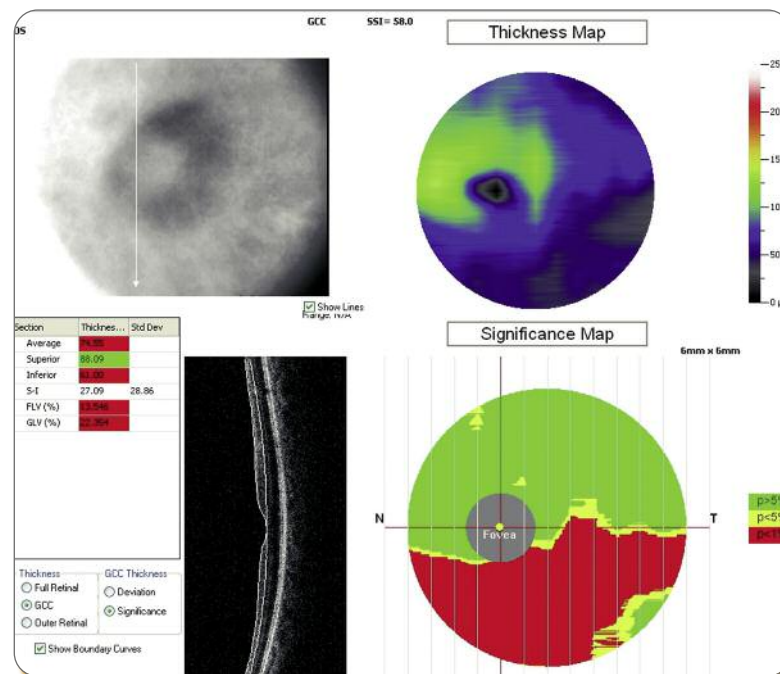


Figure 5 : Complexe cellulaire ganglionnaire Mme D (RTVue 100®) l'atteinte maculaire inférieure est déjà importante

- Une carte d'épaisseur et une carte des déviations par rapport à la normale en microns,

- Une carte de significativité statistique des déviations mesurées, exprimée en probabilité (Figures 4 et 5).



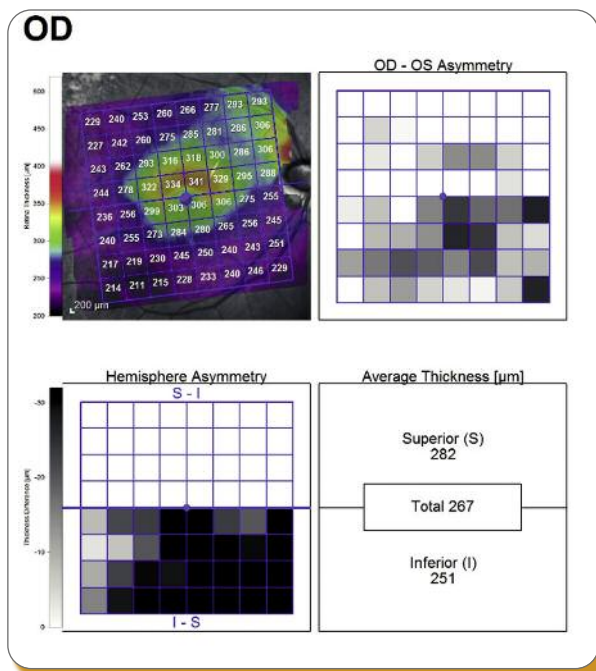


Figure 6 : Analyse d'asymétrie maculaire du Spectralis

Une mesure de la progression des épaisseurs supérieures, inférieures, et moyennes peut aussi être obtenue.

Un indice permet d'évaluer la somme des pertes, limitée aux régions péri-maculaires où cette perte est significative : le volume des amincissements focaux (FLV).

Une atteinte précoce peut ainsi être mise en évidence, alors que l'épaisseur des fibres visuelles mesurée autour de la papille est encore normale, en particulier chez les forts myopes<sup>(8)</sup>.

> **Cirrus**  
Une implémentation logicielle semblable est en cours de mise en place pour le Cirrus avec la version 6.0. Elle concerne les couches des noyaux des cellules ganglionnaires et plexiforme interne. Le calcul est réalisé directement à partir du cube initial et peut donc être établi rétrospectivement.

> **Spectralis**  
Le Spectralis propose une analyse péri-maculaire basée sur l'épaisseur de la rétine entière. Une étude d'asymétrie de part et d'autre de l'axe horizontal permet une détection précoce, utilisant un principe comparable à celui du test de l'hémichamp glaucomateux du Humphrey®). Une étude d'asymétrie entre les deux yeux est aussi disponible<sup>(9)</sup>. (Figure 6)

## Conclusion

L'OCT spectral représente un indéniable progrès.

• **Technologique** : l'acquisition, beaucoup plus rapide qu'en Time domain, reste trop lente pour une image 3D en

temps réel. C'est dire l'importance pour la reproductibilité des aides à l'acquisition et des systèmes de contrôle et de recalage.

• **Logiciel** : la précision et la quantité gigantesque des mesures effectuées réclamait de nouveaux outils logiciels, à côté du déroulé péri-papillaire issu du Time domain.

Les cartes 2D exprimées en probabilité, et les cartes d'analyse maculaire sont un exemple des progrès en cours. Les systèmes d'analyse de progression (taux de progression mesurés par secteurs papillaires, et analyse d'événement sur une carte 2D) sont prometteurs, en attendant une validation longitudinale qui reste à venir<sup>(10)</sup>. Un progrès attendu sera d'intégrer la variabilité individuelle : la reproductibilité est variable selon les patients (mouvements, troubles des milieux, gravité de l'atteinte glaucomateuse). Elle devrait donc être évaluée au moment même de l'examen, comme pour l'HRT® et pour le GDx Pro dans sa version « extended mode ».

Les progrès futurs, logiciels sur les machines déjà disponibles, et technologiques avec l'arrivée du SweptSource, de l'optique adaptative, du Doppler, et de la polarimétrie, devraient donner à l'OCT la première place parmi les examens de structure pour le diagnostic et le suivi du glaucome. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Artes PH, Chauhan BC. Longitudinal changes in the visual field and optic disc in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24:333-54.
- Chen TC. Spectral domain optical coherence tomography in glaucoma: qualitative and quantitative analysis of the optic nerve head and retinal nerve fiber layer (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2009;107:254-81.
- Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM. Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. *Am J Ophthalmol.* 2010;149:18-31.
- Nukada M, Hangai M, Mori S et al Detection of localized retinal nerve fiber layer defects in glaucoma using enhanced spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2011;118:1038-48.
- Leung CK, Ye C, Weinreb RN, Cheung CY, Qiu Q, Liu S, Xu G, Lam DS. Retinal Nerve Fiber Layer Imaging with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography A Study on Diagnostic Agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology.* 2010;117:267-74.
- Wu H, de Boer JF, Chen TC. Diagnostic Capability of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography for Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2012 Jan 19, ahead of print.
- Jeoung JW, Park KH. Comparison of Cirrus OCT and Stratus OCT on the ability to detect localized retinal nerve fiber layer defects in preperimetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:938-45.
- Shoji T, Sato H, Ishida M et al Assessment of glaucomatous changes in subjects with high myopia using spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1098-102.
- Asrani S, Rosdahl JA, Allingham RR. Novel software strategy for glaucoma diagnosis: asymmetry analysis of retinal thickness. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:1205-11.
- Sung KR, Kim JS, Wollstein G et al Imaging of the retinal nerve fiber layer with spectral domain optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:909-14.

# DMLA : résultats comparatifs traitement anti VEGF vs traitements combinés anti VEGF et photothérapie dynamique :

Etude rétrospective sur un an de suivi concernant 120 patients

PASCAL PERONNET - Nantes

## Introduction

L'apparition du traitement par photothérapie à la Visudyne dans le début des années 2000 a été un réel progrès pour les patients atteints de DMLA montrant un ralentissement ou une stabilisation de la pathologie chez de nombreux patients.

L'arrivée des antiVEGF a été saluée comme un énorme progrès du fait des résultats obtenus (supérieurs à ceux de la Visudyne), résultats souvent satisfaisants ou voir exceptionnels dans certains cas, mais plus limités dans d'autres cas.

La photothérapie (ayant montré l'absence d'effets délétères majeurs quand elle est utilisée peu fréquemment (non trimestrielle)) peut sembler être une aide intéressante dans les cas où les traitements par antiVEGF montrent leurs limites.

L'analyse rétrospective de ces deux traitements associés semble montrer dans certains cas l'effet bénéfique de l'association en terme d'efficacité et de fréquence thérapeutique.

Les publications les plus récentes sur les traitements associés (étude MONT BLANC, étude RADICAL) montraient surtout une diminution de la fréquence des retraitements annuels, mais peu de gains visuels.

## Méthode

### Population de départ

120 patients dont 80 ont en traitement combiné :

80 patients dont 36% de la population a une acuité supérieure à 5/10 : Hautes Acuités (HA), 33% de la population a une acuité comprise entre 5/10 et 2/10 : Moyennes Acuités (MA) et 31% de la population a une acuité inférieure à 2/10 : Basses Acuités (BA).

### Traitement antiVEGF seul

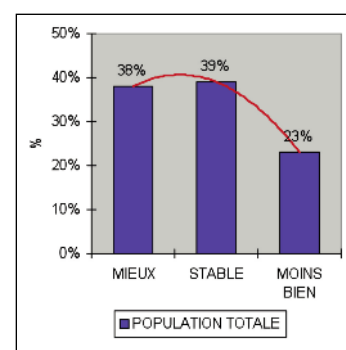
Il s'agit de tous les patients traités en première intention par antiVEGF, avec retraitement si dégradation du fond d'œil, de l'OCT, ou de l'angiographie, baisse de l'acuité visuelle ETDRS, la surveillance étant faite entre un ou deux mois maximum.

### Traitement combiné

En cas d'insuffisance thérapeutique ou de fréquence élevée du traitement antiVEGF, on introduit un traitement par photothérapie 48 heures après l'antiVEGF, avec une fluence réduite à 35 Joules.

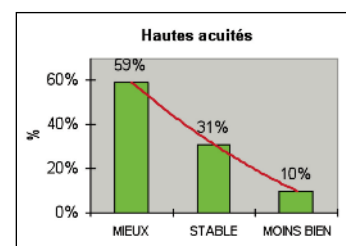
## Résultats

### Traitement antiVEGF seul

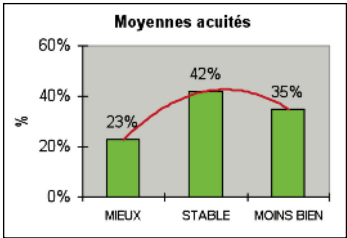


Evolution globale de l'acuité visuelle par traitement AVEGF adapté sur un an.

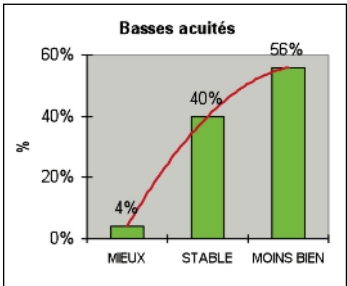
La fréquence des traitements, adaptée à l'évolution clinique des patients après une injection initiale, a été de 3,2 traitements par an, soit tous les 3,8 mois, l'évolution dans les sous groupes d'acuité visuelle est la suivante :



Gain



*Stabilisation*



*Perte*

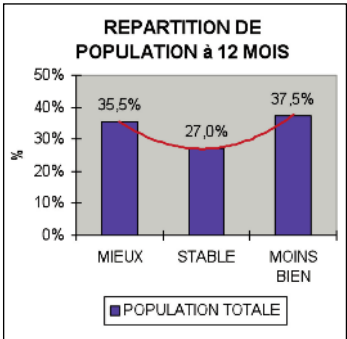


**Conclusion**

Plus l'acuité visuelle est basse au départ, plus l'efficacité thérapeutique diminue.

