

# RéfleXions

## Ophthalmologiques

**126**

Tome 14  
juin  
2009

- ◆ **Surface oculaire**  
Verres scléaux perméables  
à l'oxygène et pathologies de surface  
oculaire
- ◆ **Technique et pratique**  
Utilisation de la levobupivacaïne  
à 0.5% en ophtalmologie
- ◆ **Congrès**  
Points forts du 4<sup>ème</sup> Congrès  
sur le Corneal Cross Linking

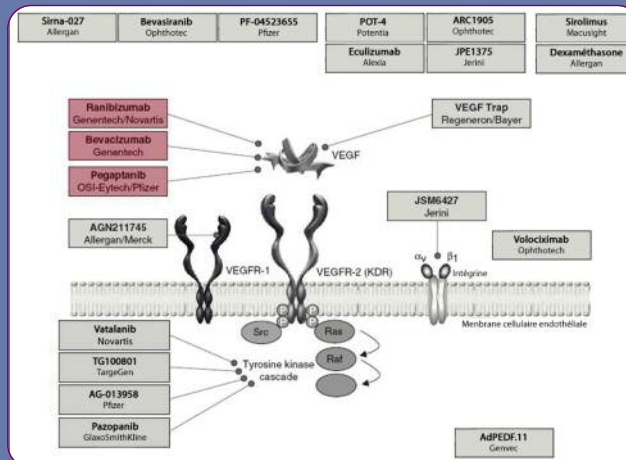
◆ **10<sup>ème</sup> Congrès  
des JRO**  
**11-12-13 Mars 2010**  
Cité des sciences  
Paris - La Villette  
Inscrivez-vous en ligne :  
[www.jbhsante.com](http://www.jbhsante.com)

ISSN : 1274-5243

**4**  
Crédits  
**FMC**  
par an

### Dossier

## Actualités en DMLA



**Coordination scientifique :**  
Monika Voigt et Eric Souied

## Actualités en DMLA

**L**a prise en charge de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age a considérablement

Évolué depuis une dizaine d'années. Ce sont essentiellement les formes exsudatives qui ont bénéficié des progrès thérapeutiques qu'ont représentés la photothérapie dynamique d'abord et surtout maintenant les anti-VEGF par voie intra-vitréenne. Nicolas Leveziel a réalisé une mise au point sur les différents anti-VEGF actuellement disponibles et Vincent Parier détaille les traitements qui seront peut-être à notre disposition dans le futur. Le suivi des patients est effectivement devenu plus lourd depuis l'avènement des anti-VEGF que ce soit en pratique hospitalière (Valérie Le Tien) ou libérale (Wilfried Roquet). Vous verrez qu'il diffère sensiblement chez nos voisins européens (Dinu Stanescu-Segall et Martina Kralinger).

Enfin, la prévention de la DMLA reste une thématique fondamentale car les traitements actuellement disponibles ne font dans la majorité des cas que stabiliser la maladie ou retarder la baisse d'acuité visuelle, malheureusement le plus souvent inévitable à terme. Cette prévention passe par un dépistage des formes précoces (drusen, altérations de l'épithélium pigmentaires) pouvant nécessiter la mise en place d'un traitement préventif. L'information de nos patients doit être la plus large possible : sur les recommandations hygiéno-diététiques, concernant la surveillance du deuxième œil, et de façon générale pour lutter contre la méconnaissance du grand public de cette maladie qui demeure la première cause de cécité légale en France après 55 ans. En cela, des associations de patients telles que l'Association DMLA jouent un rôle primordial (Eric Souied, Monika Voigt). C'est pourquoi également les journées d'information et de dépistage organisées cette année du 29 juin au 3 juillet 2009 sont extrêmement importantes pour diffuser notre message de prévention et d'information.

Nous souhaitons que ce dossier consacré à la DMLA vous apporte un certain nombre de réponses aux questions que vous pouvez vous poser dans votre pratique quotidienne.

Bonne lecture.

# Bulletin d'abonnement

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

## RéfleXions Ophtalmologiques

▶ Dédectible de vos frais professionnels

4  
Crédits  
**FMC**  
par an

Créditez votre FMC :  
**Abonnez-vous**

<b>Médecin</b>	<input type="checkbox"/> 1 an : 50 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 80 €
<b>Institution</b>	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 120 €
<b>Interne/Étudiant</b> (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 30 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 55 €
<b>Étranger</b> (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 63 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 100 €

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Email : .....

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

Nº: | | | | | | | | | | | | | | | |

Cryptogramme : | | | |

Date d'expiration : | | | |

Signature :

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. KOROBNIK	G. SACHS
G. CHAINE	D. LEBUISSON	J. SAHEL
J. COLIN	J.F. LE GARGASSON	J.J. SARAGOUSSI
Ch. CORBE	P. LE HOANG	G. SOUBRANE
G. COSCAS	Y. LACHKAR	M. WEISER
Ph. DENIS	P. MASSIN	

## COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Surface oculaire : Serge DOAN
Cornée : Benoît BRIAT, Marc MURAINÉ, David TOUBOUL
Cataracte : Pascal ROZOT, Patrice VO TAN, Hervé ROBIN
Glaucome : Alain BRON, Nadine HAMELIN
Uvéites : Bahram BODAGHI
Rétine médicale : Eric SOUÏED
Rétine chirurgicale : Frank BECQUET, Laurent KODJIKIAN, Sarah SCHEER
Chirurgie réfractive : Olivier PRISANT
Infectiologie : Isabelle COCHEREAU, Tristan BOURCIER
Neuro-ophtalmologie : Dan MILÉA
Paupière et orbite : Eric LONGUEVILLE, Jean-Marie PIATON
Contactologie : Dominique PLAISANT-PROUST
Strabisme/ophtalmologie pédiatrie : Emmanuel BUI QUOC
Ophtalmologie oncologie : Laurent KODJIKIAN

Directeurs de la rédaction :  
Bahram BODAGHI et Pierre-Yves SANTIAGO  
Rédacteur en chef : Olivier PRISANT  
Conseiller Spécial de la Rédaction : Alain GAUDRIC

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris  
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59  
E-mail : la@jbhsante.fr  
Site : <http://www.jbhsante.fr>  
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI  
Secrétariat Général de rédaction : Yaëlle ELBAZ  
Maquette : Clémence KINDERF  
Service commercial : Nathalie BOREL  
Assistante Commerciale : Marie Ange MONCUY  
Abonnements : Louise ASCOLI  
Assistante : Tabatha TROGNON

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1274-5243  
Commission paritaire : 0112 T 81079  
Dépôt légal : 2<sup>ème</sup> trim. 2009

# SOMMAIRE

299 Editio : Actualités en DMLA ————— Eric Souïed

## DOSSIER

### ACTUALITÉS EN DMLA

- 305 Anti-VEGF : où en sommes-nous ? ————— Nicolas Leveziel
- 308 Traitement et suivi de la DMLA :  
point de vue du médecin hospitalier ————— Valérie Le Tien
- 310 Traitement et suivi de la DMLA :  
point de vue du médecin libéral ————— Wilfried Roquet
- 313 La DMLA en Europe ————— Monika Voigt
- 316 Les traitements futurs de la DMLA exsudative ————— Vincent Parier
- 323 L'Association DMLA : un réseau national d'information  
pour médecin et patient ————— Eric Souïed, Monika Voigt

### CONGRÈS

- 324 Points forts du 4<sup>ème</sup> Congrès sur le Corneal Cross Linking  
Journée du 6 décembre 2008, Dresden, Allemagne ————— David Touboul

### SURFACE OCULAIRE

- 329 Verres scléaux perméables à l'oxygène  
et pathologies de surface oculaire ————— Agnès Delcampe

### TECHNIQUE ET PRATIQUE

- 332 Utilisation de la levobupivacaine à 0.5% en ophtalmologie :  
comparaison de quatre techniques  
de péribulbaire ————— D.Gobeaux, E.Brunelle, C.Weiss, JM.Devis

### SYMPOSIUM

- 335 Glaucome & surface oculaire : combattre la progression ————— Esther Blumen Ohana

### SYMPOSIUM SFO

- 340 Confort visuel en chirurgie de la cataracte ————— Olivier Prisant

### SYMPOSIUM SFO

- 342 Glaucome : facteurs de risque et décisions thérapeutiques ————— Alexandre Denoyer

### 345 PHOTOS DU MOIS

————— Jérôme Allali, Jennyfer Zerbib, Damien Gatinel

### CONGRÈS SOP

- 347 Réunion Plénière des Sociétés d'Ophtalmologie de France  
Samedi 21 Novembre 2009

- 1<sup>ER</sup> CONGRÈS ROI LYON  
348 29 et 30 janvier 2010

### 344, 346 AGENDA, RENCONTRES... 299 ABONNEMENT

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

# Anti-VEGF : où en sommes-nous ?

NICOLAS LEVEZIEL

*Chef de Clinique Service d'Ophtalmologie Madame le Professeur Soubrane,  
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil*



## Introduction

Le traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGF a profondément modifié notre prise en charge au quotidien de la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Les rendez-vous de suivi, maintenant mensuels tout du moins au début de la prise en charge, sont devenus plus fréquents qu'à l'ère de la photothérapie dynamique, mais également parfois limités à une acuité visuelle, à une tomographie en cohérence optique, et à un fond d'œil lorsqu'il s'agit d'une simple surveillance entre 2 injections. La fréquence des injections a également accru considérablement la lourdeur de la prise en charge pendant la phase d'induction. Mais si les modalités du traitement et de sa surveillance sont devenues plus astreignantes, le pronostic visuel semble néanmoins nettement amélioré, rendant ainsi légitime une certaine lourdeur thérapeutique pour les soignants et les malades.



## Les anti-VEGF disponibles

Trois anti-VEGF sont actuellement utilisés dans la forme exsudative de la maladie, à savoir le ranibizumab, le bevacizumab, et le pegaptanib.

### ■ Ranibizumab (Lucentis®, laboratoire Genentech et Laboratoire Novartis)

Le ranibizumab est un fragment d'immunoglobuline G1 Kappa monoclonal humanisé produit par *Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant, ce qui devrait justifier un prix bien inférieur aux tarifs actuellement pratiqués. Cette molécule se fixe et inhibe toutes les isoformes du VEGF A. Sa demi-vie moyenne d'élimination dans le vitré est estimée à environ 9 jours.

Deux études prospectives multicentriques en double insu ont permis d'établir l'efficacité du ranibizumab dans la forme exsudative de la DMLA.

L'étude **MARINA** (Minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab In the treatment of Neovascular

AMD) a inclus 716 patients présentant des néovaisseaux de type occultes ou occultes prédominants, traités mensuellement et répartis dans 3 bras différents (0.5 mg, 0.3 mg ou injection simulée). Dès la première semaine après la première injection, la différence entre les groupes traités et le groupe placebo était significative ( $p=0.003$  pour le groupe à 0.5 mg). La proportion de patients ayant une acuité visuelle supérieure ou égale à 20/40 est passée de 15% à 42.1% dans le groupe 0.5 mg entre de l'inclusion à 24 mois. Un gain de 15 lignes ou plus d'acuité visuelle a été rapporté dans 33.3% dans le groupe traité avec une dose de 0.5mg de ranibizumab à 24 mois (versus 3.8% dans le groupe placebo) avec un taux de participation de 85.9% ( $n=615$ ) en fin d'étude<sup>(1)</sup>. Les effets indésirables généraux, accidents thromboemboliques et hypertension artérielle, étaient par ailleurs similaires dans les 2 groupes.

Dans l'étude **ANCHOR** (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration), 423 patients présentant principalement des néovaisseaux de type classiques prédominants (dans plus de 95% des cas, avec environ 3% des patients inclus dans l'étude ayant des néovaisseaux de type occultes ou occultes prédominants) ont été répartis en 3 groupes de traitement: Un bras injection de ranibizumab à la dose de 0.5 mg associé à une PDT simulée, un bras injection de ranibizumab à la dose de 0.3 mg associé à une PDT simulée, et un bras injection simulée associé à une PDT. A 24 mois, aucune baisse visuelle supérieure à 30 lettres ETDRS n'a été observée dans le groupe ranibizumab 0.5 mg, alors qu'elle apparaît dans 1.4% des cas dans le groupe ranibizumab 0.3 mg et 16.1% dans le groupe PDT. Alors que l'acuité visuelle initiale est similaire, l'acuité visuelle mesurée à 24 mois est inférieure ou égale à 20/200 respectivement dans 20%, 22.9% et 60.8% dans les groupes ranibizumab 0.5 mg, ranibizumab 0.3 mg, et PDT. Un gain supérieur ou égal à 30 lettres ETDRS entre la mesure initiale et la mesure à 24 mois est respectivement rapporté dans 14.4%, 8.6% et 2.1% dans les groupes ranibizumab 0.5 mg, ranibizumab 0.3 mg, et PDT<sup>(2)</sup>.

L'essai clinique **FOCUS** (RhuFab V2 Ocular treatment Combining the Use of visudyne to evaluate Safety) a inclus 162

patients présentant principalement des néovaisseaux de type classiques prédominants (et environ un tiers de néovaisseaux de type occultes ou occultes prédominants) traités par ranibizumab et PDT (n=106) ou par PDT seule (n=56)<sup>(3)</sup>. 51.8% et 45.3% des patients respectivement inclus dans le groupe PDT seule et dans le groupe PDT+ranibizumab avaient déjà bénéficié d'au moins une séance de photothérapie dynamique à la visudyne. A J0 une PDT a été réalisée pour l'ensemble des patients, suivie d'une injection de ranibizumab ou d'une injection simulée à J7 puis mensuelle. Un nouveau traitement par PDT pouvait être réalisé en cas d'augmentation ou de récurrence de la diffusion mesurée en angiographie à la fluoresceïne. 92.9% des patients inclus dans le groupe PDT seule ont eu au moins une deuxième PDT, contre 28.6% des patients inclus dans le groupe PDT+ranibizumab. Il apparaissait dès le troisième mois une différence significative entre les deux groupes en terme d'acuité visuelle. A 24 mois, une perte de moins de 15 lettres ETDRS était observée dans 75% des cas dans le groupe PDT seule et dans 87.6% des cas dans le groupe PDT+ranibizumab. Un gain de 15 lettres ou plus a été rapporté dans 7.1% des cas dans le groupe PDT seule et dans 24.8% des cas dans le groupe PDT+ranibizumab. Une perte moyenne de 7.8 lettres est rapportée dans le groupe PDT seule, tandis qu'un gain moyen de 4.6 lettres est rapporté dans le groupe PDT+ranibizumab.

L'étude **Pronto** (Prospective OCT Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with intraOcular Ranibizumab) a cherché à évaluer l'efficacité d'un traitement par ranibizumab dont la fréquence d'administration est espacée par rapport aux protocoles d'injections mensuelles. 40 patients ont été inclus dans cette étude dont les critères principaux d'évaluation étaient la variation d'épaisseur rétinienne et d'acuité visuelle entre le premier examen et l'examen à 24 mois. Le protocole thérapeutique incluait une série de 3 injections systématiques suivies ensuite d'un traitement se basant sur des critères cliniques (Baisse visuelle de 5 lettres au moins, nouvelle hémorragie maculaire, apparition de néovaisseaux de type classique en angiographie à la fluoresceïne) et OCT (augmentation de l'épaisseur maculaire d'au moins 100 µm ou persistance de fluide à 1 mois après le dernier traitement). La seconde année, un amendement a également inclus comme critère de retraitement la présence en OCT de liquide sous-rétinien ou intra-rétinien, ainsi que l'augmentation d'un décollement de l'épithélium pigmentaire. L'acuité visuelle moyenne à l'inclusion était de 56.2 lettres (environ 20/80) et de 67 lettres à 24 mois (environ 20/50), avec une épaisseur maculaire centrale moyenne de 393.9 µm à l'inclusion et de 179.3 µm à 24 mois (diminution moyenne de 211.7 µm). Avec un nombre moyen d'injections de 9.9 (±5.3), ces résultats sont finalement comparables à ceux des études MARINA et ANCHOR, à la nuance près que l'acuité visuelle moyenne initiale est supérieure dans cette dernière étude. Un suivi rapproché

associant des photographies du fond d'oeil et OCT mensuels, ainsi que des angiographies à la fluoresceïne effectuées à l'inclusion, puis à 1 mois, 2 mois, 3 mois, puis tous les 3 mois, ont également permis de réaliser précocement un retraitement en cas de reprise évolutive.

Les principaux résultats de ces études sont représentés dans le **tableau** ci-dessous.

ETUDE	BRAS	n	AV initiale	Critère primaire	Critères secondaires	
MARINA	IVT 0.5	238	53.7±12.8	BAV<15 lettres	gain≥15 lettres	AV≥20/40
	IVT 0.3	240	53.1±12.9	90%	33.3%	42.1%
	Placebo	238	53.6±14.1	92%	26.1%	34.5%
ANCHOR				52.9%	3.8%	5.9%
	0.5+PDT simulée	140	47.1±13.1	BAV<15 lettres	gain≥15 lettres	Variation AV
	0.3+PDT simulée	140	47±13.1	89.9%	41%	+10.7
FOCUS	IVT simulée+PDT	143	45.5±13	90%	34.3%	+8.1
				65.7%	6.3%	-9.8
PrONTO	IVT+PDT	106	45.1±13.8	BAV<15 lettres	gain≥15 lettres	Variation AV
	PDT	56	48.5±14.1	87.6%	24.8%	+4.6 lettres
				75%	7.1%	-7.8 lettres
	IVT	40	56.2	Variation AV		
				+11.1 lettres		

**Tableau 1 :** Principales études multicentriques randomisées ayant permis d'évaluer l'efficacité du ranibizumab dans la DMLA exsudative.

## ■ Bevacizumab (Avastin®, Laboratoire Genentech et Laboratoire Roche)

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé synthétisé par des cellules ovariennes de hamster chinois en culture par la technologie de l'ADN recombinant. Comme le ranibizumab, le bevacizumab dérive du même anticorps d'origine murine et se fixe à toutes les isoformes du VEGF. Si son utilisation dans le cadre de l'ophtalmologie demeure actuellement hors AMM, de nombreuses études semblent souligner l'efficacité et l'innocuité de cette molécule dans la DMLA exsudative<sup>(4-7)</sup>. En raison d'un mécanisme d'action similaire au ranibizumab, et de son coût bien inférieur environ (1950 \$ pour le ranibizumab et 30 \$ pour le bevacizumab), il est en effet utilisé dans le monde entier dans cette indication.

Par ailleurs les effets systémiques indésirables du bevacizumab semblent comparables à ceux du ranibizumab<sup>(6-8)</sup>. Il est également possible que pour les doses de ranibizumab et de bevacizumab habituellement utilisées, l'effet du bevacizumab sur la composante exsudative soit légèrement plus long que celui du ranibizumab<sup>(9,10)</sup>.

Malgré la richesse bibliographique disponible sur le sujet (plus de 390 articles référencés ou en faisant référence avant Mars 2008 sur Medline, Embase et la Cochrane database) la variation des critères d'inclusion et l'absence d'insu dans la grande majorité de ces études conduisent à relativiser les résultats positifs affichés. Néanmoins, il semble en tout cas certains que le bevacizumab est plus efficace que la photothérapie dynamique à la visudyne. Un essai clinique non randomisé



unicentrique a comparé le bevacizumab (44 yeux) au ranibizumab (53 yeux). Malgré des résultats similaires, il n'est pas possible de conclure du fait d'un suivi trop court dans cette étude<sup>(11)</sup>. Un autre protocole est actuellement en cours, comparant le bevacizumab à la PDT, au pegaptanib et à l'injection simulée<sup>(12)</sup>. Pour clarifier cette situation pénible, de nombreux pays ont mis en place des essais cliniques randomisés multicentriques en double insu visant à comparer le bevacizumab au ranibizumab dans la DMLA exsudative. Un essai est ainsi actuellement en cours en Angleterre ainsi qu'aux Etats-Unis, tandis qu'un essai multicentrique en double insu financé par un PHRC 2008 et par la CNAMTS va également bientôt débiter en France (groupe GEFAL : Groupe d'Evaluation Français Avastin® versus Lucentis® sous la direction du Pr L. Kodjikian).

### ■ Pegaptanib (Macugen®, Laboratoire Pfizer)

Il s'agit d'un aptamère se fixant aux isoformes du VEGF de 165 kD ou plus. Il s'agit du premier anti-VEGF ayant obtenu l'agrément de la FDA pour son utilisation dans la DMLA exsudative. Cette molécule a montré dans un essai clinique de phase III une stabilisation de l'acuité visuelle par rapport à l'injection simulée (70 % de patients présentaient une perte de moins de 15 lettres ETDRS dans le bras traité par rapport

à 55% de perte de moins de 15 lettres ETDRS dans le groupe injection simulée). Néanmoins, seulement 6% des patients présentaient une amélioration visuelle de 15 lettres ou plus à 1 an<sup>(13)</sup>.

## Conclusions

Les anti-VEGF ont apporté une révolution dans la prise en charge de la forme exsudative de la DMLA. C'est en effet le premier traitement à avoir permis dans certains cas d'améliorer l'acuité visuelle de l'œil traité, ou le plus souvent de stabiliser la perte visuelle. Néanmoins, la prise en charge au quotidien des patients traités pose le problème de la fréquence du suivi. Dans un monde idéal, il serait utile de revoir mensuellement ces patients, pour traiter dès la moindre récurrence...