**Traitement combiné**

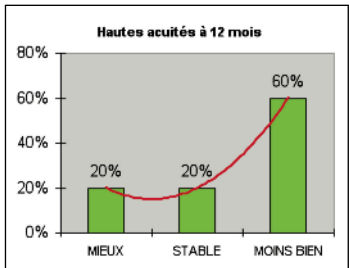
Dégradation limitée des résultats



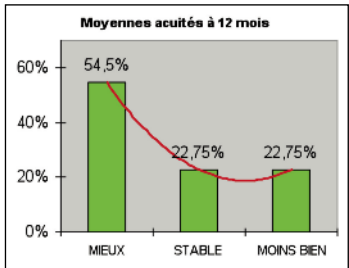
2,4 traitements par an, sur une fréquence thérapeutique à 5 mois et demi (amélioré).

Lors d'un premier retraitement, dans 73% des cas, il s'agit d'un traitement par antiVEGF et dans 27% des cas d'un deuxième traitement combiné antiVEGF+photothérapie Visudyne.

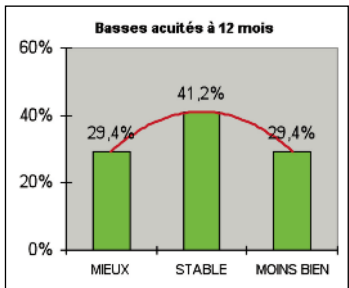
**Evolution dans les sous groupes :**



*Détérioration globale*



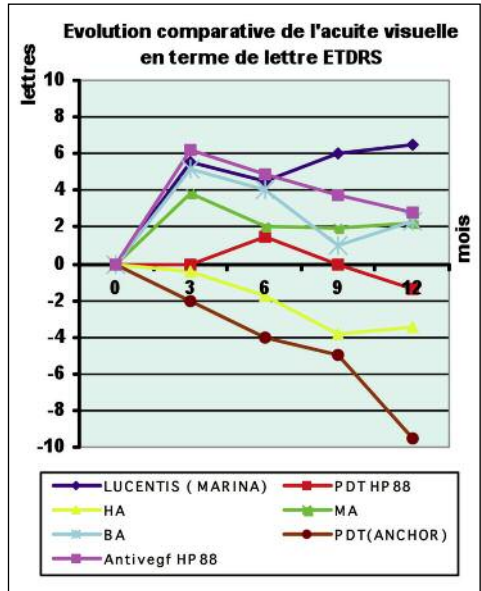
*Amélioration vers les gains*



*Pertes converties en gain*

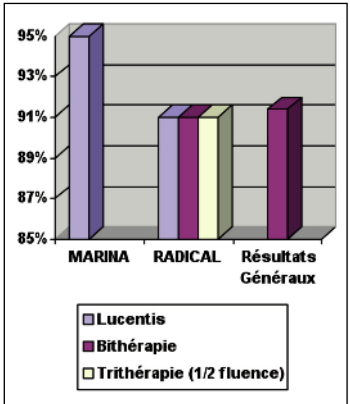
Les Hautes acuités sont perdantes, les Moyennes Acuités améliorent les gains, efficacité accrue du traitement combiné dans les Basses Acuités.

**Analyse**



- PDT HP 88 :  
Etude PDT Patients Dr Peronnet
- AntiVEGF HP 88 :  
Etude AntiVEGF Patients Dr Peronnet

% de patients ayant perdu moins de 15 lettres :  
Comparatif à 12 mois

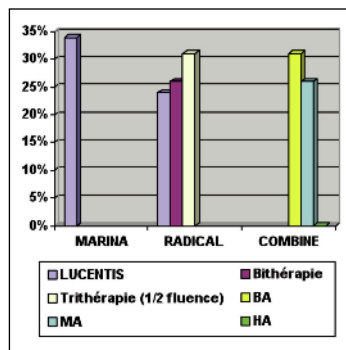


**Conclusion**

- Aussi bien que RADICAL
- -4% par rapport à MARINA

## % de patients ayant gagné + de 15 lettres :

Comparatif à 12 mois



▶▶▶▶

### Conclusion

**Globalement proche de RADICAL , mais en sous groupe BA et MA = TB**

Les traitements globaux montrent un **aspect peu délétère du traitement combiné** par rapport aux antiVEGF seuls, **un gain surtout pour les BA, et également en fréquence thérapeutique** même par rapport à un traitement antiVEGF adapté (HA).

Les fréquences de traitement antiVEGF les plus fortes se retrouvent dans les HA, et les fréquences les plus faibles dans les BA.

▶▶▶▶

### Conclusion

**21,7% des patients n'ont pas eu de retraitement dans l'année qui suit le traitement combiné initial**, 26,5% ont eu un traitement au cours de l'année qui suivait le premier traitement combiné,

19,3% ont eu deux traitements dans l'année, 32,5% ont eu trois traitements ou plus dans l'année.

Concernant les 21,7% qui n'ont pas eu de retraitement dans l'année suivante, il s'agissait à 61,1% de patients en BA initiale.

L'antiVEGF montre sa meilleure efficacité quand il est utilisé seul pour les HA, et combiné avec la photothérapie sur les BA. L'apport de l'OCT à haute résolution montre que ce résultat est conforme aux aspects de fibrose néovasculaire qui augmentent progressivement lorsque l'acuité visuelle baisse et que la masse néovasculaire augmente avec atteinte des photorécepteurs fovéolaires.

L'amélioration de l'acuité visuelle suffisante en injection d'antiVEGF seule, montre que la perte d'acuité visuelle est liée en général au DSR et non pas à la masse néovasculaire directement, sauf si le néovaisseau est rétrofovéolaire.

Si la récupération post PDT est efficiente en traitement combiné, c'est parce qu'elle s'adresse à des dégénérescences maculaires évoluées, donc avec des néovaisseaux en particulier une masse fibro-vasculaire suffisante pour empêcher la récupération de l'acuité visuelle, même en l'absence de DSR.

L'acuité visuelle est donc un signe important pour l'indication thérapeutique puisqu'elle correspond quand elle est basse, à une maladie évoluée, donc à une masse néovasculaire importante, et seul, un traitement antiVEGF ne peut faire récupérer ou stabiliser.

Il est néanmoins bien entendu que des sous groupes peuvent être aussi étudiés en terme de forme néovasculaire angiographique, mais au niveau des basses acuités visuelles, l'angiographie est de peu d'apport ; elle peut être intéressante dans les moyennes acuités visuelles pour mieux individualiser le type néovasculaire angiographique pouvant indiquer ou non un traitement combiné dans ces cas-là.

Dans les acuités visuelles hautes qui récupèrent bien après une ou deux injections, le suivi angiographique semble moins important que dans les formes de moyennes acuités visuelles puisque l'indication type de première intention doit être un traitement antiVEGF.

L'apport de l'OCT à haute résolution individualise très bien les masses néovasculaires rendant l'angiographie fluorescéinique moins utile dans ces cas-là.

Dans la séquence thérapeutique combinée, si l'acuité visuelle de près ne récupère pas en l'absence d'atrophie, c'est qu'il commence à y avoir une fibrose néovasculaire rétrofovéolaire, qui gêne la récupération.

Il faut donc vraisemblablement commencer la Photothérapie à partir du moment où la fibrose gêne la récupération en vision de près. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

Etude MARINA : FV2598g, étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double insu  
 Etude ANCHOR : FV2587g, étude de stade III, multicentrique, randomisée, en double insu  
 Etude RADICAL : Reduced Fluence Visudyne-Anti-VEGF-Dexamethasone In Combination for AMD Lesions  
 Etude TAP : treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy  
 Etude MONTBLANC : Ursula Schmidt – Erfurth, Austria-Amsterdam 14/06/09 SOE 2009

## Les cernes (l'avis de l'oculoplasticien)

BERNARD HAYOT - Ophthalmologiste, Paris

**P**endant de nombreuses années, la chirurgie de la paupière inférieure se limitait à retirer les poches sous les yeux (par voie transconjonctivale le plus souvent) ; ou à lifter la peau de la paupière inférieure (par une incision sourcilière).

Depuis plus de dix ans, on a commencé à s'intéresser aux cernes (et à l'association des cernes et des poches).

### « Qu'est-ce qu'un cerne ? »

Il peut s'agir :

- **Soit d'un cerne creux** : il s'agit d'un creux qui va de l'angle interne de l'orbite à la racine du nez, qui suit le rebord orbitaire et qui peut s'étendre au niveau de la région malaire (c'est la vallée des larmes).
- **Soit d'un cerne coloré** : il peut être soit marron (c'est le cerne pigmenté), soit rouge et violacé.

### « Quelles sont les causes du cerne ? »

▶▶▶▶

#### La fonte de graisse

La cause essentielle du creux du cerne est la fonte de graisse sous-cutanée. On sait aujourd'hui que l'une des causes fondamentale du vieillissement du visage est la fonte graisseuse, la perte des volumes.



Figure 1 : Cerne injection d'acide hyaluronique pre op.



Figure 2 : Cerne injection AH post op



Figure 3 : Lipostructure cerne pre op.



Figure 4 : Lipostructure cerne post op.



Figure 5 : Poches et lipostructure pre op.



Figure 6 : Poches et lipostructure post op.

Cette fonte de graisse débute là où la peau est la plus fine, à savoir au niveau du contour péri-orbitaire. Cette fonte de graisse au niveau du rebord orbitaire fait que l'on voit le contour osseux apparaître à travers la peau, c'est la « squelettisation du regard » ou « l'orbitalisation du regard ».

C'est la raison pour laquelle le cerne creux est un des premiers signes du vieillissement du visage.

▶▶▶▶

#### La coloration du cerne

Le cerne coloré peut être soit marron, en rapport avec une hyperpigmentation



cutanée, le plus souvent lié à une origine ethnique.

Soit un cerne rouge et violacé : qui est dû au fait que la peau devient de plus en plus fine et que le lacis vasculaire et veineux apparaît à travers la peau. La peau devient ainsi plus transparente.

## « Quels en sont les traitements ? »

### Le cerne creux : le comblement

▶▶▶▶

#### La micro-lipostructure

On remplace la graisse qui a disparue par une véritable greffe graisseuse. La graisse est d'abord prélevée à la face interne du genou ou au niveau abdominal. Elle est ensuite centrifugée puis réinjectée à l'aide d'une micro-canule (moins de 1mm) au niveau du contact osseux sous le muscle orbiculaire et jamais sous la peau.

#### > Avantages :

- Les résultats sont définitifs.
- Il y a une petite amélioration de la couleur quand celle-ci est due à un problème de transparence cutané.

#### > Inconvénients :

Il s'agit d'une intervention chirurgicale pratiquée au bloc opératoire avec une désocialisation de 8 à 15 jours.

Le caractère définitif de la micro lipo-structure implique qu'elle soit pratiquée par des mains expertes pour éviter les sur-corrections et les nodules sous cutanés.

▶▶▶▶

### L'injection d'Acide Hyaluronique

Elle est pratiquée avec un acide hyaluronique relativement fluide qui passe à travers une aiguille de 32 gauges. Il est important de veiller à injecter de petites quantités directement sur le contact osseux, jamais sous la peau.

#### > Avantages :

- C'est de la médecine esthétique, donc pratiquée en ambulatoire, sans desso-cialisation (on peut aller dîner le soir même).
- Au niveau du cerne, l'acide hyaluronique a une durée d'existence beaucoup plus importante que sur les autres parties du visage (au moins deux ans).
- Si l'on a trop injecté d'acide hyaluronique, on peut le "gommer" en injectant de la hyaluronidase.

#### > Inconvénient :

- L'injection d'acide hyaluronique ne rectifie pas la couleur du cerne.

### Le cerne coloré

• **Le cerne pigmenté** est traité de façon efficace avec un dépigmentant (type peeling d'Amelan).

• **Le cerne vasculaire** est plus difficile à traiter. Il n'existe pas de traitement susceptible d'épaissir la peau. Les lasers fractionnés, les lasers vasculaires et les remodelages collagéniques n'ont qu'une efficacité modérée.

## Conclusion

La prise en charge des volumes a permis de rectifier de façon significative le rajeunissement des paupières inférieures.

En effet, le plus souvent, l'ablation des poches (que je pratique au laser CO2 par voie transconjonctivale), est le plus souvent associée à une micro lipo-sculpture des cernes afin d'obtenir un résultat optimal. ■

Conflits d'intérêts : aucun



Visuel de la campagne Grand Public 2012

Les 4 silhouettes dans le miroir représentent les 4 dimensions de la santé oculaire.

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

### Nouvelle campagne grand public 1-DAY- ACUVUE® TruEye®

A travers cette nouvelle campagne de grande envergure, **ACUVUE® poursuit l'effort de développement de la catégorie lentilles de contact en France** incitant les 2 millions d'amétropes qui n'ont pas encore franchi le pas, à essayer des lentilles.

ACUVUE® a décidé de communiquer sur la **1<sup>ère</sup> lentille journalière silicone-hydrogel 1-DAY ACUVUE® TruEye® avec protection UV unique.**

Fort de cette différence, la marque ACUVUE® met en place un dispositif média puissant puisque **1-DAY ACUVUE® TruEye® s'affichera dans 58 villes de France à partir du 6 juin 2012.**

**ACUVUE® sensibilise aussi les porteurs et les professionnels de santé sur l'importance de la protection UV à l'approche des vacances.**

Le filtre UV des lentilles ACUVUE® bloque les radiations UV puisque le verre photochromique ne se colore pas sous 1-DAY ACUVUE® TruEye®.

D'après un dossier de presse de Johnson&Johnson Vision Care et Acuvue®

# Contactologie : ce que nous aimerions bien ne plus voir

GILLES CYROT - *Ophthalmologiste, Paris*

**L**e ministère a listé les actes que seuls peuvent réaliser les ophtalmologistes : « l'adaptation des lentilles correctrices, le diagnostic et le traitement des pathologies oculaires ».

Il faut donc être rigoureux à tout point de vue. Prenons un exemple d'ordonnance récente génératrice de risque important pour le médecin :

La réponse de l'opticienne montre qu'elle a compris que sa responsabilité pouvait aussi être mise en cause, pas seulement en raison de sa reconnaissance de l'utilisa-

## Docteur XX

Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon  
Ancien Assistant des Hôpitaux

### MALADIES ET CHIRURGIE DES YEUX

D.U. Angiographie et Maladies rétinienues

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX  
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Tél:

Fax:

SUR RENDEZ-VOUS

xxxxxxx, le mercredi 22 septembre 2010

-Enfant-XX, 13 ans

### ADAPTATION DE LENTILLES SOUPLES JOURNALIERES Type ONE DAY ACUVUE MOIST

#### Réfraction subjective:

00: -5,00 (-0,75 à 105°) = 10/10; Add 0,00 p2  
OG : -4,00 (-2,25 à 105°) = 10/10 ; Add 0,00 p2

ROD= 7,53/7,52 Km= 7,53 AXES 00= 96°/6°  
Dioptrie 00= 44,82/44,88 Moyenne =44,85  
Cylindre cornéen 0= -0,06 à 96°

ROG= 7,63/7,36 Km= 7,50 AXES OG= 112°/22°  
Dioptrie OG= 44,23/45,86 Moyenne =45,04  
Cylindre cornéen G= -1,62 à 112°

OAR: 1 an

EN CAS D'URGENCE : xxxxxxxxx

Membre d'une association de gestion agréée. Le règlement par chèque est accepté.

OPTIQUE DU xxxx

OPTICIENS XXX

xxxxxxxxxx

xxxxxxxxxx

TEL xxxxxxxx

FAX xxxxxxxx

Xxxx, le 17/02/2011

Cher Docteur,

"Suite à votre ordonnance je me permets de vous écrire afin de vous donner des informations sur l'adaptation en lentilles de Melle XX.

Nous avons opté pour les lentilles journalières 1 Day Moist Astigmatas en 14.50/8.50 de Johnson and Johnson.

Elles ne seront portées que 2 à 3 fois par semaine et sous la surveillance de ses parents.

OD : -4.50(-0.75)100° AV= 10/10 +  
OG: -4.00(-1.75)100° AV= 10/10-  
ODG = 10-12/10 en VL et 10/10 en VP.

Les centrages sont bons avec un recouvrement complet, y compris lors des versions.

Sinon, la mouillabilité et la mobilité sont correctes jusqu'à 10 heures de port.

La cornée ne présente aucun piqueté au bout de 3 semaines (à raison de 3 fois par semaine).

Melle Xx a bien conscience des risques liés aux lentilles.

Nous lui avons vivement recommandé de vous consulter une fois par an.

Je me tiens à votre disposition pour plus de renseignements.

Veuillez agréer mes plus respectueuses salutations.

Magdalena

**Docteur CYROT Gilles**

75 1 35653 6

**Ophtalmologiste****15 rue Beautreillis****75004 Paris**

Bur : 0142724781

Dr Cyrot

Le jeudi 15 Novembre 2007

Mr CYROT gilles**LENTILLES DE CONTACT :**

OEIL DROIT : ContactoIdF Multi-focal / Ro: 8,80 / Ø: 14,50 / -0,50 / Add High

OEIL GAUCHE : ContactoIdF Multi-focal / Ro: 8,80 / Ø: 14,50 / -0,50 / Add High

Lentilles à renouvellement MAXI : un mois.

Lentilles à port discontinu enlevées chaque soir

Entretien des lentilles avec ContactoIdF

ORDONNANCE VALABLE POUR la quantité nécessaire et suffisante pour UN AN

Conformément à la loi, cette ordonnance ne peut être modifiée sans avis médical

IMPORTANT : Entretenez vos lentilles avec soin, respectez les délais de renouvellement et toutes les règles d'hygiène.

En cas de douleur, rougeur inhabituelle ou baisse d'acuité visuelle, il est indispensable de consulter rapidement votre médecin.

Acte ou prescription non conforme aux LPP

Membre d'une association de gestion agréée. le règlement par chèque est accepté

tion de la lampe à fente (absence de piqueté fluo+) :

Bien sûr l'âge de la patiente pose question, mais aussi ces ordonnances « bon pour ... » sont des bombes à retardement pour leurs prescripteurs car elles engagent leurs auteurs à une responsabilité civile mais aussi pénale.

**L'ordonnance type** ressemble à celle ci-contre :

La non précision des mentions légales (marque, caractéristiques des lentilles et produits, type et modalités de port, respects des avertissements) et l'oubli de la durée de validité sont des fautes qui pourraient vous conduire à une condamnation judiciaire. En effet la vali-

dité d'une ordonnance est celle que vous mentionnez dessus. Sans précision, l'ordonnance est valable *ad vitam aeternam* et votre responsabilité engagée pour le même délai !!!

L'acte intellectuel d'adaptation revient au praticien. La délégation de tâche aux orthoptistes n'est qu'une aide : apprentissage et conseils au patient, notion d'hygiène, conseil d'entretien et manipulation des lentilles, nettoyage et gestion des stocks. Il en est de même vis-à-vis des opticiens.

Certes les études effectuées dans le cadre des urgences ophtalmologiques de l'Hôtel Dieu et des XV/XX de Paris viennent clairement de démontrer que la très grande majorité des infections

oculaires sous lentilles de contact était survenue chez des patients adaptés dans la filière opticienne. Cependant il ne faut pas relâcher notre garde et il faut savoir utiliser et prescrire des solutions d'entretien « up to date », donner les bons conseils d'utilisation et surveiller régulièrement l'état oculaire des porteurs. Les récentes affaires de médicaments et d'AFFSAPS sont là pour nous rappeler que tout peut nous être reproché et que notre attention doit être de tous les instants.

Méfions-nous des pseudo-coopérations ophtalmologistes/opticiens, qui ne sont que des essais déguisés de contourner et dévier de leur but les recommandations de la loi HPST par des adaptateurs/optométristes. Elles engageront les ophtalmologistes qui y participent dans des dérives certaines. Il existe toujours un contactogue correspondant disponible pas très loin de chez vous comme il existe des confrères correspondants chirurgicaux ou pratiquant des examens complémentaires. Ce n'est pas déshonorant de déléguer.

Enfin ce n'est pas non plus difficile ou chronophage de pratiquer la contactologie. D'ailleurs, la SFOALC axe ses projets sur l'enseignement par les réunions périodiques de ses sociétés satellites, par son congrès annuel, son rapport biennal et surtout par ses cours, qui seront dispensés aux internes de spécialité. ■

Conflits d'intérêts : aucun

**R E N C O N T R E S . . .****Actualités Ophtalmic Contactologie à la SFO**

**Ophtalmic Contactologie** a dédié son symposium au confort du presbyte en lentilles journalières silicone-hydrogel et a présenté à cette occasion la nouvelle **Ophtalmic HR 1 Day Progressive**.

Dans le cadre de ce symposium, les Docteurs Subirana et Comet-Mateu ont dressé un bilan des besoins des patients presbytes en termes de confort et de matériau en lentilles de contact souples, ainsi que des réponses apportées à ce jour par les laboratoires spécialisés en contactologie.

À l'issue de cette présentation, il est apparu évident que la lentille journalière progressive répond aux attentes de nombreux patients presbytes. L'**Ophtalmic HR 1 Day Progressive** est parfaitement adaptée aux besoins des presbytes.

Grâce à son matériau silicone-hydrogel cette lentille conserve la géométrie et les caractéristiques qui ont fait le succès de « sa grande sœur » l'**Ophtalmic HR Progressive** (Enquête de satisfaction menée auprès de 37 ophtalmologistes sur 160 patients au premier trimestre 2012 sur l'Ophtalmic HR Progressive : 89% de réussite; sur ces succès : 95% ont été réalisées en 2 essais ou moins de 2 essais, 85% des porteurs se sont dit être satisfait à très satisfait du confort physique de la lentille lors du premier essai).

D'après un dossier de presse de Ophtalmic Contactologie

# Rétine et pathologies générales : un travail d'équipe - Congrès ARMD

Samedi 24 Septembre 2011 – Mandelieu La Napoule, Alpes Maritimes

VINCENT FORTOUL ET ANNE-SOPHIE MARTY - CHU de LYON

Cette année encore, le weekend de la finale des régates royales de Cannes-Mandelieu a été l'occasion de regrouper les experts Français de la rétine au congrès de l'ARMD. Le Docteur Isabelle AKNIN a su conjuguer la présentation de cas cliniques interactifs aux dernières recommandations scientifiques et mises au point concernant en particulier l'utilisation et les indications des anti-VEGF et anti-inflammatoires stéroïdiens dans le traitement de la DMLA, des complications oculaires du diabète ou des occlusions veineuses rétiniennes : un pari réussi ! Voici un résumé des principaux thèmes abordés lors de ce congrès.

## ■ Mise au point sur les études en cours : GEFAL, VEGF Trap...

*D'après la communication du  
Pr Laurent KODJIKIAN, Lyon*

La DMLA, véritable problème de santé publique, est aussi source de nombreuses discussions, recherches scientifiques et études concernant sa prise en charge thérapeutique.

Citons tout d'abord l'étude GEFAL, première étude Française de phase III multicentrique, randomisée en double insu et prospective initiée en 2008 dans le cadre d'un PHRC national. L'objectif de ce long travail était double : d'une part, démontrer une non-infériorité à 12

mois du bévazumab versus ranibizumab dans le traitement de la DMLA exsudative ; d'autre part, mettre en évidence l'absence de différence significative de survenue d'événements indésirables entre les 2 groupes de patients. Lors du congrès de l'ARMD la cohorte regroupait 491 patients sur les 500 attendus pour clôturer l'étude : objectif aujourd'hui atteint depuis décembre 2011 ! Les résultats définitifs sont attendus pour la fin de l'année 2012.

Le VEGF Trap semble être une molécule innovante et prometteuse dans la prise en charge de la DMLA exsudative. Il s'agit d'un récepteur soluble dont la structure est constituée de domaines clés des récepteurs humains du VEGF 1 et 2 et du fragment Fc d'immunoglobulines humaines. Cette protéine de fusion a une affinité très forte et plus importante que les récepteurs natifs pour le VEGF-A et le PlGF. L'efficacité du VEGF Trap dans la DMLA exsudative a déjà été rapportée dans les études VIEW 1 et VIEW 2. L'étude VIEW 1 regroupe 1217 patients aux USA et l'étude VIEW 2 regroupe 1240 patients en Europe, Asie, Amérique Latine et Australie. Les patients étaient suivis de manière prospective et séparés en 4 groupes randomisés : VEGF Trap 0.5mg q4 (une injection mensuelle), VEGF Trap 2mg q4, VEGF Trap 2mg q8 (une injection tous les deux mois) et un dernier groupe traité par Lucentis® 0.5mg q4.