Dans un avenir assez proche, l'utilisation combinée d'autres thérapeutiques, par exemple les VEGF-trap et les SiRNA, pourra peut-être permettre de diminuer la fréquence des injections et la surveillance de nos patients. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.
2. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116:57-65.
3. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A; FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:862-74.
4. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:383-390.
5. Alverve PV, Steén B, Seregard S, Kvanta A. A prospective study on intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration of different durations. *Acta Ophthalmol Scand* (sous presse).
6. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the Internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1344-1349.
7. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:81-87.
8. Ladas ID, Karagiannis DA, Rouvas AA, Kotsolis AI, Liotsou A, Vergados I. Safety of repeat intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: our experience after 2,000 injections. *Retina*. 2009;29:313-8.
9. Shah AR, Del Priore LV. Duration of Action of Intravitreal Ranibizumab and Bevacizumab in Exudative AMD Eyes Based on Macular Volume Measurements. *Br J Ophthalmol*. 2009 (sous presse).
10. Sund NJ, Lai MM, Capone A Jr et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin™) vs ranibizumab (Lucentis™) as first-line monotherapy for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48: E-Abstract 1813.
11. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardillo JA, Melo LA, Jr, Scott IU. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:4569-4578.
12. Patel PJ, Bunce C, Tufail A; the ABC Trial Investigators. A randomised, double-masked phase III/IV study of the efficacy and safety of Avastin(R) (Bevacizumab) intravitreal injections compared to standard therapy in subjects with choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration: clinical trial design. *Trials*. 2008;9:56.
13. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351:2805-2816.

# Traitement et suivi de la DMLA : point de vue du médecin hospitalier

VALÉRIE LE TIEN

*Chef de Clinique Service d'Ophtalmologie Madame le Professeur Soubrane,  
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil*

## ■ Quels médicaments utilisez-vous dans le traitement de la DMLA exsudative et pourquoi ?

Le traitement dépend essentiellement de la localisation de la membrane néovasculaire par rapport à la fovéa. En présence d'une membrane extrafovéolaire, la photocoagulation au laser thermique est réalisée en première intention. Dans le cas d'une lésion juxta ou rétrofovéolaire, les anti-angiogéniques par voie intra-vitréenne, tels que le ranibizumab, sont désormais le traitement de première intention, seuls ou en association avec d'autres traitements tels que la photothérapie dynamique à la vertéporfine (PDT).

## ■ Quelle est la place de la photocoagulation au laser thermique et de la photothérapie dynamique dans le traitement de la DMLA exsudative ?

En monothérapie, la photocoagulation au laser thermique conserve en 2009 un certain nombre d'indications. Elle demeure le traitement de choix des membranes extrafovéolaires. Elle est dans ce cas réalisée en première intention, et doit être suivie d'une surveillance angiographique et tomographique précoce et rapprochée au début. Mais la photocoagulation au laser est également indiquée devant une récurrence sur le versant extrafovéolaire d'une membrane rétrofovéolaire déjà traitée par anti-angiogéniques. Enfin, une photocoagulation périfovéolaire peut être une alternative thérapeutique aux anti-angiogéniques ou à la PDT en présence d'une lésion néovasculaire centrale ancienne et/ou dépassée avec baisse d'acuité visuelle majeure.

La place de la PDT par rapport aux anti-angiogéniques dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires de la DMLA n'est plus aussi consensuelle depuis la mise en place des anti-angiogéniques. Il faut rappeler que la PDT n'a plus l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans la prise

en charge des néovaisseaux occultes. Si actuellement elle n'est plus utilisée en première intention pour les néovaisseaux rétrofovéolaires, son intérêt dans les traitements combinés, en association aux traitements anti-angiogéniques, est fortement suggéré. Elle pourrait en effet permettre de diminuer la fréquence des injections. Ceci est actuellement à l'étude ...

## ■ Quel est votre schéma de prise en charge dans la DMLA exsudative ?

Tout d'abord, une imagerie rétinienne initiale doit être réalisée afin de déterminer de façon précise de quelle type de lésion il s'agit afin de poser les indications thérapeutiques.

Une lésion extrafovéolaire est traitée par photocoagulation au laser thermique suivie d'un contrôle précoce à 15 jours. Une lésion rétrofovéolaire est traitée par injection mensuelle d'antiangiogéniques systématiquement associée à une consultation de contrôle 3 à 4 semaines après. Cette consultation de contrôle nous permet d'apprécier la réponse au traitement et de décider ou non de la poursuite du traitement. En cas d'arrêt du traitement devant une lésion stable et cicatricielle, la surveillance reste mensuelle initialement, puis plus espacée. Il est fondamental de poursuivre cette surveillance au moins la première année, car les récurrences sont assez fréquentes.

## ■ Quel type d'imagerie rétinienne utilisez-vous et dans quelles indications ?

Les angiographies à la fluorescéine et au vert d'indocyanine permettent de caractériser précisément les néovaisseaux. Couplées à l'OCT, elles sont indispensables au bilan lésionnel initial. Au cours du suivi, l'OCT permet d'apprécier rapidement et de façon non invasive l'activité des néovaisseaux. Mais il faut s'assurer que les coupes passent effectivement par

l'ensemble de la lésion. La réalisation de clichés monochromatiques peut faciliter son interprétation et une angiographie à la fluorescéine doit être réalisée au moindre doute.

### ■ Comment organiser la prévention de la DMLA ?

La prévention est l'objectif majeur.

- Pour les patients ayant un œil atteint, la surveillance du deuxième œil est primordiale. Ils doivent connaître les symptômes cardinaux que sont, outre la baisse d'acuité visuelle, les métamorphopsies et le scotome central, et qui doivent les faire consulter en urgence.
- Dans le cadre de la prévention secondaire, la prescription de compléments alimentaires à doses antioxydantes, de pigments caroténoïdes et/ou d'acides gras de la famille des oméga 3 est justifiée si le patient présente une Maculopathie Liée à l'Age (MLA) bilatérale ou une DMLA évoluée unilatérale.
- Des recommandations simples visant à lutter contre certains facteurs de risques peuvent agir en prévention primaire: arrêt du tabagisme, lutte contre l'obésité et la sédentarité, consommation régulière de poissons et de légumes.
- L'Association DMLA favorise le regroupement et l'information des patients atteints de DMLA.

### ■ Quel est votre suivi pour les patients atteints d'une DMLA atrophique ?

La prise en charge des patients atteints d'une DMLA atrophique reste difficile car il n'existe pas actuellement de thérapeutiques curatives efficaces. Néanmoins, la situation évolue et des traitements sont en cours d'étude (notamment la réophrèse). En l'absence de complication néovasculaire, un suivi régulier semestriel ou annuel est indiqué. L'imagerie rétinienne reste indispensable. Il faut en particulier souligner l'intérêt des clichés en autofluorescence pour le suivi évolutif de cette forme lentement progressive de DMLA. Enfin, en présence d'une atteinte évoluée et bilatérale, il ne faut pas négliger l'apport d'une rééducation orthoptique basse vision. Les équipements optiques basse vision (loupes grossissantes, systèmes d'éclairages ...) peuvent aussi apporter un confort supplémentaire et ainsi améliorer de façon significative la qualité de vie de ces patients. ■

Conflits d'intérêts : aucun



# Traitement et suivi de la DMLA : point de vue du médecin libéral

WILFRIED ROQUET

Centre Ophtalmologique Blatin  
Clinique des Chandiois, Clermont Ferrand

## ■ Quels médicaments utilisez-vous dans le traitement de la DMLA exsudative et pourquoi ?

Depuis deux ans, la majorité de nos patients bénéficient d'un traitement par anti-angiogénique. Dans la majorité des cas, on utilise le Lucentis®. Les deux autres molécules sont moins utilisées, le Macugen® moins efficace est réservé aux patients présentant des antécédents d'accident thrombo-embolique et d'insuffisance rénale avec dialyse, l'Avastin® sans AMM difficile à utiliser dans le privé devant d'autres molécules ayant elles l'AMM.

## ■ Quelle est la place de la photocoagulation au laser thermique et de la photothérapie dynamique dans le traitement de la DMLA exsudative ?

Actuellement, le traitement par le Lucentis® en monothérapie ou dans certain cas en association à la Visudyne® donne d'excellents résultats, 90 % de stabilisation et 25 % à 40 % d'amélioration après 2 ans d'études. Nous attendons les premiers résultats préliminaires de l'étude Mont-Blanc sur les traitements combinés courant juin 2009.

## ■ Quel est votre schéma de prise en charge dans la DMLA exsudative ?

Récemment, une étude réalisée en cabinet privée par le Dr Salomon Yves Cohen a montré des résultats décevants par rapport aux études sponsorisées dans les résultats sur l'amélioration de l'acuité visuelle. Cette différence pourrait être liée à une surveillance moins régulière. En effet, dans les premières études et récemment dans l'étude PrONTOn, la surveillance était réalisée tous les mois.

## ■ Quel type d'imagerie rétinienne utilisez-vous et dans quelles indications ?

Nous sommes donc devant un nouveau traitement très efficace avec des patients satisfaits observant une amélioration de leur qualité de vie quotidienne. Le challenge aujourd'hui est de surveiller nos patients le mieux et le plus régulièrement possible, tous les mois la première année puis tous les 2 mois la deuxième année. Ce contrôle nécessite l'EDTRS, l'examen bio microscopique du fond d'œil, une rétinographie couleur et l'OCT. L'angiographie doit être également réalisée en cas de doute et tous les 3 à 4 mois.

## ■ Comment organiser la prévention de la DMLA ?

Nous devons donc prévenir les patients dès le début de la prise en charge, en leur expliquant la gravité de leur maladie et les contraintes liées au traitement. Les patients sont d'autant plus compréhensifs lorsque leur deuxième œil est atteint. Dans l'avenir, nous espérons que les traitements combinés entre anti-angiogéniques et d'autres molécules permettront une meilleure stabilisation dans le temps.

Pour l'instant, motivons nos patients à se faire surveiller régulièrement ... ■

Conflits d'intérêts : aucun

# La DMLA en Europe

INTERVIEW RÉALISÉE PAR LE DOCTEUR MONIKA VOIGT,  
ASSISTANT SPÉCIALISTE, SERVICE D'OPHTALMOLOGIE DE MADAME LE PROFESSEUR SOUBRANE,  
CENTRE HOSPITALIER INTERCOMMUNAL DE CRÉTEIL

DE  
MADAME LE PROFESSEUR MARTINA KRALINGER,  
UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR AUGENHEILKUNDE UND OPTOMETRIE, INNSBRUCK, AUTRICHE

ET DE  
MONSIEUR LE DOCTEUR DINU STANESCU-SEGALL,  
WESTERN EYE HOSPITAL ET CHARING CROSS HOSPITAL IMPERIAL COLLEGE, LONDRES, ANGLETERRE  
LE CENTRE NÉO, LILLE FRANCE

## ■ Quels médicaments utilisez-vous dans le traitement de la DMLA exsudative et pourquoi ?

**Dr. Stanescu- Segall :** En Angleterre, les médicaments utilisés dans le système du NHS (National Health Service) doivent avoir reçu l'approbation du NICE (National Institute of Clinical Excellence). Depuis Août 2008, le Lucentis® est considéré comme le traitement de choix pour la DMLA exsudative. Les études ANCHOR, MARINA ont démontré le bénéfice du traitement par Lucentis® dans les cas de membrane néovasculaire rétro-fovéolaire.

**Prof. Kralinger :** Comme partout en Europe et au monde le traitement par Anti-VEGF est devenu le traitement standard de la DMLA exsudative. A la différence de la France le médicament le plus fréquemment utilisé dans la clinique est l'Avastin® en Autriche, même si l'utilisation est hors AMM pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Le problème qui est sous jacent est économique avec un budget hospitalier annuel fixe devant prendre en charge le surcoût induit par les nouveaux médicaments. Vu la différence de coût entre Lucentis® et Avastin®, l'injection d'Avastin® est le traitement de première intention pour la DMLA dans notre service. En globalité cette situation est similaire pour les autres établissements dans mon pays. Dans les cabinets privés et dans les cliniques la décision dépend du médecin, mais la plupart de temps l'Avastin® est utilisé comme traitement de la DMLA exsudative pour ces mêmes raisons budgétaires. Dans le contexte d'une contre-indication, par exemple chez un patient avec un infarctus de myocarde ou un accident vasculaire cérébral récent on utilise le Macugen®.

## ■ Quelle est la place de la photocoagulation au laser thermique et de la photothérapie dynamique dans le traitement de la DMLA exsudative ?

**Dr. Stanescu- Segall :** La photocoagulation au laser est réservée aux membranes néovasculaires extra-fovéolaires. L'étude MPS (Macula Photocoagulation Study) a démontré un bénéfice du traitement par laser par rapport à l'absence de traitement pour les lésions néovasculaires situées à plus de 200 microns de la fovea. A ce jour la PDT n'est plus recommandée par NICE et n'est qu'utilisée que très rarement en combinaison avec le Lucentis® dans les RAP.

**Prof. Kralinger :** Le traitement par Visudyne® est devenu un traitement de deuxième choix. Il est utilisé chez des patients qui ne sont pas répondeurs au traitement par Anti-VEGF ou qui présentent une contre-indication absolue pour la thérapie par Anti-VEGF. La photocoagulation au laser est devenue un traitement de deuxième intention, suite aux nombreuses récurrences et aux scotomes para-centraux après PDT.

## ■ Quel est votre schéma de prise en charge dans la DMLA exsudative ?

**Dr. Stanescu- Segall :** Les critères ont été établis par NICE en collaboration avec le Royal College of Ophthalmologists. Tout patient, considéré comme susceptible de présenter une DMLA exsudative doit être pris en charge et traité en deux semaines. En Angleterre, les patients sont vus en premier par leur généraliste spécialisé en ophtalmologie (habilité à faire un fond d'œil et pouvoir détecter des anomalies de la macula

ou du nerf optique) ou par un optométriste. Ils réfèrent alors le patient dans un centre spécialisé dans le traitement de la DMLA. Chaque nouveau patient aura une acuité visuelle (réalisée par une infirmière sans autoréfractomètre), un fond d'œil, un OCT et une angiographie à la fluorescéine. L'indication ou non du traitement par Lucentis® dépend du respect des critères de recommandation du NICE.

> Présence d'une membrane néovasculaire rétrochoroïdienne active.

> Chez les patients présentant des néovaisseaux occultes sans preuve de progression, une période d'observation sans traitement peut être envisagée.

La progression est définie par au moins un des critères suivants :

- La présence d'une nouvelle membrane néovasculaire qui n'était pas présente ou apparente précédemment.
- Nouvelle hémorragie ou liquide sous-rétinien.
- Une perte d'AV en rapport avec une MNV.
- Une augmentation de la taille de la MNV entre chaque consultation

> L'acuité visuelle doit être > 6/96.

> Absence de lésion permanente fovéolaire avant le début du traitement. Les lésions permanentes sont définies par l'atrophie, la fibrose et une cicatrice disciforme.

> Les patients présentant des MNV n'ayant pas répondu au traitement par laser ou PDT peuvent bénéficier du traitement par Lucentis®.

Les patients reçoivent une injection intravitréenne de Lucentis® tous les mois les 3 premiers mois. A chaque visite, une acuité visuelle, un fond d'œil et un OCT sont réalisés.

A partir du 3ème mois, les patients sont revus tous les mois et reçoivent une nouvelle injection intravitréenne de Lucentis® en fonction des critères suivants :

- Il persiste une lésion active.
- La lésion continue de répondre au traitement.
- Il n'y a pas de contre-indication au traitement.

L'activité de la lésion est définie par la présence de sang, de liquide sous-rétinien ou intra-rétinien au fond d'œil et/ou à l'OCT, l'augmentation d'une MNV à l'angiographie et/ou la détérioration de la fonction visuelle (acuité visuelle, métamorphopsie, scotome).

Une particularité anglaise est que le NHS a fait signer un accord à Novartis qu'au bout de 14 injections, le coût du Lucentis® serait à la charge de Novartis à conditions que les critères de traitement et de re-traitement aient bien été respectés.

**Prof. Kralinger :** Pour la première visite en consultation de DMLA les critères ont été établis suivant le schéma des études ANCHOR et MARINA avec des examens d'acuité visuelle, un fond d'œil, un OCT et une angiographie à la fluorescéine. Nos patients sont aussitôt programmés d'emblée pour 3 traitements par injection d'Avastin® ou Lucentis®, sans contrôle par imagerie ou examen ophtalmologique. C'est uniquement après la troisième injection que le patient a un examen par OCT, une acuité visuelle et un fond d'œil. Les contrôles de suivi sans

traitement sont espacés de un mois pendant une période de 4 mois, puis en cas de stabilisation les contrôles sont espacés tous les 2-3 mois. Dans la situation de continuation du traitement par injection de l'Avastin® on suit le schéma de l'étude PRONTO, avec une injection à la demande après une visite mensuelle, dépendent des résultats obtenus par l'imagerie et examen d'acuité visuelle jusqu'au moment de stabilisation des lésions néovasculaires.

## ■ Quel type d'imagerie rétinienne utilisez-vous et dans quelles indications ?

**Dr. Stanescu- Segall :** En Angleterre, l'angiographie à l'ICG n'est pratiquement pas utilisée et est réservée pour des centres comme le Moorfields Eye Hospital. L'utilisation de l'ICG n'est pas recommandée par NICE pour la prise en charge des patients atteints de DMLA. L'imagerie utilisée est l'OCT (time-domain ou spectral-domain en fonction des budgets des hôpitaux) et l'angiographie à la fluorescéine. Pour la DMLA exsudative, un OCT et une angiographie sont réalisés lors de la première consultation. Lors des consultations suivantes, un FO et un OCT sont systématiquement réalisés. Parfois, si l'ophtalmologiste le juge nécessaire une angiographie peut être réalisée en cours de traitement. Pour les DMLA atrophiques, les patients auront un FO et une autofluorescence. Pour les DMLA précoces, généralement seul un FO sera nécessaire. Parfois en cas de doute (nombreux drusen, DEP drusenoïdes) un OCT sera réalisé.

**Prof. Kralinger :** En Autriche l'imagerie rétinienne par l'OCT est devenue l'outil le plus important et le plus utilisé. Les examens obligatoires pour un diagnostic initial sont un OCT et une angiographie à la fluorescéine. L'angiographie à l'ICG n'est plus une imagerie de première intention dans notre service. Auparavant l'angiographie était utilisée pour la différenciation des lésions mixtes à l'ère de la Visudyne®. L'application de l'angiographie par ICG est maintenant très rare chez nous et uniquement dans les cas d'une exploration plus approfondie comme devant l'aspect des vastes hémorragies rétinienues. Lors des consultations de suivi pour la DMLA exsudative, un FO et un OCT sont systématiquement réalisés. En cas d'incertitude une angiographie peut-être jugée nécessaire par l'ophtalmologiste et réalisée au cours de la consultation.

## ■ Comment organiser la prévention de la DMLA ?

**Dr. Stanescu- Segall :** Depuis peu la chaîne nationale de la BBC organise des campagnes de prévention télévisuelles. D'après les sondages, seulement 5% de la tranche d'âge concernée par la DMLA connaît son existence. D'un point de vue pratique, à nouveau le NICE se base sur l'étude AREDS et préconise la prise de complément vitaminique chez les patients à risque. En l'occurrence, elle concerne tout patient ayant déjà un œil atteint par une DMLA exsudative ou sèche,

ou présentant des gros drusen avec ou sans pigment à un ou deux yeux. Par ailleurs, une grille d'Amsler est remise au patient afin de détecter l'apparition d'éventuelles métamorphopsies ou scotome. Le tabac est le seul facteur de risque reconnu. En outre, on conseille aux patients un régime riche en légumes verts et en poissons gras. En Angleterre, tous les compléments alimentaires contiennent du  $\beta$ -carotène et sont donc proscrits chez les patients fumeurs.

**Prof. Kralinger :** En Autriche il n'existe pas une campagne comme en France celle de l'Association « DMLA ». Néanmoins notre service organise tous les trois mois des mini symposia pour les médecins en libéral de notre région pour discuter les derniers résultats des études, discuter des cas cliniques et donner une formation continue dans les différents spécialisations de l'ophtalmologie.

Concernant les patients il existe une Association de Médecine « MINIMED » qui a pour but d'informer les patients de toutes les différentes maladies. Dans le cadre de cette organisation une fois par an un congrès est organisé au Tyrol, qui est exclusivement destiné aux patients. Malheureusement il n'existe pas à ce jour une association ou un congrès uniquement dédié à la DMLA.

Lors de la première visite dans la consultation DMLA il est de notre devoir d'ophtalmologiste de renseigner le patient des facteurs de risque comme le tabagisme et l'hypertension artérielle. Pour les patients atteints d'une maculopathie liée à l'âge nous recommandons une alimentation riche en vitamines et une activité sportive modérée. Une prise de photo couleur pour l'évaluation de l'évolutivité est recommandée. Dans le cas d'une MLA ou une atteinte d'un premier œil une auto surveillance avec un grille d'Amsler pour l'apparition d'éventuelles métamorphopsies ou d'un scotome est préconisée. A ce jour il n'y pas de consensus concernant le traitement préventif de la DMLA.

Pour la maculopathie liée à l'âge avec des drusen miliars on préconise la plupart du temps un simple régime riche en vitamine.

Dans le cadre des drusen séreux et/ou confluent les traitements variés dépendent de l'habitude du médecin. Certains ne prescrivent que des antioxydants plus du zinc, d'autres ajoutent des Oméga-3, et encore d'autres donnent en plus de la lutéine.

### ■ Quel est votre suivi pour les patients atteints d'une DMLA atrophique ?

**Dr. Stanescu- Segall :** Le suivi des patients atteints de DMLA atrophique se fait par FO et photographies par auto-fluorescence. Une visite par an est recommandée au patient, et celui-ci repart avec une grille d'Amsler et avec l'instruction de revenir au moindre changement sur la grille. Pour les patients ayant une acuité visuelle inférieure à 6/60 aux deux yeux, on enregistre le patient comme légalement aveugle. En outre, on réfère le patient dans un centre de basse vision afin de pouvoir améliorer sa qualité de vue. Enfin, pour tous les patients au stade avancé de la DMLA qu'elle soit sèche ou humide, on explique au patient la possibilité qu'il présente des hallucinations visuelles dans le cadre du syndrome de Charles-Bonnet.

**Prof. Kralinger :** Dans notre établissement et par ailleurs en Autriche le suivi des patients atteints de DMLA atrophique se fait par FO et photographies monochromatiques et si possible par auto-fluorescence. Une auto surveillance avec une grille d'Amsler pour l'apparition d'éventuelles métamorphopsies ou d'un scotome est recommandée. En général les patients sont suivis par leur ophtalmologue de ville tous les 4 mois. Malheureusement il n'existe pas à ce jour un traitement véritablement efficace en terme curative pour la DMLA atrophique. Néanmoins une supplémentation par des Omega-3 et des antioxydants plus du zinc aux dosages de l'AREDS (Vitamine C [500mg/d]; Vitamine E [400IU/d]; zinc [80mg/d]) et par de la lutéine à 10mg (dosage de l'étude LAST) est possible, sans être pour autant un traitement standard. ■

Conflits d'intérêts : aucun

# Les traitements futurs de la DMLA exsudative

VINCENT PARIER

Service d'Ophthalmologie  
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil

Les recherches concernant l'angiogenèse ont conduit à proposer de nouvelles thérapeutiques dites « anti-angiogéniques », agissant aux différentes étapes de la formation des néovaisseaux choroïdiens. Parmi ces traitements, les anti-VEGFs se sont imposés aujourd'hui comme traitement de première intention dans la DMLA exsudative. Cependant ceux-ci restent encore insuffisants dans de nombreux cas. De nombreuses autres molécules à visée anti-angiogénique sont également en cours d'investigation clinique ou préclinique utilisant des modes d'actions variés.

## L'angiogenèse

L'angiogenèse est un terme qui résume les étapes par lesquelles des nouveaux vaisseaux vont se développer à partir d'une structure endothéliale préexistante. L'angiogenèse est un processus complexe dont les mécanismes moléculaires et cellulaires sont encore imparfaitement élucidés. Schématiquement on peut distinguer plusieurs étapes à la formation de néovaisseaux :

- Le stimulus angiogénique, résultat d'un déséquilibre entre facteurs pro- et anti-angiogéniques. Cette perte de l'équilibre entre ces facteurs au profit d'inducteurs de l'angiogenèse entraîne la survenue d'une néovascularisation. Ces facteurs inducteurs et inhibiteurs sont très nombreux et sont autant de cibles thérapeutiques potentielles. Parmi eux, le Vascular Endothelial Growth Factor ou VEGF semble jouer un rôle important.
- La destruction de la membrane basale des capillaires par la production de protéases dont les métalloprotéinases, qui permettent aux cellules endothéliales de migrer vers le stimulus angiogénique.
- La prolifération et la migration de cellules endothéliales sous l'influence de nombreux facteurs pro- et anti-angiogéniques.
- La formation des vaisseaux à partir des cellules endothéliales formant des tubes capillaires, le long desquels migrent les péricytes. Une nouvelle membrane est formée ensuite autour des tubes capillaires.



## Inhibiteurs du VEGF ou de son récepteur



### Small Interfering RNA (siRNA)

Le « RNA interference » correspond à un mécanisme de défense naturel de la cellule face à une infection virale entraînant une dégradation de l'ARN viral et donc une diminution de production des protéines correspondantes et un blocage de la propagation de l'agent infectieux. Au niveau moléculaire, l'ARN infectieux est capable de se lier à de petits fragments d'ARN (« small interfering RNA » ou « silencing RNA », siRNA) selon la complémentarité des bases de leurs séquences. L'hybride formé est sensible à une activité enzymatique spécifique (complexe RISC) qui entraîne la dégradation de l'ARN infectieux. La connaissance de la séquence d'un ARN permet donc la synthèse de siRNA capable d'induire sa dégradation. Après constitution du complexe siRNA-ARN, la dégradation de l'ARN cible peut atteindre jusqu'à 95% du niveau initial. Cette méthode peut être appliquée pour dégrader l'ARNmessenger qui code pour la protéine de VEGF ou ses récepteurs. Ainsi, les siRNA agissent en amont des thérapeutiques qui bloquent la forme sécrétée du VEGF ou sa liaison avec son récepteur en inhibant sa formation au niveau intracellulaire. Ce mécanisme d'action a cependant été remis en cause récemment. Plusieurs agents utilisant la technologie des siRNA ont été développés. Le bevasiranib (Acuity pharma- Opko) est un siRNA qui inhibe la production de VEGF. Des études de phase II (CARE et RACE) ont montré une stabilisation de l'acuité visuelle de 78% des patients porteurs de néovaisseaux à 12 semaines et une bonne tolérance du traitement. Mais l'étude de phase III en association avec ranibizumab (étude COBALT) a été arrêtée prématurément pour des raisons financières et des premiers résultats décevants. Un autre siRNA, le Sirna-027 (Sirna therapeutics-Merck -Allergan) bloque la synthèse du récepteur VEGF-R1. Une étude de phase I du Sirna-027 retrouve également une bonne tolérance au traitement pour des doses



allant de 100 à 1600 µg. Parmi les 26 patients inclus, à 3 mois, 92% des yeux ont gardé une vision stable, 15% ont amélioré leur acuité visuelle et 8% observaient une baisse de 3 lignes ou plus. La conduite de l'étude de phase II (SIRIUS) est incertaine. Un troisième siRNA le PF-04523655/RTP801i développé par Silence therapeutics en partenariat avec Pfizer-Quark Pharma ciblant un mécanisme indépendant du VEGF a été testé en phase I/II chez 160 patients présentant une DMLA exsudative avec une bonne tolérance en injection intravitréenne. Une étude de phase II (étude MONET) versus ranibizumab est actuellement en cours.



### VEGF-trap

Le VEGF trap (Regeneron -Bayer) est une protéine soluble qui agit comme un leurre de récepteur du VEGF. Cette protéine de fusion combine les domaines extracellulaires des récepteurs VEGF-R1 et VEGF-R2 associés à la partie constante Fc d'une immunoglobuline. Le VEGF trap se lie avec une haute affinité à toutes les isoformes du VEGF-A, ce qui permet théoriquement d'utiliser la molécule à des concentrations plus basses que celle d'un anticorps. Sa durée d'action plus longue diminuerait la nécessité de fréquentes réinjections. La portion Fc permet de conférer à la protéine des propriétés proches de celles d'un anticorps tout en réduisant son élimination et en augmentant sa demi-vie. Une étude de phase I/II, CLEAR IT-1 a évalué chez 21 patients l'action du VEGF-trap après une injection intravitréenne de doses allant de 0.05 mg à 4 mg. Les premiers résultats ont conduit à poursuivre les études de phase II. Ainsi 157 patients ont été inclus dans une étude prospective randomisée. A 16 semaines tous les groupes injectés ont présenté une diminution d'épaisseur rétinienne en OCT avec une moyenne de 159 µm et une amélioration d'acuité visuelle moyenne de 6,6 lettres après des injections mensuelles. Une étude de phase III (VIEW 1 et 2) est en cours versus ranibizumab.



## Inhibition du signal intracellulaire



### Inhibiteurs de protéine kinase

La plupart des signaux extracellulaires sont amplifiés et relayés au sein des cellules par les cascades des protéines kinases. Une activation inadéquate des protéines kinases C est probablement à l'origine de certaines pathologies oculaires prolifératives. La protéine kinase C est aussi impliquée dans les processus physiologiques et pathologiques rétiens et joue un rôle important dans la transduction du signal cellulaire. L'isoforme-β a été liée au développement de maladies oculaires. Des inhibiteurs des protéines kinases ciblant les récepteurs du VEGF ont été développés. Le vatalanib (Novartis) est un inhibiteur de l'ensemble des récepteurs tyrosine kinase du

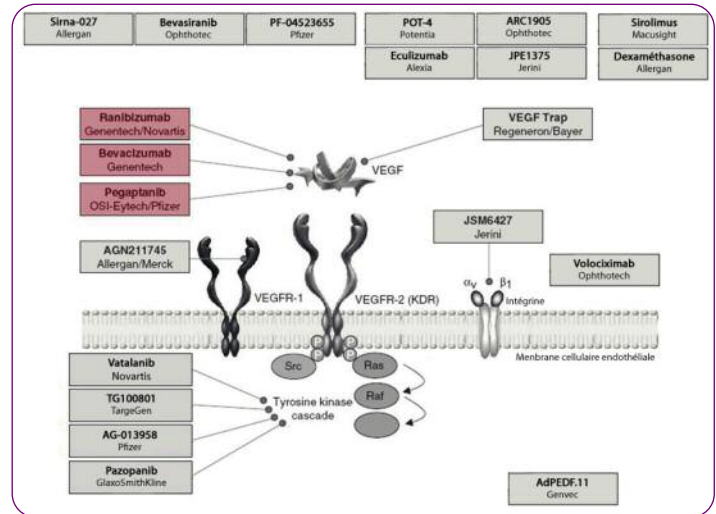


Figure 1 : schéma récapitulatif dans la DMLA des cibles d'action des thérapeutiques néovasculaires

VEGF. Les études précliniques constatent une inhibition de la néovascularisation dans un modèle murin après traitement oral par vatalanib. Une étude de phase I/II en traitement oral combiné avec la PDT est en cours.

Une autre molécule AG-013958 (Pfizer) inhibant les récepteurs protéines kinases est l'objet d'investigations cliniques de phase I/II dans la DMLA néovasculaire en injection sous ténionienne après des études précliniques chez le rat et le singe.

Le pazopanib (GlaxoSmithKline) est un inhibiteur des protéines kinases liées aux récepteurs du VEGF et du PDGF utilisé en collyre dans une étude de phase II dans la DMLA. TargeGen développe une prodrogue TG100801 d'un inhibiteur de protéine kinase en cours d'étude clinique de phase II comparant l'efficacité de l'instillation locale deux fois par jour de deux dosages du produit pendant 30 jours



## Inhibiteurs naturels de l'angiogénèse



### Pigment epithelial derived factor ou PEDF

La protéine PEDF est connue pour son activité neurotrophique et inhibitrice de l'angiogénèse. Au niveau oculaire, le PEDF est diminué dans un modèle animal de néovascularisation choroïdienne induite par photocoagulation et chez des patients présentant des néovaisseaux choroïdiens par rapport à des groupes contrôles. Des niveaux élevés de PEDF sont obtenus après injection intravitréenne ou sous rétinienne d'un vecteur d'adénovirus portant un ADN codant le PEDF humain et conduit par un promoteur du cytomégalovirus (AdPEDF.11). Un des avantages de l'approche de la thérapie génique par rapport

Molécule	Compagnie	Etude	Mécanisme d'action	cible	Voie d'administration
Sirna-027	Sirna therapeutics Allergan	Phase II	SiRNA	Inhibe la synthèse du récepteur VEGFR1	IVT
Bevasiranib	AcuityPharma Ophthotech	Phase III Etude interrompue	SiRNA	Inhibe la synthèse du VEGF	IVT
PF-04523655/ RTP801i	Silence therapeutics Pfizer	phase	SiRNA	Mécanisme indépendant du VEGF	IVT
VEGF trap	Regeneron Bayer	Phase III	Leurre de récepteur	Toutes les isoformes de VEGF-A et PlGF	IVT
Vatalanib	Novartis	Phase I/II	Inhibiteur de Tyrosine kinase	VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3	oral
AG-013958	Pfizer	Phase I/II	Inhibiteur de Tyrosine kinase	VEGFR	Sous-ténoïenne
TG100801	TargeGen	Phase I	Inhibiteur de Tyrosine kinase	Cible plusieurs protéines kinases	Topique
Pazopanib	GlaxoSmithKline	Phase II	Inhibiteur de Tyrosine kinase	Cible plusieurs protéines kinases	Topique
AdPEDF.11	Genvec	Phase I	Vecteur viral permettant une hyperproduction cellulaire de PEDF	Inhibition de l'angiogenèse par le PEDF	Injection périoculaire ou IVT
Volociximab	Ophthotech	Phase I	Anticorps anti-intégrine	Intégrine $\alpha 5 \beta 1$	IVT
JSM6427	Jerini ophtalmic	Phase I	anti-récepteur des intégrines	Récepteur Intégrine $\alpha 5 \beta 1$	IVT
POT-4	Potentia Pharmaceuticals	Phase I	peptide synthétique anti complément	C3	IVT
ARC1905	Archemix Ophthotech	Phase I	aptamère	C5	IVT
Eculizumab	Alexia Pharmaceuticals	Phase I	anticorps	C5a	IVT
JPE1375	Jerini ophtalmic	Phase I Plutôt dans DMLA atrophique	Inhibiteur du récepteur du C5a	C5aR	IVT
E10030	Ophthotech	Phase I	aptamère	PDGF	IVT
CGC-11047	Cellgate	Phase II	analogue des polyamines	polyamine	sous conjonctivale
Sirolimus Rapamycin iSONEP	MacuSight Lpath	Phase II Phase I	Inhibiteur De mTOR anticorps	protéine mTOR sphingosine 1-phosphate	sous conjonctivale IVT
Efalizumab	Genentech	Phase I	anticorps	CD11a	IVT
ATG003	CoMentis	Phase II	Inhibiteur du récepteur nicotinique à l'acétylcholine	récepteur nicotinique à l'acétylcholine	Topique
Dexaméthasone Posurdex®	Allergan	Phase II	corticoïde	anti-inflammatoire, angiostatique et anti-oedémateux	Implant intravitréen

**Tableau 1 :**  
Tableau récapitulatif des principales thérapeutiques à visée anti-angiogénique en cours d'étude clinique dans la DMLA exsudative.  
IVT : injection intravitréenne,  
R : récepteur.

aux autres traitements est que la molécule cible est produite en grande quantité et pendant une longue période dans le tissu cible. Les résultats d'une étude clinique de phase I n'ont pas montré, après une injection intravitréenne unique d'AdPEDF.11 chez 28 patients, d'effets secondaires sévères. L'acuité visuelle des yeux traités restait stable à 12 mois. Une seconde étude multicentrique de phase I est en cours.



## Modulateurs du remodelage de la matrice extracellulaire



### Inhibiteurs de métalloprotéases

Physiologiquement, les métalloprotéases (MMPs) sont impliquées au niveau du remodelage de la matrice extracellulaire (MEC). L'activité des MMPs permet physiquement la migration cellulaire et modifie la signalisation inhérente à la MEC. Quatre inhibiteurs tissulaires des MMPs (TIMPs) peuvent inhiber les MMPs en formant des liens non covalents avec le domaine catalytique des MMPs. L'expression de la MMP-2 et la MMP-9, a été démontrée dans les membranes néovasculaires choroïdiennes humaines. Des études génétiques chez la souris ont montré que ces MMPs étaient nécessaires durant l'angiogenèse. L'action des MMPs est complexe et elles peuvent augmenter la biodisponibilité du VEGF mais aussi générer des inhibiteurs de l'angiogenèse tels que l'angiotatine par clivage du plasminogène.

Des inhibiteurs naturels (les TIMPs) ou synthétiques des MMPs (le Ro 28-2653) ont été testés dans plusieurs modèles animaux d'angiogenèse tumorale ou oculaire permettant d'envisager des études futures chez l'homme dans la DMLA néovasculaire.



### Inhibiteurs des intégrines

Les intégrines permettent l'ancrage et la migration des cellules endothéliales au sein de la matrice extracellulaire. Les intégrines  $\alpha\beta3$ ,  $\alpha\beta5$  et  $\alpha5\beta1$  sont plus particulièrement impliquées dans l'angiogenèse. L'expression des intégrines au sein des membranes néovasculaires choroïdiennes a motivé la mise au point d'inhibiteurs des intégrines dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens. L'inhibition des intégrines peut se faire soit à l'aide d'un anticorps anti-intégrine, soit en utilisant un peptide contenant la séquence Arg-Gly-Asp.

L'inhibition des intégrines  $\alpha\beta3$  ou  $\alpha\beta5$  entraîne l'apoptose des cellules endothéliales ayant proliféré, qui ne peuvent migrer en raison de l'impossibilité de liaison entre elles et à la matrice extracellulaire. Des études sont actuellement en cours afin d'évaluer l'intérêt de l'inhibition de l'intégrine  $\alpha5\beta1$  dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA chez

l'homme et pourrait avoir un intérêt pour limiter la formation de cicatrices fibreuses. Deux molécules sont en cours d'étude de phase I. Le JSM6427 (Jerini ophtalmic) est un inhibiteur du récepteur de l'intégrine  $\alpha5\beta1$  qui empêche sa liaison à la fibronectine composant important de la matrice extracellulaire. Une seconde molécule le Volociximab (Ophthotech) utilisé en IVT est un anticorps anti-intégrine  $\alpha5\beta1$ .



## Autres modes d'action



### Inhibition de la cascade du complément

La cascade du complément a été incriminée dans la pathogénie de la DMLA. Le C3a et C5a du complément ont été impliqués dans la croissance néovasculaire et sont un des composants des drusen séreux. Leur présence ainsi que celle du complexe d'attaque membranaire C5b-9 au niveau de l'épithélium pigmentaire à proximité des drusen a amené l'hypothèse d'une implication du complément dans un processus inflammatoire chronique aboutissant à un dysfonctionnement de l'homéostasie de l'épithélium pigmentaire. Certains polymorphismes du facteur H du complément prédisposent à la survenue d'une DMLA exsudative. Plusieurs molécules sont en cours de développement pour inhiber la cascade du complément. Ainsi le POT-4 (Potentia pharmaceuticals) est un petit peptide synthétique qui se lie au composant C3 du complément. Une étude prospective non contrôlée de phase I en IVT est en cours (étude ASaP). D'autres molécules ciblant le composant C5 du complément sont évaluées. ARC1905 (Archemix-Ophthotech) est un aptamère utilisé en association au ranibizumab lors d'une étude de phase I alors que l'Eculizumab (Alexion Pharmaceuticals) est un anticorps. Jerini Ophthalmics développe une petite molécule JPE 1375 inhibant le récepteur du C5a. Ces molécules seraient intéressantes à la phase précoce de la maladie avant l'apparition d'une complication atrophique ou néovasculaire et pourrait jouer un rôle dans la prévention.



### Anti-PDGF

Le PDGF joue un rôle majeur dans le recrutement, la croissance et la survie des péricytes et il régule la maturation des vaisseaux néoformés. Son blocage induit expérimentalement une inhibition et même une régression des néovaisseaux. Le E10030 (Ophthotech) est un aptamère dirigé contre le PDGF. Il est actuellement testé en IVT dans une étude de phase I seul ou en association avec le ranibizumab.



### Blocage de la tubuline

Le cytosquelette est constitué d'un réseau filamenteux à l'intérieur d'une cellule lui conférant ses propriétés mécaniques.

Le cytosquelette contribue à de nombreuses fonctions au sein de la cellule dont la régulation de sa forme, son ancrage aux membranes des cellules voisines et la séparation des chromosomes lors de la mitose. La tubuline est une des protéines structurales des microtubules, un constituant majeur du cytosquelette. Le blocage de la tubuline induit donc des perturbations dans la réplication cellulaire et dans les processus d'angiogenèse. Ainsi La Combretastatin A-4-phosphate (CA4P, Zybrestat ; OxiGene) utilisé en topique ou avec un dispositif intravitréen et OC-10X (Ocucure) en topique sont deux molécules bloquant la tubuline faisant l'objet d'étude clinique ou préclinique dans la DMLA exsudative.



### Analogues des polyamines

Les polyamines sont une famille chimique de composés naturels (agmatine, putrescine, spermidine, spermine,) ou de synthèse possédant plusieurs fonctions « amine ». Les polyamines naturelles sont particulièrement concentrées dans le noyau des cellules et étroitement associées à l'ADN. Leur inhibition diminue ou bloque la multiplication cellulaire. Ainsi le CGC-11047 (Cellgate), analogue des polyamines bloquant leurs fonctions est en cours d'étude de phase II toutes 2 ou 4 semaines en injection sous conjonctivale dans la DMLA exsudative.