Ce travail a montré que le VEGF Trap 2mg q8 est non-inférieur et autant efficace que le Lucentis® 0.5mg q4. Le profil de tolérance était similaire dans tous les groupes. L'intérêt serait donc d'avoir une molécule avec une efficacité prolongée d'au moins 2 mois. On peut simplement noter et regretter que ce résultat significatif de VIEW 1 n'ait pas été comparé à du Lucentis® 2mg q4 « haute-dose ». A noter d'autres études intéressantes concernant l'utilisation du VEGF Trap dans les œdèmes maculaires post-OVR comme les études de phase III COPERNICUS et GALILEO. L'AMM du VEGF Trap est attendue courant 2013 pour la DMLA exsudative et probablement fin 2013 pour les œdèmes maculaires post-OVR.

## ■ Nouvelles recommandations : gestion d'un patient fragile avant une chirurgie vitréorétinienne

*D'après la communication du  
Dr Laurent RAMI (Anesthésiste), Cannes*

Le vieillissement de la population opérée en ophtalmologie, souvent polyopathologique, ainsi que l'essor de la chirurgie ambulatoire imposent aujourd'hui plus que jamais une coopération entre ophtalmologistes et anesthésistes. De plus, une compréhension des enjeux pour chaque partie est nécessaire afin de déterminer ensemble la technique



d'anesthésie optimale ou les examens complémentaires nécessaires pour chaque patient.

En pratique, les deux questions qui se posent le plus souvent sont le risque hémorragique per et post-opératoire, et le risque infectieux pouvant motiver une antibioprophylaxie. Concernant le risque hémorragique, il existe de nouvelles recommandations de la SFAR (Société Française d'Anesthésie-Réanimation) qui précisent la conduite à tenir en pré-opératoire avec les anticoagulants sur les chirurgies à risque (vitré-rétiniennes). En pratique, il faut appliquer la règle des « 3-5-7 ». Les molécules telles que Kardegic®/Aspegic® doivent être arrêtées au moins 3 jours avant la chirurgie. Le Plavix® (clopidogrel) doit être arrêté au moins 5 jours avant. Enfin, de nouvelles molécules telles que l'EFIENT® (prasugrel) doivent être arrêtées au moins 7 jours avant un geste à risque.

Concernant les AVK que l'on rencontre aussi souvent chez nos patients (ex : SINTROM®, PREVISCAN®...) il est recommandé de les arrêter au moins 5 jours avant une chirurgie à risque, et de mettre en route un relais par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) 2 fois par jour en sous-cutané 3 jours avant la chirurgie en fonction du bilan de coagulation pré-opératoire. La reprise des anticoagulants est généralement conseillée entre la 6<sup>ème</sup> et la 48<sup>ème</sup> heure post-opératoire. Il faut peser en permanence cette notion de risque hémorragique post-opératoire fonctionnel et de risque coronarien vital en post-opératoire. Le Dr L. RAMI nous a informés de l'arrivée sur le marché de nouveaux anticoagulants oraux directs beaucoup plus « puissants » dont les cardiologues seraient très friands. Le problème supplémentaire posé par ces molécules d'activité Anti-IIa et Anti-Xa (ex : PRADAXA®) est la difficulté accrue à limiter l'effet anticoagulant en pré-opératoire.

Enfin, la question de l'antibioprophylaxie est souvent soulevée avant une

chirurgie vitréo-rétinienne, surtout depuis le développement des vitrectomies sans suture 23 Gauges et 25 Gauges. En pratique, l'antibioprophylaxie ne doit pas être systématique en chirurgie vitréo-rétinienne, mais indiquée dans certaines situations à risque qui découlent du bon sens : patient monophthalme, diabétique, âgé et immunodéprimé, antécédent d'endophtalmie ou traumatisme oculaire avec globe ouvert. L'antibiotique de choix est dans ce cas une fluoroquinolone type TAVANIC® avec l'administration orale (ou intra veineuse si impossibilité) d'un comprimé 12h et 4h avant la chirurgie.

La communication a été enrichie de questions diverses de l'assemblée auxquelles le Dr L. RAMI a apporté des réponses pratiques. En particulier, l'arrêt des bêta-bloquants souvent préconisé avant une chirurgie vitréo-rétinienne ou avant un examen aussi fréquent que l'angiographie rétinienne peut s'avérer souvent plus dangereuse que leur maintien et n'est absolument pas recommandé par la SFAR sauf si le rythme cardio-vasculaire basal est inférieur à 60 bpm chez un patient.

### ■ Les anti-VEGF en pratique : un bilan général est-il nécessaire avant initiation du traitement ?

*D'après la communication du Dr Laurent RAMI (Anesthésiste), Cannes*

Cette question revient souvent au quotidien dans notre pratique avec l'accroissement très rapide du nombre d'injections intra vitréennes et la population cible souvent âgée et polypathologique. Pour Wijngaarden [JAMA 2005 ; 293 (12) : 1509-13] le passage systémique des anti-VEGF est très faible. De plus, il indique qu'un patient qui a une DMLA exsudative correspond en réalité à un patient avec un facteur de risque cardio-vasculaire plus élevé qu'un sujet sain. Pour lui,

comme pour Pasteur dont on peut reprendre le célèbre adage : « Le traitement n'est rien, le terrain est tout ». Autrement dit, avoir une DMLA exsudative non traitée serait peut-être plus à risque sur le plan cardio-vasculaire que les molécules anti-VEGF utilisées. Les effets secondaires des différentes molécules anti-VEGF semblent similaires dans la littérature scientifique. Leur incidence est faible mais parfois grave. L'étude CATT rapporte un taux de complications générales de 24% pour l'Avastin® et de 19% pour le Lucentis®. Cependant, ces résultats sont issus de patients de la base MEDICARE Nord-Américaine ; on peut supposer que les facteurs de risque cardio-vasculaires dans cette population défavorisée sont plus élevés que dans la population générale et sont sources de biais.

Aucune recommandation sur la réalisation d'un bilan n'existe véritablement à ce jour concernant l'utilisation des anti-VEGF à visée ophtalmologique. Cependant, dans des spécialités comme l'oncologie générale des guides-lignes existent. Il faut alors en pratique user de bon sens et cibler sur les complications les plus connues de ces traitements (HTA, AVC, Insuffisance coronaire...) et selon le terrain du patient.

### ■ Oedèmes maculaires post-OVR et pathologie inflammatoire du segment postérieur : place de l'OZURDEX® et des anti-VEGF tels que Lucentis®

*D'après les communications du Dr C. MOREL (Marseille), Dr C. FARDEAU (Paris) et du Pr G. SOUBRANE (Paris)*

L'une des nouveautés de cette année est la sortie sur le marché de l'OZURDEX®, petit implant de dexaméthasone 0.7mg biodégradable en injection intra-vitréenne. Son indication principale est actuellement le traitement des

œdèmes maculaires post-OVR. De même, les anti-VEGF tels que LUCENTIS® ont aussi obtenu l'AMM en juin 2011 dans le traitement des œdèmes maculaires post-OVR ; cette molécule est simplement en attente de remboursement en France dans cette indication. Les résultats de l'OZURDEX® concernant l'efficacité et son profil de tolérance ont déjà longtemps été rapportés dans l'étude GENEVA de Julia A. Haller. Dans cette étude qui a regroupé 1267 patients, trois groupes randomisés ont été effectués : un groupe traité par dexaméthasone à la dose de 0.7mg en intra-vitréen, un groupe traité à la dose de 0.35mg, et un groupe témoin. L'efficacité de la dexaméthasone à la dose de 0.7mg sur la réduction de l'œdème maculaire et l'augmentation significative de la meilleure acuité visuelle corrigée a été prouvée et maintenue sur une période allant de 3 à 6 mois après injection. L'équipe de Marseille nous a fait part de leur expérience de l'OZURDEX injecté chez 56 patients présentant une OVCR et 28 patients présentant une OBVR compliquée d'œdème maculaire. Au total 129 injections ont été réalisées entre juillet 2010 et juillet 2011 en prenant en compte les réinjections parfois 2 ou 3 fois chez 23 patients. Le profil de tolérance était plutôt satisfaisant avec seulement une hypertension non contrôlée médicalement qui a nécessité une trabéculéctomie. Environ un quart des patients ont présenté une hypertension modérée bien contrôlée par mono ou bithérapie collyres hypotonisants. Deux patients ont présenté une hémorragie intra-vitréenne après injection sans décollement de rétine. L'un d'eux a nécessité une vitrectomie de wash-out après non résorption du sang. A priori, seulement deux patients semblent avoir été résistants à l'effet anti-œdémateux de la dexaméthasone 0.7mg ; il s'agissait essentiellement d'œdèmes maculaires post-OVR déjà anciens datant de plus de 6 mois.

En pratique, le nouveau guide-line Européen concernant la prise en charge des occlusions veineuses rétinienues du groupe piloté par le Pr G. COSCAS a été rappelé : *Management of retinal vein occlusion, consensus document* [Ophthalmologica 2011;226(1):4-28]. Le Pr G. SOUBRANE, qui fait partie de ce groupe de réflexion, a insisté sur la nécessité de rechercher les facteurs de risques cardio-vasculaires dans toutes les formes du sujet jeune (moins de 40 ans) un bilan inflammatoire et de thrombophilie. D'autre part, il faut aussi évaluer le degré de non-perfusion rétinienne à l'aide de l'angiographie fluoresceinique et rechercher les complications telles que l'œdème maculaire ou les complications néo-vasculaires. En effet, les 3 premiers mois de suivi clinique et angiographique sont décisifs ; 38% des cas d'OVR sont à risque de conversion en forme ischémique pendant cette période. En résumé, ce rapport indique que chez un sujet de plus de 50 ans avec une acuité visuelle inférieure à 5/10ème et/ou une épaisseur fovéolaire en OCT supérieure à 350 µm une injection d'OZURDEX® peut-être préconisée. En revanche, si l'acuité visuelle est supérieure à 5/10ème et/ou l'épaisseur fovéolaire est inférieure à 350 µm une surveillance clinique surtout les 3 premiers mois sera préférée. D'autre part, dans le cas de sujets jeunes (moins de 40 ans, phaque) ou dans le cas d'un patient glaucomateux non équilibré (déjà opéré sur l'œil adelphe ou sous bithérapie hypotonisante) une injection intra-vitréenne de LUCENTIS® devra être préférée en cas d'œdème maculaire post-OVR.

Des travaux comparant LUCENTIS® et OZURDEX® dans les œdèmes maculaires post-OBVR seront réalisés dans l'étude COMO.

Les résultats intéressants de l'efficacité significative du LUCENTIS® dans les OVR ont déjà été rapportés dans des études intéressantes comme CRUISE (pour les OVCR) et BRAVO (pour les OBVR). L'étude HORIZON a de même confirmé ces premières constatations.

Concernant les uvéites intermédiaires ou postérieures non infectieuses, le Dr C. FARDEAU a précisé l'intérêt des corticoïdes intra-vitréen et en particulier celui de l'OZURDEX®. Dans l'étude HURON qui regroupait 229 patients, trois bras ont été constitués ; le premier traité par dexaméthasone intra vitréen à la dose de 0.7mg, le deuxième à la dose de 0.35mg, et un troisième groupe témoin. Le critère d'analyse principal était l'efficacité de l'OZURDEX® sur le tyndall vitréen. Bien qu'étant un critère d'analyse très subjectif, une efficacité maximale du produit a été retrouvée au 2<sup>ème</sup> mois après l'injection. Chez 47% des patients traités par dexaméthasone 0.7mg, le tyndall vitréen n'était plus visible au 2<sup>ème</sup> mois. Les autres critères de jugement étaient l'amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée, l'épaisseur fovéolaire en OCT-SD, et la nécessité de maintenir ou non un traitement immunosupresseur systémique. Dans le groupe traité par dexaméthasone 0.7mg, seulement 25% des patients ont nécessité le maintien d'un traitement immunosupresseur associé à 2 mois. En pratique, l'OZURDEX® semble être d'une aide importante dans la prise en charge des uvéites intermédiaires et postérieures non infectieuses ; cela est particulièrement vrai dans les cas d'uvéites unilatérales ou asymétriques, et lorsque la gêne fonctionnelle est présente mais que l'étiologie et l'état général ne justifient pas la mise en place d'un traitement de fond.