### Corticoïdes

Les glucocorticostéroïdes sont utilisés dans la DMLA exsudative pour leur effet anti-inflammatoire, angiostatique et anti-oedémateux. La dexaméthasone est incorporée dans un implant injecté par voie intravitréenne qui permet sa libération prolongée (réinjection tous les 6 mois) et qui minimise ses effets secondaires à type d'hypertonie oculaire et de cataracte induite. Des études cliniques ont montré son intérêt dans les occlusions veineuses rétinienne, les pathologies inflammatoires et le diabète. Une étude de phase II est en cours en association au ranibizumab pour tenter de diminuer le nombre de retraitements par l'anti-VEGF.



### Autres molécules

De nombreuses autres molécules agissant avec des modalités très diverses sont en cours d'étude.

L'ISONEP (Lpath), anticorps dirigé contre un lipide bioactif la sphingosine 1-phosphate (S1P) fait l'objet d'une étude de phase I en IVT. Le blocage du S1P et donc sa moins bonne disponibilité pour de nombreux types cellulaires tels que les fibroblastes, les péricytes ou les cellules endothéliales vasculaires pourrait avoir des effets sur l'angiogenèse, l'inflammation et la fibrose.

Le Sirolimus (MacuSight), appelé également Rapamycine, est un médicament classé parmi les immunosuppresseurs. Son mécanisme d'action est lié à l'inhibition de la protéine mTOR qui joue un rôle dans la prolifération, la survie et la mobilité cellulaire et donc dans l'angiogenèse. Ce médicament est déjà utilisé dans la prévention du rejet de greffe rénale et fait l'objet d'étude de phase II par voie sous conjonctivale en association au ranibizumab dans la DMLA exsudative.

L'Efalizumab (Genentech) est un anticorps humanisé qui se lie au CD11a utilisé dans le traitement du psoriasis. Il inhibe l'adhésion des leucocytes aux autres types cellulaires (par inhibition de la liaison de LFA-1 à la molécule d'adhésion ICAM-1). Une étude de phase I est en cours.

ATG003 (mecamylamine, CoMentis) agit sur le récepteur nicotinique à l'acétylcholine et (NF-κB). Cette molécule utilisée par voie topique est en cours d'étude de phase II.



## Conclusion

La meilleure connaissance des processus angiogéniques aboutissant à la formation de néovaisseaux choroïdiens dans la DMLA a ouvert la voie à de très nombreuses approches thérapeutiques. Ces différentes substances sont à des stades d'évaluation cliniques plus ou moins avancés et certaines ne passeront pas le barrage des études de phase III alors que d'autres ne seront pas à notre disposition avant plusieurs années. Cependant ces recherches nous incitent à l'optimisme car, dans l'avenir, de nombreuses molécules vont élargir notre arsenal thérapeutique permettant d'envisager des traitements plus variés, plus efficaces et plus adaptés pour préserver la vision de nos patients. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Nguyen QD, Hariprasad S, Shah SM. Results of a phase I, dose-escalation, safety, tolerability, and bioactivity study of intravitreal VEGF trap in patients with neovascular age-related macular degeneration: the CLEAR-IT I study. Retina Society/Club Jules Gonin Annual Meeting, 2006.
- Shen J, Samul R, Silva RL, et al. Suppression of ocular neovascularization with siRNA targeting VEGF receptor 1. *Gene Ther* 2006;13:225-34.
- Doukas J, Mahesh S, Umeda N, et al. Topical administration of a multi-targeted kinase inhibitor suppresses choroidal neovascularization and retinal edema. *J Cell Physiol* 2008;216:29-37.
- Campochiaro PA, Nguyen QD, Shah SM, et al. Adenoviral vector-delivered pigment epithelium-derived factor for neovascular age-related macular degeneration: results of a phase I clinical trial. *Hum Gene Ther* 2006;17:167-76.
- Tozer GM, Prise VE, Wilson J, et al. Mechanisms associated with tumor vascular shut-down induced by combretastatin A-4 phosphate: intravital microscopy and measurement of vascular permeability. *Cancer Res* 2001;61:6413-22.
- Nambu H, Nambu R, Melia M, Campochiaro PA. Combretastatin A-4 phosphate suppresses development and induces regression of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3650-5.
- Clark EA, Brugge JS. Integrins and signal transduction pathways: the road taken. *Science* 1995;268:233-9.
- Takahashi T, Ueno H, Shibuya M. VEGF activates protein kinase C-dependent, but Ras-independent Raf-MEK-MAP kinase pathway for DNA synthesis in primary endothelial cells. *Oncogene* 1999;18:2221-30.
- Dejneka NS, Kuroki AM, Fosnot J, Tang W, Tolentino MJ, Bennett J. Systemic rapamycin inhibits retinal and choroidal neovascularization in mice. *Mol Vis* 2004;10:964-72.

## L'Association DMLA : un réseau national d'information pour médecin et patient

MONIKA VOIGT ASSISTANT SPÉCIALISTE ET ERIC SOUJED

Service d'Ophtalmologie de Madame le Professeur Soubrane,  
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) demeure la principale cause de malvoyance dans les pays industrialisés. En France, près de 1,2 million de personnes sont atteintes de cette maladie.

Avec l'arrivée des nouvelles thérapies anti-angiogéniques, non seulement les chances de réussite pour le traitement de la DMLA exsudative ont considérablement augmentés, mais aussi la complexité de suivi et les modalités du traitement ont beaucoup changés. Il devient évident que pour une prise en charge optimale des patients atteints d'une DMLA soit exsudative soit atrophique, il est nécessaire de développer un réseau national qui inclut des ophtalmologistes et des orthoptistes de ville pour le dépistage et les suivis de la MLA et de la DMLA pendant la période de stabilisation. Il est nécessaire devant le problème d'augmentation de l'incidence de cette maladie et avec l'augmentation de la fréquence des visites thérapeutiques d'améliorer la coopération des ophtalmologistes généralistes avec des ophtalmologistes spécialistes pouvant exercer soit dans des structures hospitalières soit des structures libérales.

Face à ces nouveaux enjeux, l'association de la DMLA a été créée en 2004. L'Association DMLA a pour objectif de regrouper patients, médecins, scientifiques, orthoptistes et opticiens sur le thème exclusif de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. L'Association DMLA comporte distinctement deux missions : la première mission est d'informer, d'écouter et soutenir les patients ; la deuxième mission concerne l'enseignement et la recherche dans le domaine de la DMLA.

Depuis sa création, l'association DMLA a mis en place un **numéro vert 0800 880 660** dédié aux patients adhérents. Ce numéro regroupe l'accès à un secrétariat permanent, un soutien psychologique téléphonique, des permanences médicales téléphoniques hebdomadaires. L'association publie un journal de l'Association DMLA, édite un « CD- MLA ». Il existe un « Club des Bénévoles » constitué par des membres adhérents actifs, volontaires bénévoles au service des patients.

Le groupe « Vision-DMLA » se compose d'opticiens et orthoptistes compétents en basse vision, spécialisés dans la DMLA. Plus d'une centaine d'ophtalmologistes de l'association DMLA, spécialistes en DMLA répartis sur toute la France, sont regroupés sous la domination du réseau DMLA. Sur le site d'internet [www.association-dmla.com](http://www.association-dmla.com), les patients et les médecins peuvent s'informer des derniers résultats de la recherche et ont accès au réseau national des médecins spécialistes adhérents et aux dates des différents événements concernant la DMLA. L'Association DMLA a lancé en 2007 la première campagne nationale d'information et de dépistage de la DMLA, sous le haut patronage du ministère de la Santé, en partenariat avec la SFO et le SNOF. Depuis 2007, l'Association DMLA a initié une Journée Nationale de Dépistage de la DMLA. Cette année ces journées nationales d'information et de dépistage de la DMLA auront lieu **du 29 juin au 3 juillet 2009**. Plus d'information sont accessibles sur le site d'internet [www.journées-dmla.com](http://www.journées-dmla.com).

Chaque année **un congrès** concernant la DMLA et qui est organisé par l'association DMLA se déroule à Paris **le dernier vendredi de juin**. Chaque année le congrès est sous modération d'un grand spécialiste de la rétine mondiale. Cette année le congrès est sous patronage de Dr. Lawrence Yannuzzi. Depuis 2008, l'Association DMLA décerne un prix « Gabriel Coscas » destiné à récompenser des travaux originaux sur la DMLA. La bourse de subvention à la recherche de l'association DMLA a pour objectif de soutenir des travaux portant exclusivement sur la DMLA.

L'Association DMLA est une organisation qui continue de se développer avec pour buts l'amélioration de l'information et de la prise en charge des patients d'une part, et la facilitation de l'échange d'information entre les médecins d'autre part.

Conflits d'intérêts : aucun



# Points forts du 4<sup>ème</sup> Congrès sur le Corneal Cross Linking

Journée du 6 décembre 2008, Dresden, Allemagne

DAVID TOUBOUL

Centre de Référence National du Kératocône (CRNK) CHU de Bordeaux

Le quatrième congrès international de Corneal Collagen Cross Linking (CXL) fut à nouveau un grand succès. Avec plus de 45 présentations et près de 250 participants, ce congrès pourtant très spécialisé, a encore une fois attiré l'attention de nombreux chirurgiens de la cornée.

L'organisation irréprochable de cet événement repose sur le tandem IROC (Zurich - T. Seiler ; M. Mrochen ; HP. Iseli) et Eye Clinic University (Dresden - E. Spoerl ; L. Pillunat ; F. Raiskup-Wolf).

Les points forts du congrès sont résumés ci-dessous par rubrique et ordre d'apparition.

## Nouvelles données fondamentales sur le CXL

F. Malecaze (Toulouse) a ouvert cette journée en nous rappelant les grandes lignes de la recherche génétique sur le Kératocône (KC). **Trois stratégies** sont en cours d'investigation dans l'objectif d'aboutir un jour à un **dépistage** et à une **thérapie génique du KC**: l'analyse de l'association de liaisons, la recherche de marqueurs SNP et l'étude de l'expression génomique.

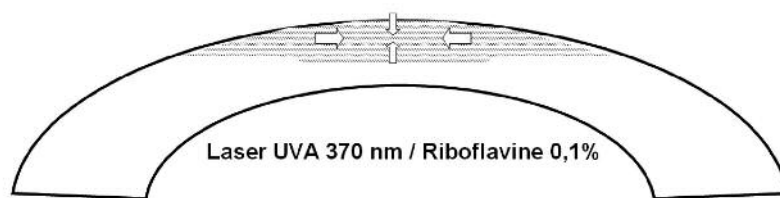
JV. Jester (USA) a présenté un travail exceptionnel sur l'imagerie ultra précise des fibres de collagène cornéen. Il s'agissait de microscopie confocale

utilisant l'optique non linéaire (imagerie à deux photons par laser femtoseconde), permettant l'observation de l'ancrage des fibrilles de collagène dans la membrane de Bowman. Ainsi, l'on observe que **la cornée du KC présente très peu de connexions avec la Bowman** sur la carte de densité du collagène qui a été présentée de façon admirable avec une illustration filmée en trois dimensions. Un défaut d'encrage des trousseaux de collagène au niveau de la Bowman pourrait expliquer la dérive de forme constatée lors du KC.

J. Marshall (Londres) a soulevé la polémique d'un vieillissement prématuré de la cornée qui serait engendré par le CXL. D'après ses calculs, celle-ci présenterait un vieillissement induit de près de 500 ans ! Ceci ne tiens évidemment pas compte du processus de renouvellement du collagène qui est inférieur à 10 ans mais **souligne le parallélisme d'action entre l'effet du temps et celui du CXL sur la cornée** (le module d'élasticité cornéen de Young doublerait naturellement entre 20 et 80 ans).

## Collagen Corneal Cross Linking (CXL)

Photo-polymérisation  
du collagène stromal antérieur



Vue opératoire :

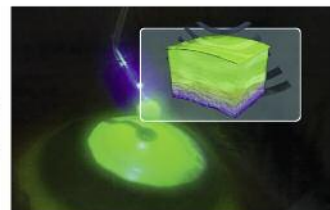
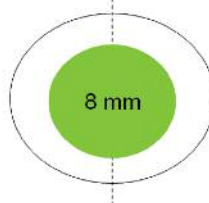


Illustration : D Touboul

M. Hovakimyan (Allemagne) a confirmé dans une étude de cicatrisation (lapins, in vivo) que le CXL ne modifiait ni l'épithélium ni l'endothélium. **Le stroma antérieur en revanche perd transitoirement ces kératocytes** (6 mois), seulement si l'épithélium est débridé lors du CXL.

R. Mencucci (Italie) a présenté une étude sur l'apoptose kératocytaire et démontre **que l'OCT cornéen permet d'observer une ligne de démarcation** utile pour le suivi de la cicatrisation.

T. Blanco (Espagne) propose le **modèle expérimental peu connu de la poule** pour mieux étudier le rôle de la Bowman dans le CXL (inexistante chez le Lapin).

RD. Stulting (USA) a récapitulé les tests de laboratoire à l'origine de la procédure officielle du CXL actuellement en cours de validation par la FDA (extensiométrie, spectroscopie de masse). Il insiste sur le **caractère dose et temps dépendant du CXL** et l'importance de respecter les recommandations.

E. Spoerl (Allemagne) a présenté un travail sur le **rôle du cortisol dans la biomécanique cornéenne**. Il remarque que les circonstances d'augmentation du cortisol sanguin (puberté, grossesse) sont corrélées avec une diminution du module d'élasticité cornéen (phases d'accélération des KC). De même, l'atopique serait plus fortement réactif à l'effet du cortisol. Il souligne, à l'inverse, que les situations de baisse du cortisol (tabagisme, diabète, hyperœstrogénisme) augmenteraient le module d'élasticité (rôle protecteur envers le KC ?).

M. Mrochen (Suisse) a montré **une stratégie de prédiction mathématique de changement de forme de la cornée** après le CXL en fonction de la topographie cornéenne et notamment à partir des mesures du Pentacam (Oculus) et de l'indice CLMI (*Cone Location Magnitude Index* - C Roberts)



## CXL pour les Kératocônes évolutifs

RD. Stulting (USA) a présenté une étude comparative entre KC et ectasies post LASIK évolutifs traités par CXL débutée récemment sous le contrôle de la FDA. Les résultats préliminaires à 3 mois sont concordants avec ceux des autres études. Il constate une **aggravation kératométrique transitoire** qui régresse à trois mois et suggère l'usage d'une lentille de faible rayon de courbure en post-opératoire immédiat pour limiter l'inconfort des patients (Ro 8.3 mm).

J. Deva (Malaisie) a rapporté son expérience du CXL. Elle souligne que **le CXL permet d'améliorer la tolérance des patients aux Lentilles**, de recentrer un peu l'apex cornéen et de diminuer le Kmax de 2 à 3 D.

T. Koller (Suisse) a précisé les **facteurs de risques de complications suivant le CXL** identifiés dans l'étude IROC. Un Kmax > 58 D, un âge > 35 ans et une MAVC > 0.8.

P. Vinciguerra (Italie) a démontré **l'efficacité et la tolérance du CXL chez l'enfant** avec une nette diminution de plusieurs indices topographiques de Klyce en post-opératoire.

R. Mahmoud (Syrie) et B. Joshi (Kenya) ont rapporté leur expérience positive du CXL chez leur patients. C. Cursifen (Allemagne) a décrit une série comportant un cas d'abcès à E. Coli lié aux lentilles. Il suppose que **le CXL sensibilise transitoirement la cornée aux infections en rapport avec une apoptose des cellules dendritiques du stroma antérieur** et il préconise une abrasion en bandelette pour réduire le délai de cicatrisation épithélial.

J. Reiter (Allemagne) démontre **l'efficacité du CXL sur les formes de Dégénérescence Marginale Pellucide (DMP)** et insiste sur le respect d'une

pachymétrie cornéenne centrale de 400 microns minimum pour effectuer un CXL, il n'hésite pas à utiliser une solution hypotonique pour gonfler le stroma si la pachymétrie per opératoire est jugée limite.

P. Vinciguerra (Italie) montre ses résultats sur 30 yeux au delà de 6 mois et retrouve un gain de vision, une réduction du Kmax, de l'amétropie et un recentrement de l'apex.

C. Witting (Australie) propose les résultats de **la première étude prospective comparative randomisée** (KC évolutifs traités versus non traités, 85 yeux, 12 mois). Elle **confirme que les formes évolutives non traitées continuent d'évoluer alors que le groupe traité régresse (MAVC et Kératométrie centrale)**.



## Réhabilitation visuelle après CXL

M. Lombardi (Italie) décline la procédure en proposant un **CXL sélectif de la zone ectasique** (positionnement d'un masque sur la cornée - **SADCL pour selective asymmetric deep cross linking**). De plus il ne retire pas l'épithélium mais il réalise dans le même temps des **mini incisions relaxantes radiales afin d'affaïsser et le cône et de faire pénétrer la Riboflavine par «percolation»** (mini-ASRK pour asymmetric radial keratectomy). Entre ses mains, les résultats semblent prédictifs.

N. Alkara (Syrie) expose sa technique de **PKR guidée par la topographie suivie immédiatement d'un CXL pour améliorer la vision** dans le KC. Les résultats sont préliminaires mais encourageants, surtout si l'accès aux lentilles rigides est difficile. JC. Vryghem (Belgique) préconise plutôt un traitement séquentiel.

H. Perry (USA) est du même avis que JC. Vryghem mais limite la photoablation à 50 microns pour une ZO minimale de 5 mm, il conseille une photoablation épithéliale et l'application de mitomycine C (0,02 %) pendant 20 secondes.

AJ. Kanellopoulos (Grèce) et S. Pantelis (Grèce) ont présenté une technique inédite de **découpe par laser femto-seconde de deux poches intra-stromales superposées** (stroma moyen et profond). La découpe est clivée et reçoit de la riboflavine 0,1 %, puis il procède au CXL sans débrider l'épithélium. Il pratiquerait aussi depuis plus de 5 ans (800 yeux, non publié) des PKR pour améliorer la vision des KC. En dehors du KC, le même auteur conseille, pour les LASIK dont le mur résiduel est d'épaisseur trop limite, l'application de riboflavine dans le lit stromal. Le CXL est appliqué une fois le flap repositionné, sans toucher à l'épithélium. L'idée est de consolider le stroma à l'endroit où la riboflavine est appliquée (interfaces des découpes). Un autre concept intéressant consiste à **effectuer un CXL des greffons lamellaires antérieurs** avant de les suturer sur le receveur. Cette étape supplémentaire permettrait de stabiliser et de diminuer la turgescence des greffons « non endothéliaux ».

Les procédures innovantes proposées ci-dessus ne sont cependant pas validées ni consensuelles à ce jour (absence d'étude de sécurité sur modèle animal).

E. Coskunseven (Turquie) propose le **traitement séquentiel associant CXL et anneaux intra-cornéens** (AIC - Keraring) et démontre une **supériorité de la chronologie AIC puis CXL** sur la procédure inverse (46 yeux, 6 mois).



## Sécurité et complications décrites après CXL

M. Bueeler (Suisse) a **proposé un logiciel de simulation de l'efficacité et de la sécurité du CXL** développé comme modèle théorique du CXL. Une représentation du seuil de dommage kératocytaire est possible de manière spatiale et temporelle en fonction de la quantité de riboflavine diffusée, de l'irradiance du laser, de la durée d'exposition et profondeur dans le tissu. Ce modèle a démontré que le **module d'élasticité est une fonction linéaire positive du taux de polymérisation** lors du CXL.

L. Lim (Singapour) relate son expérience du CXL pour 30 cas d'**ectasies post LASIK**. A seulement un mois, le procédé semble d'efficacité classique.

J. Reclade (Espagne) a utilisé une **Lentille souple Zeiss G72D pendant le CXL pour atténuer l'efficacité de la procédure** classique de CXL afin de traiter les cornées de pachymétrie inférieure à 400 microns (360). Aucune preuve d'efficacité n'est avancée.

S. Raiskup-Wolf (Allemagne) répertorie dans la **grande série de l'IROC** (563 yeux) les principales complications rencontrée. La présence d'un Haze minime est constante à 1 mois, si il est trop important, il diminue l'efficacité et la sécurité de la procédure. **Les facteurs identifiés favorisant le Haze** sont : absence de contrôle de la pachymétrie et usage de solutions isotoniques en per opératoire. **D'autres complications ont été rapportées** : nécrose stromales, DLK, réactivation d'herpès, invasions épithéliales sur LASIK, infiltrats nummulaires profonds, infiltrats stériles et abcès sous lentilles.

C. Koppen (Belgique) mentionne plusieurs **cas d'infiltrats stériles nummulaires diffus** associés à une composante œdémateuse transitoire (résolutive sous cortisone topique). La cause de ces infiltrats n'est pas évidente, un surdosage à cause d'une défocalisation durant la procédure est possible avec le système CBM X Linker (Sooft), ce dernier point reste controversé.

N. Kato (Japon) a décrit un **cas d'amin-cissement progressif** dans les suites d'un CXL (passage de 450 à 350 micron en 15 mois). Cependant les mesures sont obtenues avec les ultrasons et l'Orbscan semble très perturbé pour l'analyse de la face postérieure après CXL.

G. Paganoni (Italie) a décrit un **cas dramatique d'abcès stérile suivi de perforation** après CXL. Des amibes sont mises en cause sans preuve catégorique.