## ■ Gestion d'un patient au stade de rétinopathie diabétique proliférante : quelques cas pratiques

*D'après les communications du  
Dr L. MELKI (Cannes) et du  
Pr P. GASTAUD (Nice)*

Nous savons déjà depuis plus de 20 ans que la photocoagulation pan rétinienne (PPR) permet, dans les stades de rétinopathies sévères, d'espérer une régression des néovaisseaux pré-rétiniens et pré-papillaires dans respectivement 60% et 25% des cas. Cependant, cette méthode bien éprouvée peut aussi être à l'origine de nombreuses complications : hémorragies intra vitréennes, œdèmes maculaires ou néovaisseaux choroïdiens développés sur les cicatrices anciennes de laser. Les nouveaux lasers de type PASCAL n'empêchent pas véritablement ces complications, si ce n'est qu'ils apportent un meilleur confort pour le patient. Aujourd'hui, avec l'essor des anti-VEGF et de la chirurgie vitréo-rétinienne sans suture, nous avons d'autres armes thérapeutiques à proposer dans les cas compliqués. En effet, en fonction de la topographie des néovaisseaux, de l'importance de la maculopathie diabétique associée et de l'importance de la prolifération gliale qui rend la PPR moins efficace et plus dangereuse, nous devons en permanence jongler avec de nouveaux moyens thérapeutiques. Voici quelques cas pratiques où l'on peut proposer une démarche thérapeutique variée.

> **Rétinopathie diabétique proliférante non compliquée** : généralement le traitement de choix est une PPR. Une injection intra vitréenne d'anti-VEGF peut-être proposée en association, surtout s'il existe une maculopathie

œdémateuse ou ischémique. Le Pr P. GASTAUD indique que cette IVT pourra être répétée si besoin et son efficacité peut durer de 1 à 3 mois. Cependant, dans le cas d'un jeune patient diabétique (DID) présentant une forme floride, il est plus raisonnable de réaliser en premier lieu une IVT d'anti-VEGF, puis d'envisager une PPR plus sereinement.

> **Rétinopathie diabétique proliférante compliquée d'hémorragie intra vitréenne** : si la PPR est déjà complète on peut attendre que l'hémorragie se résorbe si elle n'est pas trop importante. En revanche, si la PPR est incomplète ou si l'hémorragie est majeure, une vitrectomie de « lavage » avec endolaser est à préférer. Le Dr L. MELKI précise que de nombreux travaux ont déjà montré comment et pourquoi une vitrectomie peut diminuer le nombre de néo-vaisseaux pré-rétiniens en limitant la production de VEGF. Il indique aussi que l'autre intérêt de cette chirurgie serait aussi de lever les tractions vitréo-rétiniennes si une maculopathie œdémateuse et tractionnelle est associée. Bien évidemment, le terrain du patient, ses comorbidités et sa gêne visuelle vont être déterminantes dans cette décision.

> **Rétinopathie diabétique proliférante compliquée de rubéose irienne ou glaucome néo-vasculaire** : une IVT d'anti-VEGF réalisée en urgence sera d'une grande utilité. Elle devra être rapidement suivie (généralement dans la semaine) d'une PPR seule ou parfois d'une vitrectomie et endolaser surtout si la cataracte est gênante. Une phako émulsification sera souvent indiquée dans le même temps afin de faciliter la surveillance du fond d'œil.

> **Rétinopathie diabétique proliférante compliquée de décollement de rétine** : une vitrectomie est indiquée dans ce contexte, mais est plus à discuter si le décollement respecte le pôle postérieur. Le Pr P. GASTAUD précise qu'une IVT d'anti-VEGF préalable peut faciliter le geste chirurgical ; dans ce cas, la chirurgie devra être réalisée dans la semaine qui suit afin d'éviter l'apparition d'une fibrose rétractile des voiles néo vasculaires tractionnels.

En somme, la PPR reste aujourd'hui un traitement de choix dans la rétinopathie diabétique proliférante. D'autres armes thérapeutiques en association comme les anti-VEGF sont très utiles mais pas sans risques. Enfin, il ne faut pas hésiter à aller jusqu'à la chirurgie surtout pour les formes compliquées ou à prédominance gliale. ■

Conflits d'intérêts : aucun

### Remerciements :

#### Organisateurs :

Docteur I. Akinin - Golfe-Juan & Docteur L. Melki - Cannes

#### Orateurs :

Professeur B. Bodaghi - Paris, Professeur L. Kodjikian - Lyon, Professeur P. Gastaud - Nice  
Professeur G. Soubrane - Paris, Docteur I. Akinin - Golfe-Juan, Docteur S. Baillif - Nice,  
Docteur A. Cedah - Toulon, Docteur C. Fardeau - Paris, Docteur C. Français - Paris, Docteur A. Freton - Nice, Docteur V. Krivosic - Paris,  
Docteur M. Maugot - Lyon, Docteur L. Melki - Cannes, Docteur C. Morel - Marseille, Docteur B. Morin - Marseille, Docteur G. Quentel - Paris, Docteur L. Rami - Cannes, Docteur O. Savy

# Retour de l'ARVO : Avastin®/Lucentis® : match nul

ISABELLE AKNIN - Ophtalmologiste, Golfe Juan

## La CATT study

Nous nous rappelons que cette étude avait surpris l'année dernière, en montrant à 1 an l'équivalence du Ranibizumab (Lucentis®) et du Bevacizumab (Avastin®) en termes d'efficacité. Cette année, les résultats ont été présentés après 2 ans de suivi.

Les critères d'inclusion de CATT étaient larges : présence d'une DMLA néovasculaire, dont les néovaisseaux ne sont pas obligatoirement rétro-fovéolaires, dès lors que le centre est atteint (par les néovaisseaux, par l'œdème, un décollement de l'épithélium pigmentaire, du sang....), sans limite dans la taille des lésions. Les anastomoses ont été incluses dans l'étude, ce qui différencie cette étude des autres.

L'acuité visuelle initiale étant entre 0,6/10° et 8/10° (20/320 à 20/25). Les OCT ont été interprétés dans des centres de lecture.

Les patients ont été randomisés en 4 groupes la première année :

- Traitement mensuel par Ranibizumab
  - Traitement mensuel par Bevacizumab
  - Traitement à la demande (PRN) par Ranibizumab
  - Traitement en PRN par Bevacizumab
- Pour se rapprocher des conditions de l'exercice réel, les patients traités en injection mensuelle systématique la première année ont été re-randomisés en 2 groupes : la moitié des patients est passée à un rythme d'injection en PRN, l'autre moitié a poursuivi le rythme d'injections mensuelles.

Pour cette deuxième année d'étude, les patients traités en PRN la première année ont continué à être suivis selon

ce schéma thérapeutique. Les injections en PRN étant poursuivies mensuellement :

- Jusqu'à « l'assèchement » de la lésion : pas d'hémorragie ou diffusion, pas d'augmentation de taille de la lésion à l'angiographie. À noter qu'il n'y avait pas de seuil d'épaisseur à l'OCT comme dans les autres études (pas de palier de 50 ou 100µ pour décider un retraitement).
- Et jusqu'à la stabilisation de l'acuité visuelle : retraitement tant que l'acuité visuelle diminue, sauf s'il y a des signes de fibrose.

Le résultat visuel final dépend en fait de la proportion des yeux qui cicatrisent au prix d'une fibrose (donc une acuité visuelle moins bonne) et des yeux dont l'œdème disparaît sans atteinte des couches externes de la rétine (avec amélioration de l'acuité visuelle).

## > Résultats de l'étude CATT à 2 ans L'acuité visuelle :

- La molécule : Equivalence d'efficacité, en termes d'acuité visuelle à 2 ans entre Ranibizumab et Bevacizumab.
- Le rythme : Moins de gain en PRN qu'en rythme continu, mais efficacité stabilisée à 2 ans, et pas de différence significative (moins 2,4 lettres, ce qui n'est pas significatif).

Les contraintes : un gain de 10 injections en PRN (14 injections en moyenne sur 2 ans versus 24). Un peu plus d'injections avec Bevacizumab (1,5 injection de plus en moyenne sur 2 ans dans le groupe Bevacizumab PRN)

## L'aspect en angiographie et OCT :

- Plus de diffusion et croissance des lésions néovasculaires dans le groupe PRN.
- Moins de diffusion dans le groupe Ranibizumab en mensuel, mais plus d'atrophie géographique dans ce groupe. (Figure 1)