T. Seiler (Suisse) retrouve sur 100 cas traités entre 2007 et 2008, **7,5 % d'infiltrats stériles et 3 % de cicatrices stromales post CXL**. Il retrouve 7,8 % d'échec au CXL (poursuite évolution  $K_{max} > 1$  D en 1 an) et considère comme de moins bon pronostic les  $K_{max} > 58$  D et les patients âgés de plus de 35 ans.



## Autres méthodes de CXL

R. Krueger (USA) a dévoilé un **nouveau protocole de CXL** reposant sur le concept de régénération séquentielle en oxygène du stroma cornéen pendant le CXL. Ce « **Flashing CXL** » permet un « **Rapid CXL** ». La dose totale reste la même mais la durée d'exposition est divisée par deux (15 min) et l'irradiance

plus que doublée (7 mW/cm<sup>2</sup>). Des études de validation sont en cours.

R. Pinelli (Italie) a discuté l'intérêt d'utiliser le **Benzalkonium** pour perméabiliser l'épithélium cornéen avant le CXL afin d'éviter d'avoir à le débrider. L'effet semble moins important tout de même.

G. Wollensak (Allemagne) a développé l'idée du **CXL transépithélial** avec Benzalkonium et démontré expérimentalement que cette approche limite l'efficacité du CXL à 20%. Il le propose donc en alternative à l'abstention pour les cornées fines.

JM. Stewart (USA) a montré que le **CXL était envisageable sur la sclère**, les applications sont le traitement des staphylomes myopiques et la prévention de l'évolution des myopies fortes.

DC. Paik (USA) a discuté l'intérêt théorique des **Beta Nitro-alcools** en alternative au CXL. Un brevet est déposé.

HP. Iseli (Suisse) et G. Wollensak ont expliqué que pour le **CXL de la sclère** la longueur d'onde devait être ajustée à **460 nm** (370 nm initialement) afin de rester dans le spectre d'absorption de la riboflavine mais aussi permettre d'augmenter la diffusion du laser en profondeur.



## Autres applications du CXL

N. Ehlers (Danemark) développe une approche originale de **compaction du stroma antérieur par CXL** pour repousser l'échéance de la kératoplastie pour les **dystrophies endothéliales décompensées**. Il mentionne que la procédure doit parfois être reproduite et qu'il faut du temps pour juger des résultats (> 6 mois). La pachymétrie n'est pas un obstacle pour le recrutement des patients.

GM. Bikbova (Russie) décrit la même approche en ajoutant sa préférence pour la **deshydratation de la cornée avant le CXL** (glucosé 40% afin de gagner 100 à 150 µm). A. Kavalov (Ukraine) réalise une étude du même ordre. V. Kozobolis (Grèce) a rapporté un cas d'abcès sur Kératopathie bulleuse, amélioré par CXL.

A. Schrier (USA) décrit deux cas **d'abcès de cornée sévères** rebelles au traitement antibiotique habituel, **traités avec succès par CXL**. Les deux seuls germes sensibles dans son expérience sont : Staphylocoque Aureus et Pseudomonas Aeruginosa.

K. Makdoui (Suisse) rapporte lui aussi **8 cas de nécroses stromales** infectieuses améliorées par CXL.

YY. Kalinnikov (Russie) rapporte son expérience originale de CXL du donneur dans une procédure de **greffe lamellaire antérieure**. L'idée semble séduisante.

SE. Hage (USA), C. Rostron (UK), A. Calossi (Italie) ont débattu sur l'intérêt du **CXL dans l'orthokératologie**. Le concept est de faire le CXL juste après une période d'orthokératologie prolongée. Les résultats ne sont pas démonstratifs et l'efficacité semble insuffisante.



## Conclusion

La technologie CXL n'est pas à cours d'applications ni d'utilisateurs. 2009 sera certainement l'année du CXL avec des premiers résultats à moyen terme qui semblent pour l'instant très encourageants pour la prise en charge du Kératocône. L'étude FDA débutée en 2008, va permettre d'étendre les procédures au territoire Américain assez rapidement. Bien que l'innocuité relative du CXL soit assez bien établie, une validation scientifique préalable des nouvelles procédures de CXL doit rester une priorité. De plus, l'efficacité *in vivo* du CXL souffrant d'une lacune dans l'analyse quantitative, son évaluation impose un suivi aussi sérieux que prolongé. ■

Conflits d'intérêts : aucun

# Verres scléraux perméables à l'oxygène et pathologies de surface oculaire

AGNÈS DELCAMPE

CHU de Rouen (Pr Muraine), CHU Bichat Claude Bernard (Pr Cochereau).

Les altérations de la surface oculaire sont responsables de baisse d'acuité visuelle, de symptômes d'irritation oculaire (brûlures, sensation de corps étranger, photophobie...) très invalidants au quotidien ; elles nécessitent l'instillation très fréquente de collyres lubrifiants dont l'efficacité reste souvent insuffisante.

Depuis Fick en 1888 qui réalisait des verres scléraux en verre afin de corriger les kératocônes, les verres scléraux n'ont cessé d'évoluer dans leur fabrication (moulages en 1936), leur matériau (matériaux perméables à l'oxygène en 1983) et leur forme (création de perforations, de canaux) <sup>(1)</sup>. Grâce aux innovations successives, les indications médicales actuelles des verres scléraux se sont largement étendues.

## Les nouveaux verres scléraux

Il s'agit maintenant de grandes lentilles rigides, de 16 à 23mm de diamètre, fabriquées en matériau perméable à l'oxygène, passant en pont au dessus de la cornée, sans la toucher, et reposant donc uniquement sur la conjonctive péri limbique <sup>(2,3)</sup>. L'espace entre la cornée et le verre est occupé par une lame liquidienne obtenue par remplissage du verre scléral lors de la pose (schéma 1, figure 1).

## Manipulation

La pose et le retrait du verre nécessitent un apprentissage. Le verre est posé sur une large ventouse servant de support. Il est rempli de Sérum Physiologique (utilisation de mono doses) et posé à plat sur l'œil tête penchée en avant. Le retrait s'effectue après hydratation de l'œil à l'aide d'une ventouse utilisée habituellement pour les lentilles rigides.

## Points clés

Alors que Ruben <sup>(4)</sup> écrivait en 1975 que les indications des verres scléraux ne représentaient pas plus de 1% des indications des verres de contact, il n'imaginait pas que cette géométrie particulière allait permettre de prendre en charge un certain nombre de pathologies de la surface oculaire. En effet cette géométrie assure :

- Une **lubrification cornéenne** par le maintien d'un réservoir liquidien permanent au contact de l'épithélium cornéen <sup>(5)</sup>.
- Une **grande surface de protection** contre les agressions mécaniques palpébrales, ciliaires (fibrose,

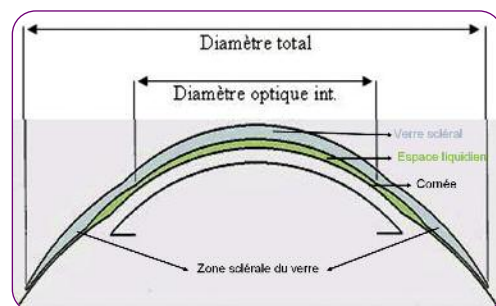


Schéma 1



Figure 1 : remplissage

kératinisation, entropion, distichiasis) et environnementales <sup>(5)</sup>.

- Une **absence de frottement** et donc d'irritation mécanique sur ces épithéliums fragiles contrairement aux autres types de lentilles <sup>(6)</sup>.
- Une **bonne oxygénation de l'œil** par utilisation de matériaux perméables à l'oxygène et de formes assurant le passage des larmes sous le verre.





Figure 2 et 3 : pose du verre scléral

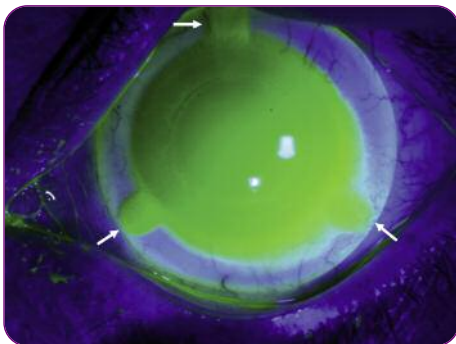


Figure 4 : canaux sur un verre L

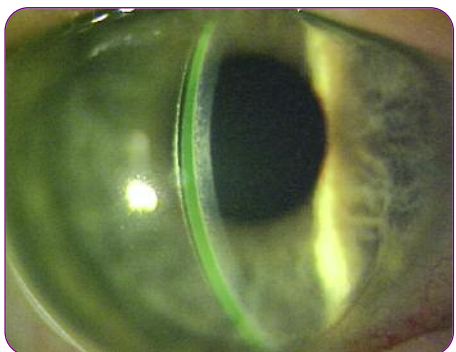


Figure 5 : espace liquidien coloré par la fluorescéine

• Une **prise en charge optique** selon le même principe qu'une lentille rigide, ils gommement l'astigmatisme cornéen antérieur et se centrent indépendamment des déformations cornéennes assurant une acuité visuelle très stable (7,8).

## Indications et résultats

Plusieurs auteurs apprécient les caractéristiques techniques de ces nouveaux verres et rapportent leur utilisation dans des pathologies certes peu nombreuses mais très invalidantes :

Romero<sup>(9)</sup> rapporte des adaptations sur des syndromes secs oculaires : syndromes de Lyell et Stevens-Johnson étant les plus fréquentes des indications thérapeutiques, mais aussi adaptations sur des syndromes GVH (réaction de rejet du greffon contre l'hôte), des syndromes de Gougerot-Sjögren, des maladies bulleuses avec retentissement oculaire, des rosacées oculaires. Il observe une amélioration moyenne de l'acuité visuelle dans 53% des cas et amélioration de la qualité de vie dans 92% des cas par diminution de la photophobie et de la douleur avec un temps de port moyen de 13,7 heures par jour.

Pullum<sup>(5,10)</sup> décrit des adaptations sur des troubles trophiques cornéens avec hypo ou anesthésie cornéenne (après infections par VZV, HSV, kératites neuro-paralytiques), sur des séquelles de brûlures et des kératites d'exposition avec non seulement un effet protecteur mais aussi un effet thérapeutique de cicatrisation décrit également par l'équipe de Rosenthal<sup>(9,11)</sup>.

Dans notre série Rouennaise de 36 patients (64 yeux) présentant des séquelles oculaires invalidantes de syndrome de Lyell ou Stevens-Johnson une diminution de la douleur et de la photophobie sont observées dans 90% des cas et une amélioration significative

dans tous les cas du score OSDI (Ocular Surface Index) ( $p < 0.001$ ) témoin de l'amélioration de leur qualité de vie avec un temps de port moyen de 13.3 heures par jour<sup>(12)</sup>.

## Verres scléraux disponibles

Nous utilisons les verres scléraux Spots\* fabriqués par le Laboratoire d'Appareillage Oculaire (Thonon les Bains-France), seul fabricant français. Il existe trois tailles de verres standard : les verres T, F et L dont les diamètres sont respectivement de 16, 17 et 18 mm, mais la fabrication est possible jusqu'à 23 mm. Afin de faciliter le passage lacrymal les verres L comportent toujours 3 canaux sur leur partie sclérale (Figure 4). Le diamètre optique interne dépend du diamètre total du verre.

Pour chacune de ces tailles sont disponibles des flèches numérotées de 1 à 9 (variation de 0.20mm entre chaque flèche), qui déterminent la profondeur du verre à utiliser, afin d'éviter tout contact cornéen et maintenir un espace liquidien entre le verre et la cornée (Figure 5). L'épaisseur moyenne d'un verre de -3 au centre est de 25/100<sup>ème</sup>.

Les matériaux utilisés sont l'Optimum Extrême\* et l'Optimum Extra\* dont les Dk sont respectivement de 125 et 100x10<sup>-11</sup>/cm<sup>2</sup> (norme Iso).

## Surveillance

Elle doit être mensuelle pendant les 4 à 6 premiers mois puis s'espace. Il faudra être particulièrement vigilant sur l'hygiène car le risque infectieux est souvent majoré par un traitement corticoïde ou par un collyre au sérum autologue, de ce fait le port permanent est à déconseiller<sup>(10)</sup>.

La surveillance se fait aussi par la recherche de signes d'hypoxie :

augmentation de la néovascularisation (en dehors d'éventuelles poussées inflammatoires de la maladie) et œdème épithélial diagnostiqué cliniquement mais aussi par la pachymétrie en différents points de la cornée.



## Que retenir ?

Le port du verre scléral perméable à l'oxygène, entraîne une amélioration fonctionnelle importante lors des altérations sévères de la surface oculaire. Il a aussi un effet thérapeutique par lubrification et protection cornéenne et bien sûr un rôle optique lorsque la transparence des milieux le permet.

Il contribue à une amélioration spectaculaire de la qualité de vie des patients offrant ainsi une avancée thérapeutique intéressante lors des échecs des traitements habituels et bénéficiant alors dans ce cas d'une prise en charge totale par l'assurance maladie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Jacobs DS. Update on scleral lenses. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008 Jul;19(4):298-301. Review.
2. Cotter JM, Rosenthal P. Scleral contact lenses. *J Am Optom Assoc*. 1998 Jan;69(1):33-40.
3. Laroche JM, Baëchel F, Delcampe A, Drouin M, Ortega M, Hoang-Xuan T. [Bringing back scleral contact lenses] *J Fr Ophtalmol*. 2004 Oct;27(8):877-82. French.
4. Cochet P, Laroche A. Le verre scléral Conférence Clermont-Ferrand 1990
5. Pullum K, Buckley R. Therapeutic and ocular surface indications for scleral contact lenses. *Ocul Surf*. 2007 Jan;5(1):40-8. Review.
6. Rosenthal P, Cotter J. The Boston Scleral Lens in the management of severe ocular surface disease. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003 Mar;16(1):89-93. Review.
7. Salam A, Melia B, Singh AJ. Scleral contact lenses are not optically inferior to corneal lenses. *Br J Ophthalmol*. 2005 Dec;89(12):1662-3. No abstract available.
8. Tappin MJ, Pullum KW, Buckley RJ. Scleral contact lenses for overnight wear in the management of ocular surface disorders. *Eye*. 2001 Apr;15(Pt 2):168-72.
9. Romero-Rangel T, Stavrou P, Cotter J, Rosenthal P, Baltatzis S, Foster CS. Gas-permeable scleral contact lens therapy in ocular surface disease. *Am J Ophthalmol*. 2000 Jul;130(1):25-32.
10. Pullum KW, Whiting MA, Buckley RJ. Scleral contact lenses: the expanding role. *Cornea*. 2005 Apr;24(3):269-77.
11. Rosenthal P, Cotter JM, Baum J. Treatment of persistent corneal epithelial defect with extended wear of a fluid-ventilated gas-permeable scleral contact lens. *Am J Ophthalmol*. 2000 Jul;130(1):33-41.
12. Tougeron-Brousseau B DA, Gueudry J, Laroche JM et coll. Long term evaluation of gas-permeable scleral contact lens in the management of severe ocular disease after Lyell and Stevens-Johnson syndrome. *Société française d'ophtalmologie. Paris, 2007*

# Utilisation de la levobupivacaïne à 0.5% en ophtalmologie : comparaison de quatre techniques de péribulbaire

D.GOBEAUX <sup>1,3</sup>, E.BRUNELLE <sup>1</sup>, C.WEISS <sup>2</sup>, JM.DEVIS <sup>3</sup>

<sup>1</sup> : Département d Anesthésie, clinique de la Muette, Paris

<sup>2</sup> : Département d Anesthésie, clinique Dottencourt, Paris

<sup>3</sup> : Département d Anesthésie, Fondation Rothschild, Paris

Nous avons comparé quatre techniques différentes de péribulbaire pour la chirurgie de la cataracte. Un nouvel anesthésique local, la l-bupivacaïne a été employée seule ou associée à la lidocaïne afin d'optimiser son emploi.

## • Méthode :

200 patients devant être opérés de la cataracte par phacoémulsification ont été répartis en quatre groupes. Cette étude ouverte et non randomisée a été effectuée successivement dans quatre structures différentes par trois anesthésistes différents ayant en commun une expérience personnelle de plus de 10 000 blocs péribulbaires.

Chaque patient a reçu 6-8 ml, soit d'un mélange de levobupivacaïne 0.5% équivilométrique avec de la lidocaïne 2%, soit de levobupivacaïne seule.

L'absence de hyaluronidase sur le marché Français nous a empêché de l'ajouter aux injectats.

Quatre techniques habituellement employées ont été testées : injection unique temporale inférieure, à l'aide d'aiguilles longues, avec ou sans compression oculaire, de levobupivacaïne seule ou associée, injection inférotemporale et souscaronculaire avec une aiguille courte du mélange. Notre expérience préalable du produit nous a fait étudier sa vitesse d'installation à un temps très court, 5 min, en cotant son effet sur l'akïnésie oculaire et palpébrale (la réponse motrice étant complète ou non à ce temps) ainsi que les complications survenues.

## • Résultats :

Tous les blocs ont permis le début de la chirurgie 5 mn après les injections. Des différences très significatives sont observées entre les groupes concernant l'akïnésie oculaire et palpébrale. La meilleure technique est celle qui associe la levobupivacaïne à la lidocaïne, injectées en temporal inférieur et avec une compression oculaire de 5 min.

l'efficacité et la vitesse d'installation de l'anesthésie péribulbaire faite à la levobupivacaïne, seule ou associée à la lidocaïne.

## Méthode

Après obtention du consentement écrit, 200 patients de plus de 18 ans ont été répartis dans les quatre groupes de cette étude ouverte et non randomisée. Dans le cadre du programme d'assurance qualité, le comité consultatif pour la protection des personnes n'a pas été requis car il s'agissait de quatre séries consécutives.

Les patients avaient un âge moyen de 76 ans avec les pathologies habituelles de cette population fragile<sup>(1)</sup>, hypertension et maladies cardiovasculaires, anticoagulation au long cours dans plus de 5% des cas<sup>(2)</sup>.

Chaque groupe de 50 patients a bénéficié d'un bloc péribulbaire réalisé par le même anesthésiste employant sa technique habituelle d'injection.

Aucun patient n'a reçu de prémédication. Après la mise en place des éléments habituels de sécurité, ECG, surveillance de la PA, oxymétrie de

## Introduction

En France, l'injection d'anesthésiques en péribulbaire reste encore très employée lors de la chirurgie de la cataracte. Depuis plusieurs années, l'absence de hyaluronidase a conduit à une augmentation des doses d'anesthésiques locaux pour obtenir le même effet, avec pour corollaire l'apparition de complications (paralysies oculomotrices). Si la ropivacaïne et la mépivacaïne ont pour réputation de ne pas entraîner ces complications, le mélange de lidocaïne 2% et bupivacaïne a encore les faveurs de nombreux anesthésistes, même si des techniques alternatives se développent : topique ou sous-ténonienne.

Le but de notre étude est d'apprécier

pouls, une sédation intraveineuse est délivrée par 20-30 mg de propofol.

L'instillation d'oxybuprocaine ou de tetracaïne permet l'anesthésie de surface de la cornée et la désinfection des culs de sac conjonctivaux par de la povidone iodique. A elle seule cette instillation permet la chirurgie du segment antérieur (anesthésie topique), aussi nous sommes nous intéressés à l'akinésie oculaire plus qu'à l'analgésie.

Quand les signes cliniques d'une sédation légère apparaissent, l'anesthésie péribulbaire est réalisée.

• **Groupe A** : 6-8 ml de levobupivacaïne 0.5% équivilométrique avec la lidocaïne 2%, en inférot temporal avec une aiguille de 25g, 35 mm. La fin de l'injection définit le T0. Un oculocompresseur de Honan gonflé à 40 mm est mis en place après occlusion de la paupière.

• **Groupe B** : même technique sans oculocompresseur.

• **Groupe C** : même technique avec la levobupivacaïne utilisée seule, et avec une compression oculaire.

• **Groupe D** : le mélange est injecté en temporal inférieur et en sous caronculaire, à l'aide d'une aiguille courte (15 mm) avec une compression oculaire. Les anesthésistes retenus pour cette étude ont tous plus de 10000 anesthésies péribulbaires à leur actif, et la cotation des datas étudiés a été strictement définie au préalable. Il en est de même pour l'appréciation subjective du tonus oculaire après les injections, seule l'expérience acquise nous a permis de le comparer à l'œil opposé, dans l'attente d'une étude tonométrique.

Les mouvements oculaires et palpébraux sont cotés 5 min après la fin des injections :

• **motricité oculaire :**

0 = aucune akinésie dans les quatre directions (supérieure, inférieure, externe, interne)

1 = akinésie partielle, l'œil bouge dans une ou deux directions

2 = akinésie totale des muscles oculomoteurs

• **motricité palpébrale** : on essaye d'ouvrir les paupières contre la résistance du patient

0 = pas d'akinésie, les paupières ne peuvent s'ouvrir

1 = akinésie partielle

2 = akinésie totale, aucune résistance à l'ouverture.

Le tonus oculaire par aplanation digitale est apprécié par le même expérimentateur, en comparaison à l'autre œil (les glaucomateux ont été exclus de l'étude) :

0 (tonus normal),

1 (hypertonie).

La faisabilité et la facilité opératoire sont recueillies auprès des chirurgiens ne connaissant pas la technique employée. En fin d'intervention, satisfaction cotée en oui (0) ou non (1).

Tout effet anormal est noté.

Les scores relevés sont très simplifiés mais ils correspondent au quotidien des anesthésistes : l'anesthésie est-elle complète ou non ?

L'analyse statistique a utilisé le test Chi 2 de Pearson.

## Résultats

Ils sont inclus dans les **tableaux 1 à 3**. La méthode employée dans le groupe A est significativement meilleure que les trois autres en ce qui concerne l'akinésie complète des globes oculaires et des paupières. Une corrélation entre le blocage complet des yeux et des paupières est démontrée. Aucune différence n'est notée concernant le tonus oculaire, la faisabilité et la satisfaction des chirurgiens ( $p < 0.005$ ). Aucun effet indésirable peropératoire n'a été rapporté.

3 patients du groupe D ont « senti » lors de la chirurgie, sans nécessité de compléter l'anesthésie, soit par voie intraveineuse, soit par l'injection intracaméculaire de lidocaïne.

### Fréquence du bloc palpébral

Score	0	1	2
Group A	0	1	49
Group B	1	18	31
Group C	1	14	35
Group D	0	18	32

### Pourcentages du bloc palpébral

Score	0	1	2
Group A	0.0	0.5	24.5
Group B	0.5	9.0	15.5
Group C	0.5	7.0	17.5
Group D	0.0	9	16.0

**Tableaux 1 :** fréquences et pourcentages du bloc palpébral  
X-carré = 22.9548, df = 6, p-value = 0.0008118

La significativité des différences montrées dans le tableau 1 impose la méthode du groupe A comme étant la meilleure concernant l'akinésie complète des paupières

### Fréquence du bloc oculaire

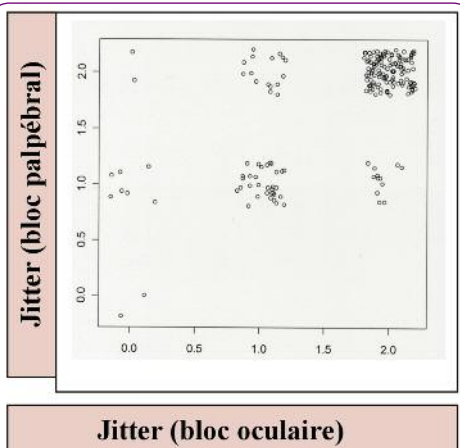
Score	0	1	2
Group A	2	3	45
Group B	2	13	35
Group C	1	17	32
Group D	6	15	29

### Pourcentages du bloc oculaire

Score	0	1	2
Group A	1.0	1.5	22.5
Group B	1.0	6.5	17.5
Group C	0.5	8.5	16.0
Group D	3.0	7.5	14.5

**Tableaux 2 :** fréquences et pourcentages du bloc oculaire  
X-carré = 19.1367, df = 6, p-value = 0.003939.

La significativité des résultats du bloc oculaire évolue dans le même sens que pour l'akinésie palpébrale en ce qui concerne le groupe A.



**Tableau 3 :** blocs palpébraux et oculaires.  
La corrélation entre les deux blocs est significative  
( $p = 0.638$ .)

Aucune variation tensionnelle justifiant l'injection d'un hypotenseur n'est relevée.

Aucune poussée hypertensive peropératoire nécessitant un hypotonisant oculaire n'est apparue.

Il n'y a eu aucune variation du rythme cardiaque.

Nous n'avons pu étudier la durée d'action des différents blocs car les patients sont tous rentrés chez eux avec un pansement oculaire 2 h après la chirurgie, mais à J1, les chirurgiens n'ont constaté aucun bloc prolongé.

En terme de sécurité et d'analgésie, les 4 groupes sont homogènes, en terme d'akinésie le groupe A est très supérieur aux autres.



## Discussion

Injectée en péribulbaire, la levobupivacaine à 0.5 % utilisée seule ou associée à la lidocaïne 2 % entraîne une analgésie suffisante pour l'extraction de la cataracte 5 min après la réalisation du bloc.

La chirurgie oculaire n'étant pas réservée au segment antérieur de l'œil, notre propos est de démontrer qu'une péribulbaire peut être réalisée et entraîner un bloc moteur oculaire et palpébral en 5 min, rivalisant avec les autres méthodes utilisées.

L'avantage de l'akinésie palpébrale est évident chez les patients pusillanimes ou présentant un blépharospasme.

L'akinésie du globe offre plus de confort aux chirurgiens et de sécurité aux patients ayant un nystagmus, un strabisme, ou des problèmes de communication (étrangers ne parlant pas la langue, malentendants...).

Même si le risque est mineur, l'anesthésie péribulbaire permet la gestion de complications peropératoires imprévues (issue de vitré) sans douleurs pour les patients.

Garder l'habitude de pratiquer les blocs oculaires trouve en outre sa justification pour les chirurgies du segment antérieur plus longues (combinées, implants suturés ou changés, greffes de cornée), mais aussi pour toute la chirurgie du glaucome, du segment postérieur voire des strabismes.

Nous ne pouvons comparer nos résultats à ceux des études Britanniques qui ont utilisé de la levobupivacaine à 0.75 %, néanmoins sur un plan théorique, comme nous avons utilisé des concentrations plus faibles, les risques de toxicité devraient être amoindris, comme cela est décrit avec la bupivacaine<sup>(3, 4, 5)</sup>.

Dans cette étude le nombre de cas est insuffisant pour démontrer l'absence de toxicité musculaire, mais depuis deux ans que nous employons cette molécule (5000 cas) aucun accident musculaire n'a été rapporté alors que la diplopie postopératoire reste une complication fréquente des locorégionales<sup>(6)</sup>.

Aucune complication hémorragique, palpébrale ou rétrobulbaire n'a été signalée, alors que nous réalisons les anesthésies péribulbaires chez les

patients sous antivitamines K et /ou antiaggrégants plaquettaires.

L'absence de variation hémodynamique est expliquée, en ce qui concerne l'élévation de la PA par la qualité de l'analgésie, l'absence de chute tensionnelle par l'arrêt préopératoire immédiat des IEC et l'absence de vagotonie par le blocage du reflexe oculocardiaque entraîné par l'anesthésie péribulbaire.



## Conclusion

L'anesthésie péribulbaire décrite dans le groupe A et réalisée avec une aiguille de 35 mm, a consisté en l'injection postérieure de 6-8 ml de levobupivacaine 0.5% - lidocaïne 2 % par un site unique temporal inférieur. Après une compression au ballonnet de Honan de 5 mn, l'akinésie oculaire et palpébrale est très souvent complète et permet à la chirurgie de débiter immédiatement. Aucune complication n'a été rapportée, et l'utilisation du mélange satisfait l'anesthésiste, le chirurgien et le patient par la qualité de l'analgésie délivrée. Ce nouvel anesthésique local nous redonne confiance en l'anesthésie péribulbaire. ■

Conflits d'intérêts : aucun



## Remerciements

Nous remercions le Dr Saïk Urien, Directeur de l'INSERM du Centre René Huguenin, Saint Cloud, pour son aide concernant l'analyse statistique de l'étude.

## RÉFÉRENCES

- 1 McKibbin M. The preoperative assessment and investigation of ophthalmic patients, *Eye* 1996; 10: 138- 140
- 2 Gobeaux D, Brunelle E. Technique de peribulbaire pour la phacoémulsification chez les patients sous anticoagulants. In *Reflexion Ophtalmologique*, 2006; 95 (11): 39-40
- 3 Karen J, McClellan and Caroline M. Spencer. Levobupivacaine. *Drugs* 0998 Sep; 56 (3): 355-362
- 4 McLeod G A, Burke D. Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001; 56: 331-341
- 5 Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C, Bannister J, Scott NB. Extradural s(-)-bupivacaine: comparison with 0.75 racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998; 80: 289-293
- 6 McLure HA, Rubin A.P. Comparison of 0.75% levobupivacaine with 0.75% racemic bupivacaine for peribulbar anaesthesia. *Anaesthesia* 1998; 53: 1160-1164



# Glaucome & surface oculaire : combattre la progression\*



## Progression du glaucome : prévention, contrôle, protection

### ■ Taux de progression du glaucome : approche théorique

d'après la communication du  
Pr JF. Rouland, CHU Lille

Le glaucome est une neuropathie optique progressive qui survient sur des patients qui vont éventuellement constater les modifications induites par une éventuelle évolution mais également des événements intercurrents tels que le vieillissement naturel, une cataracte ou une dégénérescence maculaire liée à l'âge. La prise en charge thérapeutique est un élément fondamental, liée bien entendu, à l'observance. Les éléments précités vont donc intervenir de concert et influencer la progression. Ceci explique la diversité des formes de progression.

#### Tous les patients ne progressent pas au même taux (même à une même PIO!)

Quel patient, et à quel taux ?



\* Symposium organisé dans le cadre  
des Journées de Réflexions Ophtalmologiques  
JRO - 13 mars 2009

RAPPORTEUR DU SYMPOSIUM : ESTHER BLUMEN OHANA

Centre du Glaucome, CHNO des Quinze-Vingts

Il peut s'agir d'une évolution détectable :

- **évolution de la structure**, avec une altération perceptible des fibres nerveuses rétiniennes ou de la papille;
- **évolution de la fonction sur le champ visuel**, élément essentiel du suivi d'une progression glaucomateuse comme le démontrent les travaux de Chauhan ; différentes approches fonctionnelles sont à notre disposition en matière d'exploration du champ visuel, en fonction du degré d'atteinte. On souligne aussi la corrélation entre la perte des cellules ganglionnaires et l'apparition de scotomes.

Le taux de progression est une notion fondamentale en matière de glaucome avec pour objectif ultime de préserver l'acuité visuelle de nos patients au sein d'un champ visuel le plus large possible. La progression de la neuropathie est à différencier des événements liés à l'âge, nous perdons chaque jour des cellules ganglionnaires et des patients stabilisés peuvent néanmoins voir leur champ visuel se dégrader sous l'influence du vieillissement ou de comorbidités liées à l'âge.

**En pratique** ; que doit-on explorer, la structure ou la fonction pour suivre cette progression ? Probablement les deux même si les analyseurs de fibres dont on a démontré la pertinence pour les formes précoces perdent leurs spécificité et sensibilité au-delà de 6 dB de MD au champ visuel. Nous avons à notre disposition des outils d'imagerie

qui permettent de souligner les zones de modification de la structure qui peuvent devancer la dégradation du champ visuel correspondante. Ces outils de détection de progression d'altération de la structure seront idéalement couplés à la surveillance du champ visuel qui reste aujourd'hui la référence en matière de surveillance et de progression de la maladie glaucomateuse. La mise en évidence d'une progression au niveau du champ visuel, n'est pas toujours simple et univoque ; Chauhan a récemment cherché à déterminer le nombre de champs visuels nécessaires pour mettre en évidence une variation réelle. La majeure partie des patients perdent entre 0 et 3dB de MD par an et il faudra multiplier les examens de champ visuel pour les patients évoluant vite afin de mettre en évidence la progression rapidement et ajuster la prise en charge ; pour des patients évoluant à un rythme moindre, Chauhan recommande 3 à 5 champs visuels sur 2 ans afin de dessiner la pente évolutive du MD.

Les notions fondamentales soulignées par ces travaux sont :

- il faut un nombre suffisant d'examen avant d'affirmer une évolutivité
- il faut systématiquement utiliser le même test
- il faut respecter les critères de fiabilité de l'examen

Au niveau du champ visuel, sont également proposés des outils représentant une aide précieuse pour mettre en évidence une progression et dans un futur proche, il est probable que ces outils pourront être associés à ceux des analyseurs de fibres afin d'affiner encore cette notion de progression au niveau de la structure et de la fonction.

## ■ Taux de progression du glaucome : approche pratique

d'après la communication du  
Pr JP. Nordmann, CHNO des XV-XX, Paris

La progression est l'indice essentiel de l'impact fonctionnel du glaucome, c'est la base principale des décisions cliniques en pratique quotidienne, c'est l'élément central dans les études cliniques majeures dans le glaucome. La problématique est de mesurer ce taux de progression de façon fiable, car en fonction de l'atteinte initiale et du taux de progression constaté, on va se trouver confronté à des situations variables. Ainsi un patient qui aurait une atteinte initiale de 4 dB de MD, avec un taux de progression de 2 dB par an, risque de perdre sa fonction visuelle, alors qu'un autre patient avec une atteinte initiale identique et un taux de progression de 0.2 dB par an est à priori à l'abri. Il est important également de prendre en considération l'atteinte initiale, qui va être d'autant plus

inquiétante qu'elle est importante, et l'allongement de la durée de vie des patients.

Le taux de progression n'est pas toujours simple à déterminer du fait de la variabilité des résultats du champ visuel et il faut distinguer une variabilité de réponse d'une réelle aggravation. Ceci est extrêmement difficile en pratique, et la tendance actuelle est d'approcher cette différenciation en terme statistique.

Récemment sur les appareils de type Humphrey, s'est développé le GPA2, nouveau programme orienté sur la progression mise en exergue statistiquement ; un nouvel indice global est accessible, c'est le VFI (visual field index ou indice de champ visuel) qui à l'instar du MD va tenir compte de la localisation de l'atteinte accordant plus d'importance aux déficits proches du centre. Le VFI est exprimé en pourcentage, et correspond schématiquement à la proportion de champ visuel résiduel. Le VFI est pondéré en fonction de la localisation de l'atteinte, complète le MD, est moins sensible aux troubles des milieux comme la cataracte. Ainsi le calcul de l'évolutivité du champ visuel pourra utiliser ce nouvel indice qui présente un certain nombre d'avantages et en particulier sa corrélation avec le nombre de cellules ganglionnaires.

Pour distinguer la variabilité des résultats d'une réelle aggravation, l'appareil se propose d'analyser une série de champs visuels d'un patient donné et de comparer ses performances sur le plan statistique, à d'autres champs visuels qui s'aggravent. Pour ce faire, il est nécessaire d'obtenir pour le patient étudié deux champs visuels de référence initiaux, afin d'avoir une moyenne de base. Puis ensuite le taux de progression est analysé d'une part par le biais du VFI mais également point par point, avec une représentation en triangles vides ou pleins, suivant une aggravation constatée à un examen ou confirmée à plusieurs reprises. Le relevé

de progression permet d'avoir une idée sur l'évolutivité du champ visuel en question et on peut projeter l'atteinte prévisible à 5 ans si la pente d'évolution n'est pas modifiée... Cette analyse part du principe que la progression est souvent linéaire et a pour intérêt essentiel de permettre de réajuster la prise en charge thérapeutique en fonction de la tendance évolutive constatée.

Jusqu'à présent, en matière de périmétrie automatisée, on comparait les performances d'un sujet à une base de données normative à un instant T ; ce nouvel outil GPA2 permet de comparer l'évolution d'un patient donné à une banque de données de patients dont l'évolution est prise en considération sur le plan statistique. Cet outil semble très prometteur, reste à confirmer sa validité et son intérêt en pratique clinique quotidienne.

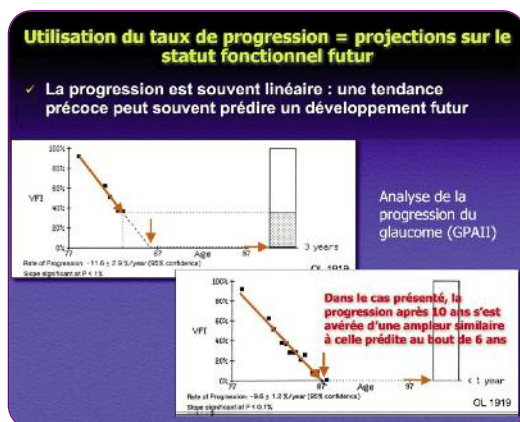
## ■ Progression du glaucome & prise en charge thérapeutique

d'après la communication du  
Dr Y. Lachkar, Hôpital St Joseph, Paris

La prise en charge va être individualisée et ajustée au taux de progression de la maladie glaucomateuse, tout en prenant en considération les modifications induites par l'âge ou les difficultés d'observance intercurrentes.

La molécule idéale pour cette prise en charge permettrait de baisser la pression intra-oculaire, d'améliorer le flux sanguin oculaire et d'avoir un effet neuro-protecteur.

Les travaux du *Canadian Glaucoma Study* (CGS) font intervenir la notion de pression intra-oculaire cible, pour la prise en charge thérapeutique, ie la pression intra-oculaire idéale en fonction du stade évolutif. Les grandes études cliniques randomisées sont d'une aide précieuse pour évaluer la baisse pressionnelle nécessaire pour un stade évolutif donné. Ainsi pour un patient hypertone oculaire, une baisse



pressionnelle de 20% peut être suffisante alors que pour un glaucome avancé, on va être beaucoup plus exigeant.

La pression intra oculaire cible est un concept qui fait intervenir le degré d'atteinte et la pression intra-oculaire initiales, l'espérance de vie du patient, le taux de progression avec des exigences en rapport. On peut citer en exemple l'EMGT (Early Manifest Glaucoma Trial) où chaque mmHg de baisse pressionnelle obtenue abaissait le taux de progression de 10%.

Une étude plus récente va dans le même sens, à savoir la Canadian Glaucoma Study où chaque mmHg de pression intra-oculaire supplémentaire serait associé à un taux de progression de 19%.

Le taux de progression est au centre de la prise en charge thérapeutique, il intervient directement sur la pression intra-oculaire cible (plus le taux de progression est important et plus la pression intra-oculaire cible va être basse), chaque mmHg compte .... Actuellement l'approche thérapeutique reste essentiellement pressionnelle....

### Etude CGS

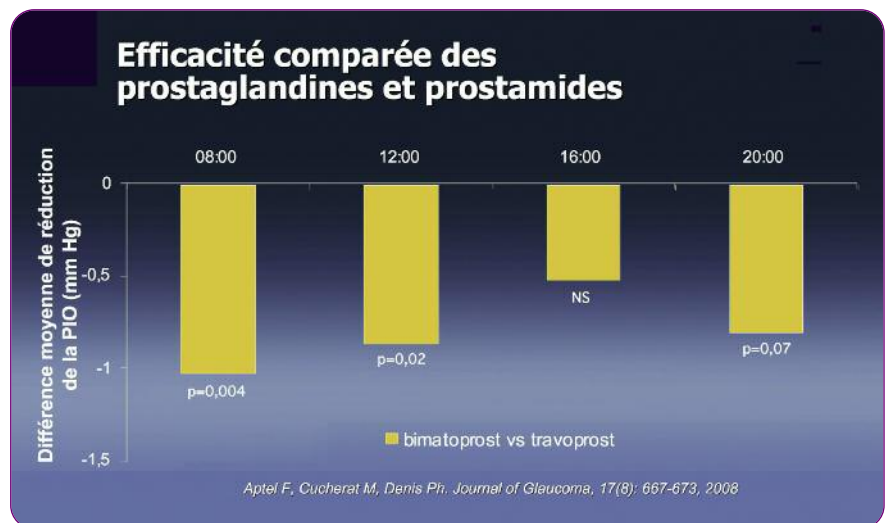
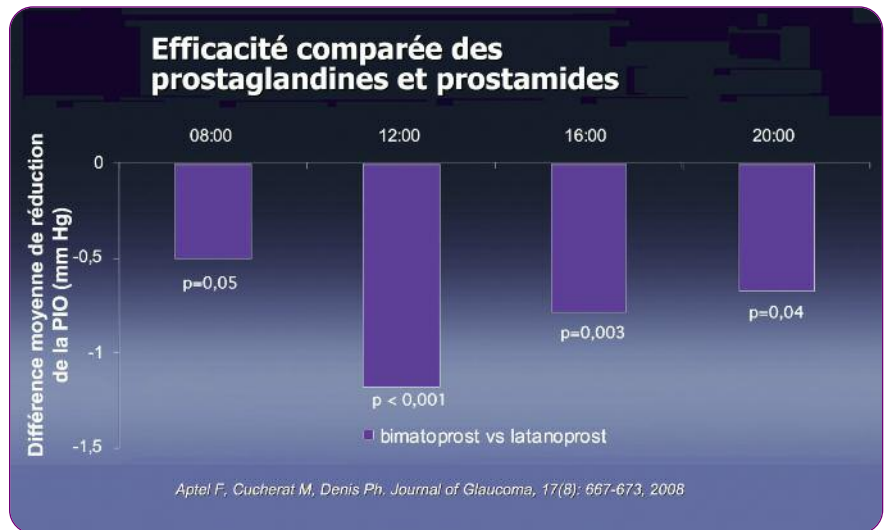
#### • Résultats:

- PIO moyenne durant le suivi directement et significativement associée avec la progression:
  - Chaque mmHg augmente de 19% le risque de progression
- Les femmes sont 2 fois plus susceptibles de progresser
- L'âge: 4% de risque de progression en plus/année
- Niveau anormal d'anticardiolipin (ACA): 4 fois plus de risques de progresser

### ■ Les associations fixes pour le contrôle de la PIO

d'après la communication du  
Dr E. Sellem, Centre Kléber, Lyon

Abaisser la pression intra oculaire est efficace dans la prise en charge de la neuropathie optique glaucomateuse, comme cela est démontré dans l'OHTS, l'EMGT, le CGNTS, l'AGIS, à tous les stades de la maladie. L'efficacité des



différentes classes thérapeutiques est connue (cf la méta-analyse de Van derValk) : les analogues de prostaglandines sont les plus efficaces en matière de baisse pressionnelle oculaire suivis par les bêta-bloquants puis enfin les alpha-mimétiques et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. A terme la plurithérapie est souvent nécessaire, et ne serait ce que dans l'OHTS une bithérapie était nécessaire chez 6 patients sur 10 et une trithérapie dans près de 10% des cas. En France, nous disposons de 8 combinaisons fixes qui ont toutes en commun de comporter un bêta-bloquant (Timolol 0.5%). Les combinaisons fixes sont préférées actuellement aux instillations séparées.