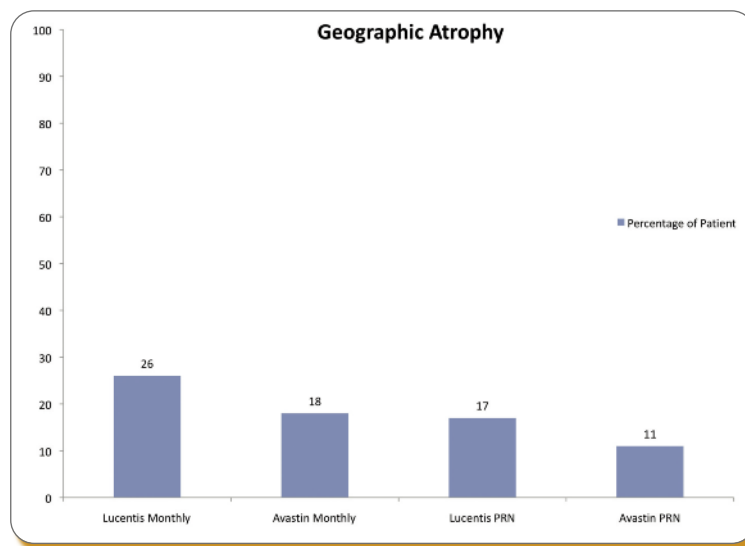


Figure 1



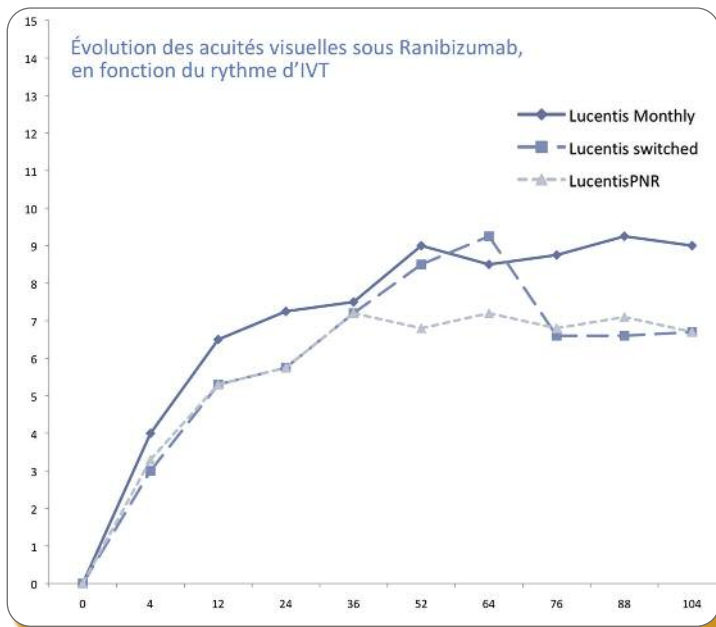


Figure 2

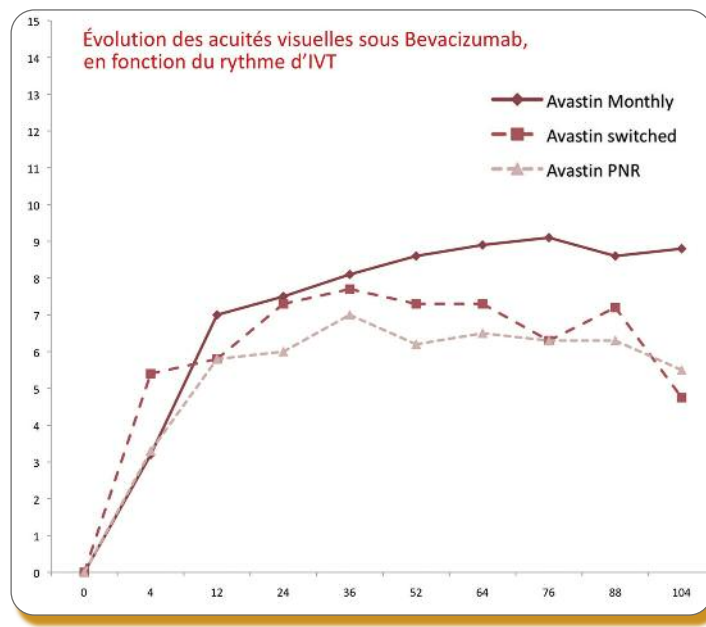


Figure 3

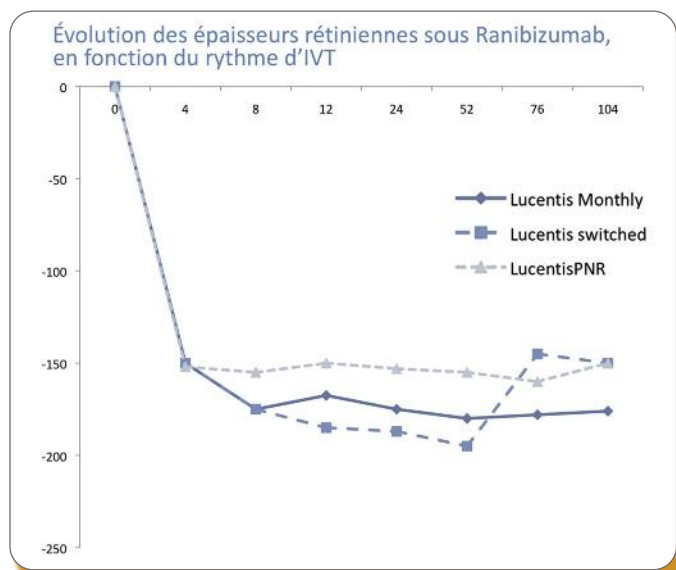


Figure 4

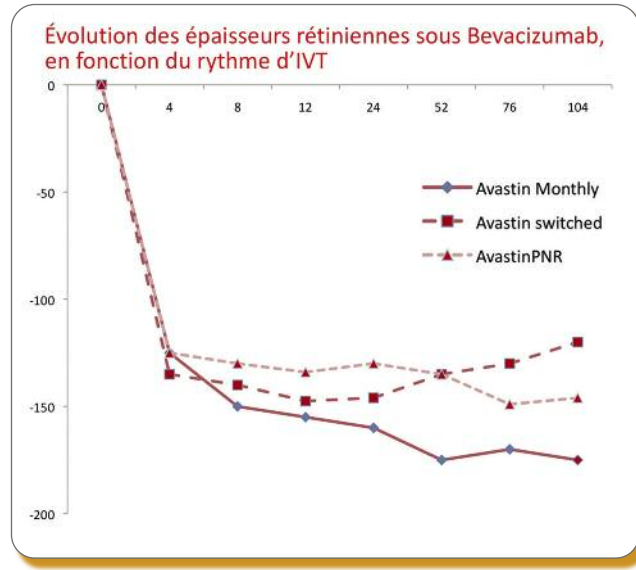


Figure 5

Plus intéressant : le passage d'un rythme d'injections mensuelles à un rythme PRN des injections ramène les résultats de ce sous-groupe au niveau du groupe traité en PRN depuis le début : les résultats en traitement mensuels ne sont sauvegardés qu'au prix d'un rythme mensuel permanent. (Figures 2 à 4)

#### La tolérance :

- Pas de différence de tolérance cardiovasculaire entre les groupes à 2 ans.
- Un peu plus d'effets secondaires (tous

effets secondaires confondus) dans le groupe Bevacizumab, sans que le lien entre ces derniers et la molécule n'ait été formellement affirmé.

#### > CATT et facteurs de bons pronostics à l'inclusion

- Une lésion initiale petite et récente
- Les patients moins âgés
- Les néovaisseaux occultes
- La présence d'anastomose chorio-rétinienne

- Une tension oculaire initiale entre 10 et 20

La présence d'atrophie est de mauvais pronostic.

Les auteurs n'ont pas étudié les différences de réponse aux deux molécules en fonction de ces critères à l'inclusion. Ils devraient s'y attacher pour l'ARVO 2013.

**> CATT et œil adelphe**

Les auteurs ont cherché l'incidence de l'émergence d'une DMLA néovasculaire de l'œil adelphe.

A 1 an, il y a eu une atteinte de l'œil adelphe dans 29 yeux des 365 traités par Ranibizumab, et 26 des 362 patients traités par Bevacizumab. Après prise en compte des facteurs de risque de DMLA, le risque relatif d'atteinte bilatérale sous Bevacizumab est à 0,8 (diminution du risque de 20%). Cette différence n'est pas cependant significative, compte tenu du faible nombre de la cohorte.

**> CATT et génétique**

Une recherche du génotype de 834 des patients a été faite. Les auteurs ont recherché les gènes les plus à risque de DMLA : CFH, ARMS2, HTRA1 et C3. L'ARMS2 est le plus souvent associé avec une évolution atrophique. Mais ils n'ont pas trouvé de relation statistiquement significative entre le type génétique et la réponse au traitement par anti-VEGF.

**> CATT en 4 points**

- A 2 ans, il n'y a pas de différences d'efficacité entre le Ranibizumab et le Bevacizumab pour ce qui concerne l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire en OCT.
- L'arrêt du rythme mensuel ramène le gain d'acuité visuelle et l'aspect en imagerie au niveau du groupe traité en PRN depuis le début.
- Sous Bevacizumab, il y aurait moins d'atteinte de l'œil adelphe
- Les facteurs génétiques de risque de DMLA n'influencent pas l'efficacité du traitement

a été menée en double insu, et contrairement à l'étude CATT, l'insu a été conservé jusqu'à la fin : Les patients de l'étude CATT recevaient un avis sur le prix de leur traitement, il était donc facile de savoir pour eux quelle était la molécule utilisée : 47% des patients Ranibizumab et 25% des patients Bevacizumab savaient quel était leur traitement à l'issu de la première année de l'étude CATT. Les ophtalmologistes n'ont pas eu accès à ces informations (simple insu respecté).

Comme dans l'étude CATT, l'évolution de l'acuité visuelle est superposable dans les deux groupes : à 1 an, il y a un bénéfice de 2 lettres en faveur du Ranibizumab, ce qui n'est pas significatif. De même, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative retrouvée entre les groupes à traitement continu et discontinu.

Les questionnaires de qualité de vie n'ont pas trouvé de différence entre les groupes.

Les examens angiographiques et OCT montrent une amélioration anatomique dans les groupes traités mensuellement, mais pas de différence entre les deux molécules.

Plus intéressant, le taux de VEGF circulant a été mesuré. Il est plus bas dans les groupes traités par Bevacizumab, et dans les groupes traités tous les mois. Malgré cette baisse du VEGF, la tolérance est bonne. Il est possible que l'effet d'une baisse du VEGF circulant ne soit visible qu'à long terme. Quoiqu'il en soit, il n'y a pas eu de conséquence constatée à 1 an dans ces groupes Bevacizumab, et traitement mensuel

Il est surprenant que la survenue d'accidents cardiovasculaires (dans moins de 2% des cas, accident cardiaque ou ischémique confondus) ait été légèrement supérieure dans le groupe Ranibizumab comparé au groupe Bevacizumab ( $p=0,03$ ), alors que le VEGF circulant est moins altéré dans ce groupe. Par contre, il n'y a pas eu de différence de tolérance entre le groupe traité mensuellement et le groupe traité

en discontinu.

Pas de différence de mortalité non plus entre les quatre groupes (Ranibizumab, Bevacizumab, continu et discontinu).

**> IVAN en 3 point**

- Pas de différence entre les groupes pour
  - L'acuité visuelle.
  - L'épaisseur fovéolaire à l'OCT
  - La diffusion à l'angiographie
  - La taille des membranes néovasculaires
- Le taux de VEGF circulant baisse plus avec le Bevacizumab, et en cas de traitement mensuel
- Les accidents artério-thrombo-emboliques et les accidents cardiaques ont été rares, mais plus fréquents avec le Ranibizumab.

Une méta-analyse a repris les résultats de CATT et IVAN :

Equivalence d'efficacité et de tolérance (en particulier cardiovasculaire) entre Ranibizumab et Bevacizumab. Equivalence d'efficacité des injections mensuelles et discontinues, même si le résultat est légèrement inférieur en discontinu, mais non statistiquement significatif.

## Conclusion

Ces études multicentriques, randomisées, à grande échelle (1107 patients la 2<sup>e</sup> année dans CATT ; 610 patients dans IVAN) montrent une équivalence entre les deux molécules.

Il semble que le bénéfice de l'injection mensuelle systématique se perde lorsque l'on repasse à un rythme d'injections plus léger. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## IVAN Study

Les résultats de l'étude IVAN ont été donnés à 1 an. Cette étude a comparé le Ranibizumab et le Bevacizumab. Elle

## Zoom/Dézoom Glaucome de l'écosystème de l'œil à celui de la planète

### Impact du glaucome sur chaque structure \*

#### ■ Glaucome et surface oculaire – Préserver la surface oculaire du glaucomateux

*Pr Ph. Denis*

Le film lacrymal est composé de trois phases : la phase lipidique, la phase aqueuse et la couche muqueuse. Les maladies oculaires de la surface ne se résument pas au syndrome évaporatif. Il existe d'autres types de pathologies touchant la surface oculaire qui concernent les glandes de meibomius, les paupières et toutes les réactions de nature allergique, toxique ou infectieuse. Les pathologies de la surface oculaire sont concernées par le glaucome : elles surviennent chez les personnes âgées du fait de la raréfaction de la sécrétion lacrymale après 65 ans. Les collyres peuvent induire ou majorer les symptômes de la maladie de la surface oculaire.

Du fait de cette coexistence des deux pathologies, il est essentiel de réaliser un examen complet de la surface oculaire dans l'évaluation clinique du patient glaucomateux.

Selon une étude du Pr Nordmann, les symptômes de la maladie de la surface oculaire sont nombreux chez les patients glaucomateux. En effet, deux tiers des

patients présentent au moins un effet secondaire (brûlure, larmoiement, vision trouble) et 20% du panel présentait quatre effets secondaires.

Les anomalies qualitatives de la vision retentissent sur la qualité de vie en diminuant l'ensemble des scores de la vision. Il est montré qu'une anomalie de la régularité du film lacrymal est responsable d'une baisse de l'acuité visuelle ou d'un trouble de la sensibilité au contraste. La qualité de vie est d'autant plus altérée que le glaucome est avancé.

Lorsqu'on traite un patient, il faut traiter le glaucome mais aussi la personne et sa qualité de vie. La surface oculaire doit être respectée afin de préserver la vision. Il existe un rapport entre la tolérance, l'aspect pratique du traitement et l'observance thérapeutique qui va impacter la baisse de la PIO et donc la fonction visuelle.

#### ■ Angle – Le trabéculum en gonioscopie

*Dr Y. Lachkar*

Toujours désireux de vous accompagner dans votre démarche de formation pratique, les Laboratoires Alcon ont développé un simulateur interactif de gonioscopie.

Cette innovation permet de mieux appréhender cet examen essentiel dans la prise en charge du glaucome, au travers de la découverte de cas cliniques interactifs.

#### ■ Angle – Préserver le trabéculum

*Pr Ch. Baudouin*

Les traitements antiglaucomateux provoquent des maladies de la surface oculaire. Cette surface oculaire pathologique a souvent été négligée. Aujourd'hui, il ne faut plus choisir entre cécité et sécheresse, mais les combiner afin de préserver nos patients le plus longtemps possible. Au-delà de la surface, il faut aussi voir que si l'on administre des produits qui créent des inflammations chroniques et des modifications locales importantes, on peut s'interroger sur ce qui se passe plus profondément au niveau tissulaire et cellulaire.

Les conservateurs peuvent jouer un rôle sur le trabéculum. Est-ce une accumulation du produit ou l'induction d'une inflammation qui, à bas bruit, finit par retentir sur les tissus?

D'après des études conduites sur animaux, des chercheurs ont déterminé que le produit pénétrait et que l'on pouvait en retrouver près de l'angle iridocornéen. C'est un phénomène cumulatif. Rien n'indique que ce phénomène se produit chez tous les patients. Il est probable que les patients plus sensibles au niveau de la surface oculaire aient un taux de pénétration des produits chimiques plus important. Plus ils seront traités, et plus ils deviendront sensibles, plus ils présenteront des inflammations, et plus leur surface oculaire deviendra pathologique.

\* Symposium ALCON  
JRO Mars 2012 - Paris

## ■ Déficits débutants et moyens – Fibres visuelles

Pr JP. Nordmann

Une étude menée chez le singe a comparé les atteintes du champ visuel et l'altération des cellules ganglionnaires.

**Conclusion de l'étude :** il existe une relation entre la perte de champ visuel et l'atteinte anatomique qui n'est pas linéaire. En effet, on constate une augmentation de l'atteinte des cellules ganglionnaires pendant longtemps, sans atteinte notable du champ visuel, et c'est seulement ultérieurement que l'on remarque une atteinte à peu près symétrique entre les deux. De plus, en comparant un champ visuel en blanc avec l'atteinte des cellules ganglionnaires, ils ont constaté que pour qu'il y ait atteinte du champ visuel en blanc, il faut que 25 à 35% des fibres soient détruites. Dans les régions paracentrales, 50% des cellules doivent être détruites.

Quelle partie de structure faut-il examiner : le nerf optique, les fibres optiques ou la région maculaire ?

Avant, l'HRT permettait d'examiner le nerf optique et le GDx les fibres optiques. Désormais, grâce à l'OCT, nous avons la possibilité d'examiner les deux, ainsi que la région maculaire.

La région des cellules ganglionnaires autour du nerf optique est considérée comme l'endroit le plus susceptible de montrer une anomalie car les fibres sont en éventail.

Un œil peut avoir entre 700 000 et 1 400 000 cellules ganglionnaires, selon le sujet. La variabilité entre sujets est

donc trop importante : il peut y avoir une diminution des fibres sans pour autant sortir de la normalité. Cette méthode d'analyse est la plus reconnue, et deviendra de plus en plus précise au fur et à mesure que les techniques s'amélioreront.

L'analyse du nerf optique n'est pas la plus simple, car il peut y avoir discordance entre les résultats cliniques et les résultats fournis par l'appareil. Cependant, cette analyse reste capitale pour voir une excavation, l'existence d'hémorragie, les zones alpha et bêta, ou l'existence d'encoches.

L'analyse de la région maculaire peut être intéressante dans les formes avancées comme dans les formes modérées.

## ■ Déficits débutants et moyens – Champ visuel

Pr JF. Rouland

Préserver le champ visuel c'est faire le diagnostic précocement.

Les moyens mis à notre disposition sont intéressants (champ visuel blanc/blanc, bleu/jaune, par doublement de fréquence,...).

Dans un premier temps, il faut faire un champ visuel blanc/blanc. Si ce dernier est normal, il ne faut pas hésiter à aller plus loin en faisant d'autres tests comme le champ visuel bleu/jaune et matrix, qui peuvent permettre de diagnostiquer précocement et ainsi préserver la fonction visuelle des patients.

Préserver le champ visuel c'est aller plus loin que l'examen classique pour préserver la qualité de vision de son patient.

## ■ Déficits moyens à avancés – Acuité visuelle

Dr E. Sellem

Chez les patients glaucomateux, le champ visuel est rétréci et on constate une altération de la sensibilité aux contrastes. Le VFI (Visual Field Index) permet de pondérer la perte du champ visuel. Il correspond au pourcentage de champ visuel restant et nous donne une idée sur l'atteinte fonctionnelle du patient.

## ■ Déficits moyens à avancés – Cartographie maculaire

Pr JP. Renard

L'analyse des cellules ganglionnaires est primordiale, particulièrement au niveau maculaire, car elles représentent 50% de l'épaisseur de la rétine et 30% des cellules ganglionnaires maculaires. Ce complexe peut être analysé par différents appareils, qui ne mesurent pas tout à fait la même chose. Lorsque le patient est atteint d'un glaucome avancé, le nombre de cellules est faible, c'est pourquoi il est mieux d'évaluer ce complexe en amont.

Limites: Dans le glaucome modéré, il faut se méfier du code coloré du seuil de significativité maximale, et faire très attention lorsque l'on exprime les résultats. Dans le glaucome évolué, il faut confronter nos résultats avec les données cliniques. ■

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



### mark'ennovy sur le toit du monde !

Jesús Morales vient de réaliser son rêve, il a atteint le plus haut sommet du monde, le mont Everest à 8 848m avec le drapeau de mark'ennovy.

#### Pour plus d'informations :

<http://jesusclimber.blogspot.com.es/>  
[www.mark'ennovy.com](http://www.mark'ennovy.com)

D'après un communiqué de presse de mark'ennovy



# Allergie oculaire : aspects pratiques\*

RAPPORTEUR : GUILLAUME VANDERMEER

Service d'Ophtalmologie du Pr Pisella, CHU Bretonneau, Tours

L'allergie oculaire est une cause très fréquente de consultation en ophtalmologie et sa prévalence est en augmentation croissante depuis 20 ans. Une bonne connaissance des différentes formes cliniques permet de gérer au mieux ces diverses pathologies. L'interrogatoire et l'examen clinique rigoureux du praticien doivent mener à un diagnostic précis et ciblé qui constitue le préalable indispensable à la prise en charge adaptée à chaque forme d'allergie. Lors de la réunion des JRO 2012, trois experts de l'allergie se réunissaient pour faire le point en pratique sur l'allergie oculaire.

## ■ Conjonctivite allergique perannuelle : comment éviter les pièges diagnostiques ?

Pr F. Chiambaretta

Les conjonctivites allergiques aiguës ou saisonnières posent rarement des problèmes dans le diagnostic et la prise en charge. À l'inverse, les formes perannuelles peuvent être plus difficiles à diagnostiquer compte tenu du tableau clinique parfois frustrant : prurit modéré ou absent, sensations d'œil sec, impression de corps étranger, difficulté à l'ouverture des paupières, photophobie. Un interrogatoire rigoureux basé sur l'histoire clinique et l'évolution des symptômes, associé à un examen ophtalmologique complet (analyse de la stabilité du film lacrymal, test à la fluorescéine, et mesure de la sécrétion lacrymale par un test de Schirmer)

doivent permettre d'éviter ces pièges diagnostiques.

Nombreux sont les patients traités, à tort, pour une seule sécheresse oculaire mais souffrant en réalité d'une véritable conjonctivite allergique perannuelle. En effet, le contact prolongé avec un allergène entraîne une stimulation répétée du système immunitaire local à l'origine de la phase tardive de la réaction allergique provoquant la libération de multiples médiateurs de l'inflammation dont les cytokines. Ces dernières sont toxiques pour la surface oculaire et entraînent une instabilité du film lacrymal à l'origine d'une sécheresse oculaire secondaire. Le patient entre alors dans un véritable cercle vicieux avec une diminution de la quantité de larmes s'accompagnant d'une augmentation de la concentration en allergène moins dilué par le flux lacrymal. Cette augmentation de la concentration en allergène favorise l'entretien et la chronicisation de la réaction allergique. Tout syndrome sec doit donc faire l'objet d'un interrogatoire et d'un examen attentif dans le but de rechercher une allergie chronique associée.

La rosacée oculaire est également un diagnostic trompeur probablement mésestimé pouvant, à tort, être pris pour une conjonctivite allergique perannuelle. L'atteinte oculaire est présente dans 50% des rosacées cutanées. Elle peut se manifester par une atteinte palpébrale (chalazions récidivants, blépharite mixte avec télangiectasies du bord libre), une atteinte conjonctivale (hyperhémie, kératoconjonctivite phlycténulaire) et une atteinte cornéenne (infiltrat et neovaisseaux cornéens). La rosacée se caractérise par un dysfonctionnement meibomien primitif responsable d'un déficit lipidique quanti-

tatif et qualitatif. Les conséquences du déficit lipidique sur le film lacrymal sont un syndrome sec par hyper évaporation à l'origine d'une inflammation de la surface oculaire. La prise en charge thérapeutique est à adapter en fonction de la sévérité de l'atteinte mais repose en premier lieu sur les soins de paupières et les substituts lacrymaux. En cas d'atteinte plus sévère, un traitement antibiotique local ou général à visée anti-inflammatoire peut être proposé. Les corticoïdes locaux sont à éviter ou à proposer seulement en cure courte au cours des périodes très inflammatoires.

## ■ Les pathologies oculaires allergiques de l'enfant

Dr B. Mortemousque

L'allergie oculaire chez l'enfant est une pathologie fréquente et constitue par sa prévalence un véritable problème de santé publique (prévalence > 20% chez les moins de 15 ans aux USA). Elle se manifeste par différentes formes cliniques qui s'étendent de la simple conjonctivite allergique saisonnière aux formes plus graves de kérato-conjonctivite vernale avec mise en jeu du pronostic visuel. Ces allergies oculaires de l'enfant sont des réactions allergiques IgE médiées (réaction de type 1 pour les conjonctivites allergiques aiguës, saisonnières ou perannuelles), à l'exception de la kératoconjonctivite vernale (réaction mixte immédiate de type 1 et retardée de type 4).

> La conjonctivite allergique aiguë ou saisonnière est la forme la plus fréquente d'allergie oculaire. Elle est souvent associée à une rhinite intermittente. Le diagnostic

\* Symposium Satellite Bausch+Lomb

est facile devant une conjonctivite prurigineuse bilatérale après exposition à l'allergène et d'évolution saisonnière. La conjonctivite allergique perannuelle moins fréquente est souvent plus difficile à diagnostiquer compte tenu de la symptomatologie plus modérée voir non spécifique entre les poussées (prurit modéré ou absent, œil sec, discrète conjonctivite papillaire). Les symptômes de cette conjonctivite perannuelle sont observés tout au long de l'année avec des poussées en fonction de l'exposition allergénique pouvant fausser le diagnostic en la faisant passer pour une forme saisonnière simple.

Le bilan allergologique trouve alors tout son intérêt dans le diagnostic en cas de polysensibilisations qui peuvent entraîner des manifestations perannuelles de conjonctivite saisonnière ou même en cas d'exposition chronique à un allergène.

Le traitement de ces formes IgE médiées repose avant tout sur l'identification et l'éviction de l'allergène. Les lavages oculaires permettent une dilution de l'allergène et des médiateurs de l'inflammation. Les antihistaminiques et stabilisateurs de membrane locaux sont indiqués dans les formes légères. En cas d'atteinte plus sévères, les antihistaminiques par voie générale et corticoïdes locaux en cure courte peuvent être prescrits. La corticothérapie par voie générale et immunothérapie spécifique sont à réserver aux formes sévères résistantes au traitement local.

➤ Les kératoconjonctivites vernoales sont rares mais souvent invalidantes. Elles touchent plutôt les garçons entre 5 et 15 ans et évoluent par poussées inflammatoires entraînant une photophobie et des sécrétions importantes. L'examen met en évidence des papilles conjonctivales géantes et/ou une inflammation limbique parfois associées à une kératite. Le bilan allergologique n'est positif que dans 50% des cas. Le traitement est lourd et associe antiallergiques locaux et souvent corticoïdes. Les récents essais de traitement par ciclosporine semblent avoir changé le pronostic de cette maladie.

Enfin, la rosacée est un diagnostic différentiel trompeur dont la prévalence chez

l'enfant est sous-estimée. Elle entraîne une blépharo-conjonctivite mal identifiée avec des chalazions récidivants, une kératoconjonctivite phlycténulaire souvent unilatérale pouvant entraîner des infiltrats et néovaisseaux cornéens. L'atteinte dermatologique associée est variée. Le traitement repose avant tout sur les soins de paupières, les larmes artificielles et une antibiothérapie locale ou générale.

## ■ Allergie oculaire : stratégie thérapeutique

Pr P.J. Pisella

L'allergie correspond à une symptomatologie immunitaire spécifique et inappropriée vis-à-vis d'une substance exogène : un allergène. Dans le cas de l'allergie oculaire, les mécanismes physiopathologiques sont complexes et la clinique est parfois peu spécifique. Les acteurs principaux de l'allergie au niveau oculaire sont la surface oculaire formée par la conjonctive et la cornée mais également le film lacrymal.

La stratégie thérapeutique a pour objectif premier de diminuer la concentration en allergène et en médiateurs de l'inflammation responsables de la souffrance tissulaire. L'instillation répétée de sérum physiologique permet de laver les culs-de-sac conjonctivaux et ainsi de diminuer la quantité d'allergène.