Elles peuvent être rapidement proposées en cas de pression intra oculaire initiale très élevée, de papille très excavée, de champ visuel très dégradé mais aussi quand le suivi est difficile et le rythme de progression important. Les avantages des combinaisons fixes sont nombreux et tournent autour de l'aspect pratique, la qualité de vie, la tolérance ; l'observance est meilleure, les effets secondaires moindres.

Comment comparer les combinaisons fixes qui comportent des prostaglandines ?

Une méta analyse a été menée dans le service du Pr Denis, elle compare l'efficacité et la tolérance des trois analogues

de prostaglandines dont nous disposons en France. Le bimatoprost est plus efficace en terme pressionnel, à tous les points de mesure quand on le compare au latanoprost ou au travoprost.

Ces études précitées suggèrent que l'association fixe bimatoprost-timolol est efficace en terme de baisse pressionnelle. L'étude de Martinez semble, elle, démontrer une efficacité supérieure à celle de l'association fixe latanoprost-timolol.

### ■ La neuro protection contre la progression du glaucome

*d'après la communication du  
Pr A. Bron, CHU de Dijon*

A. Bron rapporte le cas clinique d'un patient né en 1934 qui, lors d'un voyage, décrit une baisse d'acuité visuelle associée à une douleur oculaire ; il est rapatrié en France 72h plus tard avec une crise de fermeture de l'angle irido cornéen bilatérale réduisant la vision à VBLM, sa pression intra oculaire à 50 mmHg ODG. Il a bénéficié en urgence de traitements médicaux classiques, de ponctions de chambre antérieure ; on a pu réaliser les iridotomies périphériques et la pression intra-oculaire au décours est restée élevée justifiant une chirurgie combinée cataracte-trabeculectomie du côté gauche. L'acuité visuelle actuelle est de 7/10 pour l'œil droit et de 8/10 pour l'œil gauche, la pression intra oculaire est de 7 et 10 mmHg. Les papilles sont d'analyse difficile ; en revanche, si on s'intéresse à la fonction, ce patient a perdu depuis l'épisode initial 1 dB par an au niveau de son champ visuel, ce qui est confirmé par l'analyse point par point.... Et ce malgré une pression intra oculaire basse. Cette évolution péjorative est confirmée par les analyses de fibres nerveuses rétinienne dont le patient a pu bénéficier en OCT et HRT. Ce cas clinique illustre bien la place que pourrait avoir la neuro-protection et les limites du contrôle tonométrique.

Toute la voie visuelle est atteinte en cas de glaucome, il est vrai que les cellules ganglionnaires sont touchées mais le nerf optique dans sa portion distale aussi, le corps genouillé latéral également et cela va jusqu'au cortex occipital.

Il est vrai que nous ne disposons pas à l'heure actuelle de produit qui ait fait la preuve de son efficacité en matière de neuro-protection chez l'homme mais le produit le mieux documenté en matière de recherche et d'expérimentation animale est la brimonidine qui agit en augmentant les facteurs de croissance. Une drogue idéale instillée par voie locale, abaisserait la pression intra oculaire, et aurait un rôle neuro protecteur .... Qu'en est-il des injections intra vitréennes qui permettraient de s'affranchir des problèmes d'observance ?

Quelques réflexions rapportées par des « sages » :

JE. Cairns « la trabeculectomie n'est pas la solution ultime au problème du glaucome »...

M. Schwartz « la neuro protection est un traitement additif de la baisse pressionnelle »....

### ● ● ● ● ● Progression de la sécheresse oculaire/ combattre le cercle vicieux

### ■ Le nouveau schéma de la sécheresse oculaire

*d'après la communication du  
Pr Ch. Baudouin, CHNO des XV-XX, Paris*

#### Quelles pistes pour rompre le cercle vicieux?

- Couper l'inflammation
- Combattre l'hyperosmolarité
- Lutter contre les stimuli nociceptifs
- Améliorer la sécrétion lacrymale

Le glaucome, on l'a vu, est une progression quasi inéluctable, que la prise en charge thérapeutique va

essayer de retarder mais qui reste souvent en pente progressive.

Les classifications et schémas actuels des syndromes secs oculaires ne rendent pas compte de manière satisfaisante des liens physiopathologiques qui existent entre le film lacrymal et la surface oculaire. Ils présentent les syndromes secs oculaires comme provenant de maladies très différentes, souvent disparates, qui peuvent entraîner, de manière séparée ou associée, une hyposécrétion ou une instabilité du film lacrymal protecteur. Mais ils n'expliquent pas pourquoi certaines maladies peuvent déclencher un syndrome sec qui pourra lui-même évoluer de manière autonome, indépendamment de son facteur causal même lorsque celui-ci a disparu. Nous présentons ici une nouvelle approche physiopathologique de cette pathologie complexe dans laquelle les étiologies ne sont plus des maladies indépendantes responsables de syndromes secs autonomes, mais bien des points d'entrée dans un véritable cercle vicieux biologique faisant intervenir tous les acteurs de la surface oculaire, film lacrymal, conjonctive, cornée, mucocytes, cellules inflammatoires et paupières. La flore microbienne peut elle-même jouer un rôle important par le biais de toxines et d'enzymes qui vont altérer la couche lipidique et contribuer à une instabilité supplémentaire du film lacrymal. L'ensemble réalise de véritables cercles auto-entretenus. Lorsque l'œil entre dans un tel cycle biologique, même si la cause initiale a disparu (arrêt du port de lentilles de contact, suppression de conservateurs toxiques ou de médicaments entraînant une hyposécrétion...), le cercle vicieux continue à tourner pour lui-même et enferme les patients dans une souffrance et une inflammation chroniques. Le but de ce type de schéma physiopathologique, dont l'approche mécanistique est tout à fait innovante par rapport aux schémas actuels, est de mieux comprendre pourquoi les patients aux yeux secs sont si souvent enfermés dans une



pathologie chronique qui résiste autant à des traitements qui, s'ils ne sont que symptomatiques ou adaptés à un mécanisme isolé, ne pourront être que partiellement efficaces, voire totalement inopérants.

## ■ L'approche thérapeutique de la sécheresse oculaire

d'après la communication du

Pr C. Creuzot-Garcher, CHU Dijon

### Cyclosporine locale

- Diminution des marqueurs d'inflammation
- Amélioration de certains signes cliniques objectifs
- Bien tolérée
- Pas d'effet systémique
- Pas de surinfection

Au niveau physiopathologique, on passe d'un schéma relativement simpliste avec une hypo lacrymie ou une évaporation lacrymale excessive à un schéma plus complexe dans lequel les différentes étiologies sont en fait un mode d'entrée dans cette boucle infernale où l'inflammation et l'hyperosmolarité jouent un rôle fondamental.

Sur le plan thérapeutique, en matière de sécheresse oculaire, les avancées sont minimales avec des traitements substitutifs que l'on connaît.

Toutefois, il ne faut pas négliger les conseils environnementaux, l'action sur le traitement systémique n'est pas indispensable et risque de décompenser l'état général du patient. Le sevrage tabagique, en revanche, peut être intéressant tout comme les recommandations ergonomiques quant à l'usage de l'écran d'ordinateur ou les humidificateurs d'atmosphère.

Les larmes artificielles constituent la clef du traitement de la sécheresse oculaire, par leur capacité lubrifiante et leur qualité sera appréciée par rapport à leur viscosité. Des règles associées à la prescription seront détaillées au patient, à savoir préférer les produits sans conservateurs, instiller régulièrement le collyre sans attendre d'avoir mal, adapter les prises et la nature des produits en fonction des activités.

Il est aussi important de traiter les conditions associées, comme traiter une meibomite par exemple.

Une autre piste est de tenter de conserver le film lacrymal en utilisant des lunettes qui vont limiter l'évaporation des larmes, en favorisant l'obstruction des points lacrymaux. Les sécrétagogues sont également un outil intéressant dans la sécheresse oculaire sous réserve d'une bonne tolérance, il en est de même pour la pommade vitamine A.

Les autres alternatives plus rarement utilisées sont la fibronectine et les facteurs de croissance, le sérum autologue, les membranes amniotiques pour les sécheresses oculaires graves et dans les kératites neuro-trophiques sévères.

Le contrôle de l'inflammation est une approche nouvelle dans la prise en charge des sécheresses oculaires, quelles qu'en soient les causes. Les anti inflammatoires non stéroïdiens sont utilisables mais plutôt mal tolérés au long cours ; les corticoïdes constituent également une arme intéressante, notamment en cure courte du fait de leurs effets secondaires potentiels. Les cyclines sont également utilisées dans cette approche anti inflammatoire, en dehors de toute action antibiotique. La cyclosporine constitue une autre approche pour ses qualités anti inflammatoires notamment.

La dernière approche est le support hormonal et pose le problème de l'utilisation d'androgènes en topique.

Même si prendre le problème à sa source (comme le climat androgénique chez la femme ménopausée) reste souhaitable de même que le contrôle de l'inflammation pour casser ce cercle vicieux, le traitement substitutif reste à ce jour incontournable. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Kass MA et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002 ; 120: 701-13.
- 2- Heijl A et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002 ; 120:1268-79.
- 3- Leske MC et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003 ; 121:48-56.
- 4- The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) 7: The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000 ; 130:429-40.
- 5- Van der Valk R, et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology* 2005 ; 112:1177-85.
- 6- Aptel F et al. Efficacy and Tolerability of Prostaglandins Analogs. A Meta analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Journal of Glaucoma* 2008 ; 17: 667-73.
- 7- European Glaucoma Society : Guide pour les glaucomes. 11<sup>è</sup> édition. Editions Dogma.
- 8- Chauhan BC et al. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2008 ; 92: 569-73.
- 9- Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *J Fr Ophtalmol* 2007 ; 30: 239-46.
- 10- Chauhan BC et al. Canadian Glaucoma Study: risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2008 ; 126: 1030-6.



# Confort visuel en chirurgie de la cataracte\*

SYMPOSIUM HOYA DANS LE CADRE DE LA SFO 2009

## Confort visuel et exigences personnalisées

D'après la communication du Pr P.J. Pisella

Compte-tenu des progrès récents considérables concernant les machines, la taille des incisions et la qualité optique des implants, la chirurgie de la cataracte s'apparente de plus en plus à une chirurgie réfractive. La réduction de la taille de l'incision réduit son effet astigmatogène. Les incisions standards actuelles se situent entre 2 et 2,4 mm.

Les progrès concernant la qualité de vision résident également dans les nouvelles explorations aberrométriques qui permettent une quantification et une meilleure compréhension de l'équilibre entre aberrations sphériques cornéennes et cristalliniennes. Il en résulte une analyse plus fine des effets de la qualité optique ou de la multifocalité des implants sur la qualité de vision.

## Confort visuel et micro-incision

D'après la communication du Dr A. Abenham

L'un des principaux enjeux de la chirurgie de la cataracte est la correction de l'amétropie sphéro-cylindrique préexistante avec le maximum de précision. L'une des principales clés, en ce qui concerne l'astigmatisme, est la taille de l'incision. Outre la réduction de l'astigmatisme induit, les petites incisions réduisent le risque infectieux.

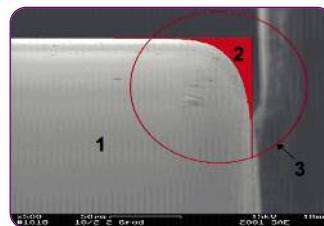


Alain Abenham nous a présenté le nouvel implant HOYA iMics Y-60H monofocal jaune en acrylique hydrophobe, dont l'avantage est de passer par une incision inférieure à 2,2mm. Son insertion est particulièrement aisée sans avoir besoin de forcer sur les berges de l'incision, comme nous l'a montré le Dr Abenham.

## Quels facteurs décisifs dans la lutte contre les PCO ?

D'après la communication du Pr L. Werner

Le bord carré des implants est l'un des principaux facteurs qui réduit le taux d'opacification capsulaire postérieure par inhibition de la migration cellulaire le long de la capsule postérieure. Ce bord carré est plus ou moins « arrondi » selon les implants. Afin d'étudier « l'arrondi » du bord postérieur de l'implant, une analyse a été réalisée sur des coupes d'implants en microscopie électronique à balayage. Les caractéristiques du bord des implants ont pu être étudiées en utilisant le logiciel Autocad. L'étude a porté sur la surface entre un angle théorique parfait et l'angle réel du bord de l'implant. Plus la surface est faible, plus l'angle réel est proche d'un angle parfait.



1: LIO  
2: Zone de déviation par rapport à l'angle de 90°  
3: Zone de référence

Après avoir démontré *in vitro* que le taux de migration cellulaire de part et d'autre du bord est d'autant plus important que l'angle est moussé, cette surface a été comparée pour les implants actuellement disponibles en silicone, en acrylique hydrophobe puis en acrylique hydrophile. Les implants ont ainsi été classés en fonction de l'arrondi de leur bord « carré » (surface variant entre 340 microns<sup>2</sup> pour les plus mousés à 70 microns<sup>2</sup> pour les plus carrés). Il a été montré que ce sont les implants en silicone qui ont les bords les plus carrés, suivis des acryliques hydrophobes et enfin des acryliques hydrophiles qui ont les plus bords les plus mousés. Par ailleurs, il a été montré sur un implant HOYA standard en acrylique hydrophobe qu'un usinage spécial peut rendre le bord beaucoup plus carré (faisant passer cette surface de 329 à 39 microns<sup>2</sup> seulement). Cette nouvelle technologie HOYA devrait contribuer à placer les implants de la gamme en tête des bords carrés les plus efficaces.

## Multifocalité et confort visuel : implant multifocal iSii

D'après la communication du Dr P. Rozot

Le nouvel implant multifocal (iSii ou PY 60MV) en évaluation par HOYA est un

\* Rapporteur du symposium : Olivier Prisant  
Clinique de la Vision, Fondation Rothschild, Paris

implant jaune en acrylique hydrophobe, disponible en version préchargée, de la catégorie « réfractif ». Il présente 3 zones sur sa face antérieure : une zone périphérique et une zone centrale pour la vision de loin et une zone intermédiaire pour la vision de près. Il faut noter que l'addition n'est que de 3 D (contrairement à la plupart des autres implants multifocaux qui ont une addition de 4 D).



Cette addition de 3 D sur l'implant ne correspond qu'à une addition de +2,25 D en lunettes. Plus qu'une véritable autonomie en vision de près, cet implant propose donc une vision de loin avec une qualité proche d'un monofocal avec une composante additive pour la vision intermédiaire. Cette approche améliorerait la qualité de vue par rapport aux autres multifocaux et s'adresserait plutôt aux patients actifs nécessitant une bonne qualité de vision ainsi qu'une autonomie en vision intermédiaire (travail sur ordinateur ++, partitions de musique...) et acceptant le port d'une correction occasionnelle pour la vision de près.

Les premiers résultats cliniques montrent une sensibilité aux contrastes très préservée comparable à celle des implants monofocaux, ainsi qu'une meilleure tolérance au tilt et au décentrement par rapport à d'autres multifocaux. Les visions de loin et intermédiaire sans correction sont bonnes. La vision de près sans correction en binoculaire est supérieure à P3 dans 75% des cas



## Micro-incision et implant : un mariage de raison ?

D'après la communication du Dr D. Monnet



iSert

D. Monnet a souligné la réflexion qui doit s'opérer entre la taille de l'incision, source d'astigmatisme et la qualité optique de l'implant, pièce maîtresse de la stratégie visant à optimiser la qualité de vision postopératoire. Plus la taille de l'incision est petite, plus la construction de cette dernière s'avère cruciale de manière à préserver l'étanchéité. Il est important de noter qu'une fuite, aussi minime soit-elle, peut générer une hypotonie oculaire avec gradient de pression négatif, responsable d'un flux rétrograde vers l'intérieur de l'œil, augmentant considérablement le risque infectieux. L'intérêt porté à la mini-incision et à la réduction de l'astigmatisme ne doit pas faire oublier la nécessité de faire passer par cette incision toujours plus petite, un implant réunissant les qualités optiques et structurelles requises en 2009. Pour illustrer ce que serait cet implant « parfait », le Dr Monnet en a énuméré les critères en insistant sur le développement d'un système préchargé tel que l'iSert HOYA avec son implant hydrophobe à filtre de lumière bleue, à bords carrés et son optique de 6mm asphérique.



## Implantation moderne : le point de vue du rétinologue

D'après la communication du Dr F. Lignereux

Parmi les éléments qui influencent la qualité de vision postopératoire, il faut bien sûr citer la fonction maculaire, qui n'est malheureusement pas toujours optimale chez les patients âgés. Ceci justifie d'autant plus la recherche d'une qualité optique optimale des implants.

Même si l'intérêt du filtre jaune des implants paraît une évidence clinique pour protéger la macula, aucune étude clinique n'apporte encore la preuve scientifique d'un véritable effet protecteur. Du point de vue du rétinologue, les implants jaunes ne gênent en rien la visualisation ou la chirurgie rétinienne.

En revanche, un rhexis suffisamment large et surtout une taille d'implant minimale de 6 mm sont nécessaires pour visualiser correctement la périphérie rétinienne.

Selon une étude rétrospective récente sur 25 ans, le risque de décollement de rétine (DR) après chirurgie de la cataracte augmente d'une manière linéaire avec le temps (1% à 7 ans, 2% à 20 ans). La phacoémulsification ne semble pas diminuer le risque par rapport à l'EEC. Une rupture capsulaire est un facteur aggravant nettement le risque. Ce dernier est encore plus élevé chez le myope fort et ceci d'autant plus que le patient est jeune avec un vitré encore adhérent à la rétine. ■

Conflits d'intérêts : aucun

le Groupe **HOYA / PENTAX**

remercie chaleureusement les membres du Jury pour leur implication dans le Concours Photos organisé avec le soutien de la SFO :

Pr B. COCHENER (Brest), Dr Y. GULDENFELS (Strasbourg), Pr T. HOANG-XUAN (Paris), Dr F. LIGNEREUX (Nantes-St Herblain), Pr S. MILAZZO (Amiens), Dr G. QUENTEL (Paris), Pr M. WEBER (Nantes)

Les 12 meilleurs clichés sélectionnés par le Jury ont été récompensés par un appareil photo PENTAX et sont publiés dans Réflexions Ophtalmologiques, N°125 du mois de mai.

Devant le succès de ce concours et la motivation commune des participants et du Jury, nous espérons que le concours sera reconduit l'année prochaine

# Glaucome : facteurs de risque et décisions thérapeutiques \*

**A** l'occasion du congrès annuel de la Société Française d'Ophtalmologie, les laboratoires Pfizer ont réuni un ensemble d'experts dans le domaine du glaucome afin de dresser une vision d'ensemble de la pathologie et de sa prise en charge au quotidien en 2009. Sous la présidence du Professeur Jean-Philippe Nordmann, les experts nous ont ainsi proposé une synthèse des récentes études cliniques françaises menées en partenariat avec les Laboratoires Pfizer. Les nouvelles données permettent ainsi d'enrichir les connaissances sur les pratiques diagnostiques et thérapeutiques du glaucome et de révéler pour la première fois de nouveaux facteurs de risque dans l'apparition du glaucome.

## E-TUD : Pratique des ophtalmologistes en 2009 en partenariat avec la SFG

(Société Française de Glaucome)

*D'après la communication*

*du Pr Jean-Philippe Nordmann (Paris)*

E-TUD est une enquête multicentrique transversale sur un jour, permettant d'obtenir une photographie réelle de la prise en charge, et visant à évaluer le profil des patients atteints d'hypertonie

*RAPPORTEUR DU SYMPOSIUM : ALEXANDRE DENOYER*

*CHNO des XV-XX, Paris*

intraoculaire ou de glaucome suivis quotidiennement en consultation. Les résultats d'E-TUD ont été comparés aux résultats d'EFGH1J, enquête menée par Pfizer en 2003.

E-TUD a rassemblé 283 ophtalmologistes actifs qui ont inclus 963 patients, âgés de 65 ans, suivis pour une HTO depuis 5 ans ou un glaucome depuis 9 ans en moyennes. 95% présentaient un facteur de risque, essentiellement un antécédent familial ou un facteur de risque oculaire. Le recours à l'imagerie oculaire (GDX, OCT, photographie de la papille) semble de plus en plus courant. En outre, « la prise en charge est plus précoce et les ophtalmologistes diagnostiquent de plus en plus tôt la pathologie » souligne le Pr J-Ph Nordmann, comparés à l'étude menée en 2003.

85% de ces patients bénéficiaient d'un traitement médical à type de monothérapie (50%), association non fixe (35%) et association fixe (15%). **L'étude souligne la tendance confirmée de prescription d'une prostaglandine en première intention (60% des monothérapies initiales).** En 2009, les ophtalmologistes semblent suivre les recommandations, et appliquent les règles de bonne pratique au sein d'une population mieux sensibilisée à sa pathologie.