Par ailleurs, l'utilisation de larmes artificielles permet de renforcer le film lacrymal, altéré par les phénomènes allergiques, et favorise ainsi le rôle de bouclier de la surface oculaire en limitant le contact entre l'allergène et les cellules inflammatoires.

Le deuxième objectif thérapeutique est de lutter contre la libération de médiateurs chimiques qui constitue le point de départ de la réaction inflammatoire. Lors de la rencontre avec un allergène, la réponse immunitaire impliquée dans la réaction allergique entraîne une dégranulation mastocytaire libérant des médiateurs pré-formés dont l'histamine (responsable de la phase aiguë de l'allergie) mais également des médiateurs pro-inflammatoires (prostaglandines,

leucotriènes). Les antihistaminiques et anti-dégranulants mastocytaires constituent donc un traitement de choix dans l'allergie oculaire. Les antihistaminiques bloquent les récepteurs H1 au niveau de la surface conjonctivale. Leur délai d'action est très court et sont plus efficace par voie locale que par voie générale. Ils agissent directement sur les signes fonctionnels de la phase aiguë de l'allergie (rougeur, prurit, chémosis) en bloquant l'action de l'histamine. Les anti-dégranulants mastocytaires agissent plus en amont et diminuent la production de médiateurs pro-inflammatoires en stabilisant la membrane cellulaire du mastocyte. Ils ont un délai d'action plus long (24h-48h), leurs effets sont brefs et incomplets et leur efficacité préventive.

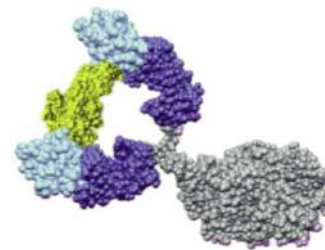
Par ailleurs, que ce soit pour les substituts lacrymaux ou pour les antiallergiques locaux, l'utilisation de produits non conservés est à privilégier. Les antidégranulants existent depuis longtemps sous forme non conservée et bénéficient d'une bonne tolérance globale. Les antihistaminiques sans conservateurs sont récemment arrivés dans l'arsenal thérapeutique, ils étaient jusqu'alors préconisés sur des périodes plus courtes en raison de la présence de conservateurs. En effet les conservateurs altèrent la qualité du film lacrymal et favorisent l'entretien de l'inflammation locale par leur toxicité conjonctivale directe. L'absence de conservateur autorise la prise en charge prolongée des conjonctivites allergiques par les antihistaminiques sans craindre l'aggravation de l'irritation locale.

L'éviction de l'allergène, les lavages oculaires associés aux substituts lacrymaux et antihistaminiques locaux constituent la première étape thérapeutique d'une conjonctivite allergique bénigne (saisonnière ou perannuelle). En cas de récurrence ou manifestations chroniques, les antidégranulants mastocytaires locaux et antihistaminiques oraux peuvent être associés au traitement de base. Les corticoïdes locaux sont à réserver en cas de symptomatologie invalidante et seulement en cure courte. ■

Conflits d'intérêts : aucun



## Bayer HealthCare s'engage pleinement en ophtalmologie



VEGF Trap-Eye (aflibercept) contre la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age de forme humide

### L'aflibercept (VEGF Trap-Eye), une molécule en cours de développement pour une pathologie en croissance

Bayer HealthCare Pharmaceuticals possède une expertise dans le développement et la mise à disposition de nombreux traitements de spécialités médicales comme l'hémophilie, la neurologie, le cancer... En s'engageant en ophtalmologie, Bayer HealthCare Pharmaceuticals confirme sa volonté de développer son domaine d'expertise dans les pathologies chroniques liées à l'âge, en particulier en ophtalmologie dans la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) de forme humide.

### La DMLA de forme humide : un risque important de cécité

Bayer HealthCare a co-développé avec l'Américain **Regeneron** un nouvel anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), le **VEGF Trap-Eye ou aflibercept** dans le traitement de la forme humide de la DMLA. Cette pathologie touche actuellement plus d'un million de personnes en France dont 10% seraient atteintes par la forme humide. La DMLA humide est la première cause de cécité chez les personnes de plus de 50 ans

Cette molécule a d'ores et déjà reçu une AMM sur le territoire nord-américain de la part de la FDA ainsi qu'en Australie. Une demande d'AMM auprès de l'EMA a été soumise pour l'Europe.

VEGF Trap-Eye (aflibercept) est **une protéine de fusion recombinante entièrement humaine** qui agit comme récepteur soluble du VEGF, conçue pour bloquer la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins dans l'œil et réduire l'œdème rétinien en bloquant toutes les formes du VEGF-A et une molécule associée, le facteur de croissance placentaire (PlGF).

- Le VEGF Trap-Eye est formé de 2 bras, fusionnés avec une portion d'un anticorps. Chaque « bras » est composé de 2 domaines de liaison du VEGF provenant de 2 récepteurs du VEGF. Il peut ainsi "piéger" le VEGF en le liant entre ses 2 "bras"
- Le VEGF Trap-Eye est un inhibiteur spécifique hautement puissant du VEGF-A et du PlGF, dont il a été démontré dans les modèles précliniques qu'il liait ces facteurs de croissance avec une plus grande affinité que leurs récepteurs naturels. Il est plus petit qu'un anticorps et pénètre dans toutes les couches de la rétine
- VEGF Trap-Eye est spécialement conçu pour administration par injection intravitréenne.

### Le programme clinique VIEW

Deux études montrent que l'aflibercept pourrait représenter une évolution dans la prise en charge des patients atteints de DMLA de forme humide.

### Maintien de l'acuité visuelle des patients atteints de DMLA de forme humide

Les résultats de 2 études de phase III à 2 ans dans cette indication confirment, au-delà du profil de tolérance comparable à celui du traitement de référence actuel, le ranibizumab, que le VEGF Trap-Eye à 2mg maintient l'acuité visuelle chez une proportion équivalente de patients, tout en offrant potentiellement une réduction du nombre de visites de contrôle chez l'ophtalmologiste.

Cette étude randomisée en double aveugle a été réalisée auprès de 1240 patients atteints de DMLA de forme humide en Europe, en Asie-Pacifique, au Japon et en Amérique Latine. Des résultats similaires avaient déjà été observés à un an dans 2 études de Phase III, conduite par Regeneron et Bayer auprès respectivement de 1217 patients aux Etats-Unis et au Canada et 1240 patients dans le reste du monde.

Le poids de la maladie pourrait être potentiellement réduit pour les patients atteints de DMLA de forme humide, leur entourage et les professionnels de santé

L'aflibercept, en maintenant l'acuité visuelle à long terme et en contribuant à faciliter la prise en charge et le parcours des patients, pourrait donc entraîner une amélioration de la qualité de vie des patients. Cette même molécule a par ailleurs montré des résultats positifs au cours d'une étude de Phase III dans l'occlusion veineuse rétinienne et en phase II dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique.

### « Unis pour la Vue », pour améliorer la prise en charge des patients

Au-delà du développement de traitements destinés à maintenir et améliorer l'acuité visuelle des patients, Bayer engage une réflexion avec les professionnels de l'ophtalmologie pour accompagner au mieux les patients et leurs proches dans leur parcours de soins et tenter d'alléger le poids que représente cette pathologie dans leur vie quotidienne.

Ces réflexions ont conduit à la formation d'un groupe de travail pluridisciplinaire baptisé « **Unis pour la Vue** » dont le lancement est imminent. « Unis pour la Vue » réunira ophtalmologistes, MG, épidémiologistes, orthoptistes et bien d'autres professionnels de la vue autour de rétinologues experts dans la prise en charge de la DMLA. Son objectif : faire en sorte que des professionnels experts dans leurs domaine d'activité, œuvrant tous autour des patients atteints de DMLA, collaborent plus étroitement pour trouver des solutions innovantes afin d'améliorer le parcours et le confort de vie d'une population de patients en croissance constante.

*D'après une conférence de presse de Bayer HealthCare*





## Conférence internationale sur la DMLA

### DMLA sèche et exsudative : actualités diagnostiques et thérapeutiques, perspectives d'avenir

**Par le Professeur Daniel F. MARTIN**  
Chef du service universitaire de l'hôpital de Cleveland, Ohio, USA  
**Investigateur principal de l'étude CATT**  
(avastin versus lucentis dans la DMLA exsudative)  
publiée dans le New England Journal of Medicine

Cette conférence, organisée par  
**le Professeur Laurent KODJIKIAN**  
aura lieu au **CHU de la Croix-Rousse**

**Le Vendredi 21 septembre 2012**

**A partir de 20 heures**

**Amphithéâtres Vaÿsse / Christôt**

Inscription gratuite et obligatoire avant le 12 septembre 2012  
à l'adresse suivante :  
[laurent.kodjikian@chu-lyon.fr](mailto:laurent.kodjikian@chu-lyon.fr)

## CONGRES IMAGERIE EN OPHTALMOLOGIE : DE LA THEORIE A LA PRATIQUE le vendredi 28 septembre 2012

au Centre de Congrès CAP 15 - Paris 15ème  
Métro : Bir Hakeim

### • Cours Théoriques :

Angiographie - OCT - IVT - Echographie -  
Papille/Fibres Optiques - Champs Visuels - Segment antérieur -  
Lasers/Glaucome - Biométrie/Calcul d'Implant - Aberrométrie - Topographie  
Cornéenne - Imagerie de la cornée - Radiologie - Electrophysiologie

• Organisation des cabinets - Ateliers pratiques : OCT - Echo  
• 1 journée pour les orthoptistes

Contact :  
Inscriptions : [www.vuexplorer.fr](http://www.vuexplorer.fr)  
Isabelle Marsilio - VuExplorer Institute  
4, rue des Grandes Terres - 92500 Rueil-Malmaison  
Tél : 01 40 26 30 30 - Fax : 01 40 26 13 26 - Email : [contact@vuexplorer.fr](mailto:contact@vuexplorer.fr)

## INSTITUT DU GLAUCOME FONDATION HOPITAL SAINT JOSEPH - PARIS

### Actualités Glaucomes 2012 6 octobre 2012

Yves Lachkar et toute l'équipe de l'Institut du Glaucome  
vous convient à une journée de mise à jour sur les Glaucomes

#### Pré programme :

Comment les études multicentriques ont changé notre pratique,  
Où et comment faire une iridotomie : les pièges à éviter,  
La gonioscopie avec indentation : je n'y arrive toujours pas ?  
OCT et analyse du complexe cellulaire ganglionnaire,  
Glaucomes et IVT, Comment s'y retrouver avec tous les traitements médicaux ?  
Mise au point sur les génériques,  
La trabéculoplastie au laser SLT : quel bilan à 10 ans ?  
Que penser des nouvelles techniques chirurgicales ? : I stent ultrasons ..

**lieu : Hôpital Saint Joseph**  
185 rue Raymond Losserand 75014 Paris (Bâtiment Notre Dame de Bon Secours)

Renseignements et inscription : Lydia Boriel  
Tél : 01-44-12-34-20 - Fax : 01-44-12-32-85 - E mail : [oph@hpsj.fr](mailto:oph@hpsj.fr)

Frais d'inscription : (incluant déjeuner et pauses cafés) : 160 euros  
Chef de Clinique : 60 euros - Interne : 30 euros

## D.I.U. de surface 2013

Pierre Jean Pisella - Béatrice Cochener - Christophe Baudouin

- Session de janvier - 10 - 11 et 12 Janvier 2013  
- Session de mars - 14 - 15 et 16 Mars 2013

Les cours auront tous lieu aux

**CHNO des Quinze-Vingts**  
28 Rue de Charenton - PARIS 12<sup>ème</sup>

Renseignements et inscriptions : faculté de Brest  
Sylvie Talbourdet - secrétariat du Pr Béatrice Cochener  
[sylvie.talbourdet@chu-brest.fr](mailto:sylvie.talbourdet@chu-brest.fr)  
tel 02 98 22 38 66 - fax 02 98 22 30 86



**Diplôme Universitaire Œil et Médecine Interne**  
**Université Pierre et Marie Curie**  
**Année 2012-2013**  
**Responsables : B. Bodaghi, P. LeHoang,**  
**S. Herson, JC Piette**  
**4 modules de 2 jours, le jeudi et le vendredi**  
**Examen en Juin 2013**  
**Inscriptions :**  
**Mme Sylvie Robin ([sylvie.robin@psl.aphp.fr](mailto:sylvie.robin@psl.aphp.fr))**