## PhotoGRAF<sub>1</sub> : Etude des facteurs de risque de glaucome

*D'après la communication*

*du Pr Jean-Paul Renard (Paris)*

PHOTOGRAF est une étude épidémiologique multicentrique transversale cas-témoins (GPAO vs HTO isolée) avec appariement selon l'âge qui avait deux objectifs : définir les facteurs de risque d'une population glaucomateuse comparativement à une population d'HTO isolée, et déterminer une éventuelle association entre le glaucome et certains facteurs nutritionnels ou environnementaux.

L'étude a inclus 678 patients et sa puissance statistique (nombre et design) **a permis de mettre en évidence un certain nombre de facteurs de risques, certains déjà décrits par l'OHTS et l'EGPS, d'autres mis en évidence pour la première fois.** Outre les facteurs de risque oculaires et les antécédents familiaux, soulignons des facteurs de risque sociodémographiques (les agriculteurs semblent plus exposés), un facteur systémique (l'hypercholestérolémie), des facteurs liés au mode de vie (tabagisme actif, et surtout faible consommation d'acides

\* Symposium Pfizer dans le cadre de la SFO 2009

gras polyinsaturés oméga-3), et un nouveau facteur de risque environnemental lié à l'exposition aux pesticides (neurotoxiques).

Cette étude confirme statistiquement pour la première fois l'influence de facteurs de risques nutritionnels et environnementaux dans la pathologie glaucomateuse. De prochaines études permettront ainsi l'élaboration de nouveaux modèles d'analyse multivariée.



## Prise en charge initiale de l'HTO et du glaucome non traités

*D'après la communication*

*du Pr Jean-François Rouland (Lille)*

Le Professeur Jean-François Rouland présentait une étude observationnelle multicentrique prospective à laquelle 642 praticiens ont participé. Celle-ci visait à décrire nos attitudes thérapeutiques théorique et pratique face aux patients présentant une HTO ou un glaucome non traités avec PIO inférieure à 25 mmHg. L'analyse de prise en charge théorique a révélé que notre décision thérapeutique était essentiellement guidée par la recherche d'antécédents familiaux ou des traditionnels facteurs de risques de glaucome. Ainsi, face à une HTO inférieure à 25 mmHg isolée, 32% des praticiens interrogés souhaitaient initier un traitement en l'absence de facteur de risque, contre 87% en présence d'au moins un facteur. En cas de glaucome avéré, la PIO cible théorique était d'autant plus basse qu'il existait une altération du champ visuel. Le traitement de première intention souhaité était alors majoritairement représenté par les prostaglandines (50%) puis les bêtabloquants (36%).

En pratique, l'étude a inclus 1274 patients. Dans le cas d'une HTO isolée, 55% ont reçu un traitement, **alors que les patients présentant un glaucome ont été traités à 96%, avec une**

## prostaglandine en première intention (71%) ou un bêtabloquant (24%).

L'étude a de plus révélé un bon ressenti des patients dans le cadre de leur prise en charge thérapeutique, révélant ainsi un taux de satisfaction supérieur à 90%.



## Quand les bêtabloquants ne suffisent pas pour abaisser la PIO

*D'après la communication*

*du Dr Eric Sellem (Lyon)*

L'étude PREDICOM avait pour but de déterminer les facteurs prédictifs de baisse de 10% de PIO liée à l'introduction d'une prostaglandine en bithérapie chez les patients insuffisamment équilibrés par bêtabloquant seul (association latanoprost-timolol). PREDICOM est une étude ouverte prospective multicentrique sur 3 mois dans laquelle 383 patients ont été inclus. Une PIO initiale élevée est apparue comme facteur prédictif de réponse à l'introduction de cette association. L'étude a révélé une bonne tolérance de cette bithérapie (8% d'irritation locale).

**Ainsi, l'association timolol-latanoprost permet de réduire la PIO de plus de 15% par rapport à une monothérapie chez 4 patients sur 5 ;** sa bonne tolérance et son mode d'instillation mono-quotidien pourraient améliorer la qualité de vie du patient ainsi que l'observance thérapeutique.



## Quelques rappels sur les conclusions de l'OHTS et l'EGPS

*D'après la communication*

*du Pr Alain Bron (Dijon)*

Le Professeur Alain Bron nous rappelle que l'analyse des résultats de l'OHTS a démontré que le traitement de l'HTO permettait d'éviter environ 50% des cas

de conversion en glaucome, et que la prise en compte des facteurs de risque devait constituer un des pivots de notre attitude thérapeutique. Les conclusions de l'EGPS étaient plus mesurées, avec en particulier un taux d'évolution en glaucome peu influencé par le traitement comparativement au placebo. Néanmoins, l'EGPS, basée sur des objectifs, un design et une population différents de ceux de l'OHTS, a globalement confirmé les mêmes facteurs de risques que l'OHTS. « Ces deux études nous éclairent et nous rendent humbles, chacun de nous doit en faire sa propre synthèse et toujours traiter chaque patient au cas par cas et selon sa propre expérience », conclut le Professeur Bron.



## Les calculateurs de risque

*D'après la communication*

*du Pr Philippe Denis (Lyon)*

Elaborés à partir des conclusions des deux études précédemment citées, les calculateurs de risque permettent de détecter les patients à risque de développer un glaucome et d'adapter ainsi notre stratégie thérapeutique. La règle STAR I (conçue d'après les résultats de l'OHTS) évolue aujourd'hui en règle STAR II (OHTS et EGPS) qui permet d'étendre l'éventail de la population en âge (30 à 80 ans) ainsi qu'en PIO initiale (20 à 32 mmHg). Age, PIO, pachymétrie cornéenne, PSD (champ visuel) et excavation papillaire sont intégrés en un unique niveau de risque personnalisé. **A travers des exemples cliniques, le Pr Ph. Denis précise que « la pachymétrie est un facteur déterminant qui modifie non seulement la lecture de la PIO mais aussi directement le niveau de risque ».** Les futurs calculateurs devraient prendre en compte d'autres facteurs de risque, et pourraient aussi renseigner sur l'évolutivité des patients déjà atteints de glaucome.

## Synthèse

D'après la communication  
du Pr Christophe Baudouin (Paris)

E-TUD a révélé que les ophtalmologistes respectaient les recommandations, suivaient les bonnes pratiques, et établissaient un diagnostic de plus en plus précoce au sein d'une population sensibilisée à la maladie glaucomateuse. 80% des patients sont traités, et la moitié bénéficie d'une association thérapeutique, comme l'association

latanoprost-timolol efficace et bien tolérée selon l'étude PREDICOM. De plus, la puissance statistique de l'étude **PhotoGRAF a pour la première fois révélé que certains facteurs nutritionnels (déficit en acides gras polyinsaturés) ainsi que l'exposition professionnelle aux pesticides augmentaient le risque de glaucome.** Ces nouveaux éléments pourraient venir compléter les facteurs de risques reconnus (âge, pachymétrie cornéenne, PIO, PSD et excavation papillaire), et améliorer encore la puissance des calculateurs de risque.

*Le Professeur Ch. Baudouin souligne la qualité et la richesse de ces enquêtes menées en partenariat avec les Laboratoires Pfizer.*

*Ainsi, ces études permettent d'étudier le risque, d'estimer le niveau de probabilité de conversion en glaucome, et donc d'adapter notre attitude thérapeutique tout en délivrant une information précise aux patients. La formation médicale continue d'une part et les journées de sensibilisation du grand public d'autre part contribuent à améliorer encore la prise en charge moderne de l'HTO et du glaucome. ■*

Conflits d'intérêts : aucun

## LU POUR VOUS...

### Uvéïte

Coordonné par Bahram Bodaghi et Phuc LeHoang

Voici le **premier ouvrage de référence francophone sur le sujet.**

La première partie regroupe l'ensemble des données générales portant sur les mécanismes immunologiques, les dernières classifications disponibles, les diagnostics différentiels, les investigations étiologiques ou fonctionnelles et enfin les stratégies thérapeutiques médico-chirurgicales, ainsi que la prise en charge des complications. Chaque entité spécifique est ensuite présentée avec précision dans la deuxième partie de l'ouvrage.

Enfin, les grands syndromes inflammatoires et infectieux sont revus dans les derniers chapitres sous forme de conduites à tenir incluant des arbres décisionnels afin de faciliter leur mémorisation. Une place de choix a été réservée aux différentes méthodes d'imagerie et aux techniques d'analyse moléculaire utilisées à visée diagnostique.

Ce livre est un **guide pratique rédigé par plus d'une cinquantaine d'experts** francophones ou anglo-saxons.

Bahram Bodaghi est professeur à l'Université Pierre et Marie Curie, service d'ophtalmologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Phuc LeHoang est professeur de l'Université Pierre et Marie Curie, chef de Service d'ophtalmologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Collection Atlas en Ophtalmologie - 416 pages - 118 €

D'après un communiqué de presse de Elsevier Masson

## AGENDA

ASSOCIATION DE PERFECTIONNEMENT OPHTHALMOLOGIQUE DE L'EST-PARISIEN

31<sup>e</sup> SYMPOSIUM ANNUEL

FMC  
N° d'agrément en cours

**OPHTALMO-PÉDIATRIE**

Directrice scientifique :  
Professeur Claude SPEEG-SCHATZ

Conférenciers :  
Pr D. BREMOND-GIGNAC, Pr J.L. DUFIER, Dr P. DUREAU  
Dr M.A. ESPINASSE-BERROD, Pr A. PECHEREAU  
Pr C. SPEEG-SCHATZ

Coordonnateurs :  
Pr C. CREUZOT-GARCHER, Dr Y. LACHKAR  
Pr P. MASSIN, Dr A. SALVANET

**VENDREDI 8 ET SAMEDI 9 JANVIER 2010**

HÔTEL THE WESTIN - 3, RUE DE CASTIGLIONE, 75001 PARIS

## RENCONTRES...

### La vie est plus belle... ... en Haute Définition



A partir du 1<sup>er</sup> juin et jusqu'à fin octobre, **Bausch & Lomb** lance une opération exceptionnelle sur les lentilles de contact sphériques PureVision®. L'objectif : promouvoir les lentilles mensuelles en silicone hydrogel.

Durant cette période, pour tout achat de 4 boîtes de **6 lentilles mensuelles PureVision®** sphériques (pour myopes et hypermétropes), 15 € seront remboursés à tous les consommateurs qui en feront la demande via la brochure mise à disposition dans les points de vente participants à l'opération.

Les lentilles mensuelles PureVision® sphériques pour myopes et hypermétropes procurent aux patients une vision en haute définition. Grâce à leur design spécifique, la vision est nettement améliorée en faible luminosité, comme en conduite de nuit.

D'après un communiqué de presse de Bausch & Lomb



JÉRÔME ALLALI  
PARIS 75016 ET HÔPITAL NECKER, PARIS

Figure 1 :  
KERATOGLLOBE sur  
syndrome d'Ehlers-  
Danlos de type VI



JENNYFER ZERBIB,  
DAMIEN GATINEL  
SERVICE DU DR GATINEL,  
FONDATION ROTHSCHILD, PARIS.

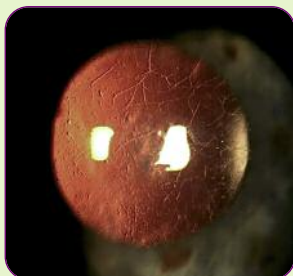


Figure 2 :  
Dystrophie  
Grillagée en lampe  
à fente. Présence de  
lésions radiaires  
stromales avec  
opacification  
cornéenne centrale.

## — RENCONTRES . . . —



Alain Béchettoille et Mir Nezam

### En direct de la SFO : le « peintre Alain Béchettoille »

Qui ne connaît le **Professeur Alain Béchettoille**, glaucomatologue de renommée internationale et qui a formé tant de générations d'ophtalmologistes !

Aujourd'hui, cet homme aux multiples facettes et rebondissements nous revient avec une nouvelle vie professionnelle : la peinture est sa passion actuelle, dont il nous a proposé pendant la dernière SFO une petite « galerie » sur l'Espace Allergan. Ses toiles, ciblées symboliquement sur le glaucome, méritent à l'évidence d'être vues... et achetées.

Bravo à cet homme dont le talent n'aura pas fini de nous émerveiller !

Dr Jacques HALIMI

## DMLA : le dépistage reste une priorité



L'Association Française pour le dépistage et la prévention des Maladies de la Vision, dite « OPHTABUS », est une association Loi 1901, qui depuis bientôt 5 ans, a dépisté plus de 3000 personnes et diagnostiqué

20% de pathologies dont la moitié sont des DMLA.

Six véhicules partiront de Vendée à partir du 29 juin pour se rendre chacun dans l'un des départements suivant : Gers, Lot et Garonne, Creuse, Jura, Vosges et Vendée.

*D'après un communiqué de presse de l'Association DMLA*

## Cebrolux

Citicoline 400 mg (exprimée en choline)

La citicoline est un acide aminé endogène qui intervient dans la composition des phospholipides membranaires. Elle favoriserait le maintien de l'intégrité et des capacités fonctionnelles cérébro-sensorielles, notamment neuro-rétiniennes. La citicoline ou CDP-choline, est une molécule de type neuroprotectrice disponible et bien tolérée dont l'efficacité clinique est déjà validée dans les ischémies cérébrales aiguës (Saver JL 2008). A ce jour neuf études cliniques de phase III incluant près de 300 patients ont déjà été publiées pour évaluer les résultats de la citicoline sur les structures rétinienne. Son excellente tolérance et sa sécurité d'utilisation ont été démontrées. La mise à disposition sur le marché français de la citicoline par voie orale relance l'intérêt de cette molécule en ophtalmologie.



Complément alimentaire  
Boîte de 30 sachets de 3,5 g.  
Poudre instantanée avec édulcorant.

*D'après un communiqué de presse de Densmore*

## Succès global pour BIB Excel et la contactologie française

A l'occasion du Grand Prix de l'innovation qui a eu lieu lors du Salon Européen de l'Innovation, **Precilens** a reçu la mention spéciale du jury afin de récompenser son innovation dans le domaine de la presbytie avec la **BIB Excel**, qui procure le confort d'une lentille sphérique et une qualité de vision remarquable.

Ce succès est international avec un lancement en cours aux Etats-Unis grâce à des accords entre Precilens et les trois plus importants fabricants de lentilles de contacts perméables à l'oxygène, dont Essilor.

*D'après un communiqué de presse de Precilens*

## Rupture de stock Sterdex

La reprise de l'exploitation de la pommade ophtalmique en récipient unidose Sterdex par les Laboratoires Théa passera par une phase transitoire, jusqu'à octobre 2009, de rupture de stock, liée à un délai incompressible de mise en place d'un nouveau process de fabrication.

*En cas de difficultés, consulter le n° AZUR : 0 810 100 172 (7/7j)*

*D'après un communiqué de presse de Théa*

## Le Laboratoire Ophtalmic : pour un partenariat confiant » entre ophtalmologistes et opticiens

Le Laboratoire Ophtalmic considère que les récents articles de presse ne reflètent ni la situation réelle de la filière de l'Optique ni les sentiments des différents intervenants et qu'un climat polémique n'est pas de nature à permettre la résolution des problèmes ni l'harmonisation des relations entre les opticiens et les ophtalmologistes.

Le Laboratoire Ophtalmic a donc proposé au site [www.acuite.fr](http://www.acuite.fr) en partenariat avec le magazine **Bien Vu** d'organiser un débat constructif au sein de la profession, avec le Dr JB Rottier, président du SNOF et Ch. Romeas, président du SYNOPE (Syndicat National des opticiens sous enseigne).

3 objectifs sous-tendent cette démarche, qui a été relayée lors d'une émission TV diffusée mi-juin et sera poursuivie en juillet dans la presse professionnelle optique :

- apaiser les stériles polémiques
- dénoncer les problèmes réels, notamment en période de crise, comme la rentabilité des exploitations des opticiens, la concurrence illégale d'Internet, le non respect des prescriptions médicales, l'évolution démographique des ophtalmologistes, la détermination des conditions et modalités de délégation de tâches ....
- permettre un dialogue plein et serein aux différents acteurs.

*D'après un communiqué de presse de Ophtalmic*

## Les lentilles de contact - Rapport SFO 2009

Coordonné par Florence Malet

On estime que plus de 3 % de la population française est actuellement équipée de lentilles de contact.

Dans le passé, des séminaires, des petits rapports, ont confirmé l'intérêt que les médecins portaient à ce mode de correction avec l'arrière-pensée que les lentilles de contact possédaient l'avantage de pouvoir corriger des amétropies extrêmes, des astigmatismes rebelles aux lunettes pour apporter une solution thérapeutique à des atteintes cornéennes.

Au cours de ces dernières années, les progrès réalisés ont été considérables, ils portent à la fois sur la taille, la forme et la nature de matériaux utilisés en contactologie.

Reposant sur une approche très médicale, avec pour base l'anatomie, la physiologie et de solides connaissances des pathologies, ce rapport **magistral et qui nous manquait**, propose une mise au point exhaustive sur les lentilles de contact et ouvre la réflexion aux aspects réglementaires, organisationnels, psychologiques et socioéconomiques.

Florence Malet est praticien hospitalier, hôpital Pellegrin à Bordeaux et présidente de l'ECLSO (*European Contact Lens Society of Ophthalmologists*).

600 pages – 338 €

*D'après un communiqué de presse de Elsevier Masson*

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

# SOP

*Réunion Plénière  
des Sociétés d'Ophtalmologie  
de France*

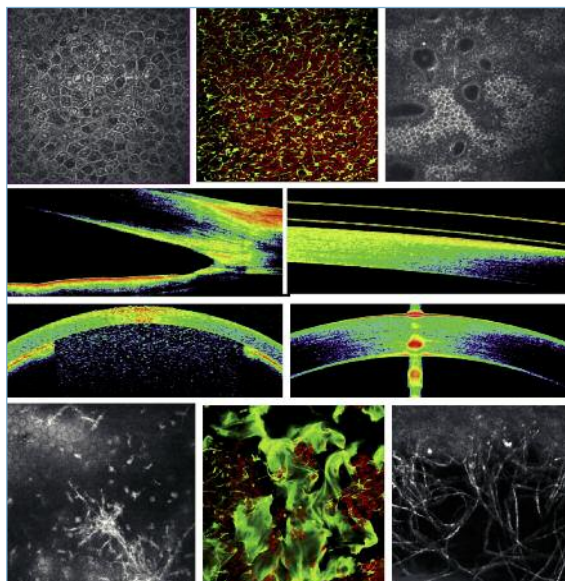
**Rapport annuel 2009**

**Ch. Baudouin et M. Puech**

**Samedi 21 Novembre 2009**

Entrée gratuite - Inscription obligatoire

**8h30 à 13h00**



## Imagerie du segment antérieur

*Rapporteurs principaux :*

**Pr Ch. Baudouin,  
Dr A. Labbé et Dr Michel Puech**

*et L. Desjardins, O. Bergès,  
R. Guthoff, D. Rubinstein*

**Salons Hoche  
9, avenue Hoche 75008 Paris**

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

# 1<sup>er</sup> Congrès R.O.I. Lyon

RÉFLEXIONS OPHTALMOLOGIQUES EN INFLAMMATION

sous la Présidence du Pr Laurent Kodjikian

**Vendredi 29 (après-midi)  
et Samedi 30 (matin)  
janvier 2010**

**Cité Internationale - Centre des Congrès  
Salon Pasteur - 50 Quai Charles de Gaulle - 69006 Lyon**

En attente d'agrément FMC par la SFO

## Vendredi 29 Janvier

13h00 Enregistrement - Visite de l'Exposition

13h30 Introduction Pr L. Kodjikian

13h45 – 15h15 Session cornée/chambre antérieure

- CAT devant une kérato-uvéïte virale Pr Ch. Chiquet (Grenoble)
- CAT devant une kératite inflammatoire Pr M. Muraine (Rouen)
- Inflammations et infections en chirurgie réfractive Pr C. Barillon (Lyon)
- Uvéïte de Fuchs, pourquoi continuons-nous à manquer ce diagnostic ? Omissions, mystifications et éléments nouveaux Pr C. Herbolt (Lausanne)

15h15 – 16h00 Symposium Satellite « Données en Antibiothérapie »  
sous le parrainage des Laboratoires Théa  
sous la présidence du Pr L. Kodjikian

- Règles d'antibioprofylaxie : Faut-il utiliser le céfuroxime dans la chirurgie de la cataracte ? Pr I. Cochereau (Paris)
- Règles d'antibioprofylaxie : Faut-il utiliser un collyre antibiotique en pré- ou post-opératoire ? Pr A. Bron (Dijon)
- Apport de l'Azyter® en pathologie de surface Pr T. Bourcier (Strasbourg)
- Questions / réponses

16h00 – 16h30 Pause Café - Visite de l'Exposition

16h30 – 18h15 Session inflammation et segment postérieur

- Syndrome des taches blanches du fond d'œil Dr Ch. Zech (Lyon)
- La sarcoidose : une cause d'uvéïte sous-estimée ? Pr P. Sève (Lyon)
- Toxoplasmose oculaire Pr L. Kodjikian (Lyon)
- Uvéïte et Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens Pr B. Bodaghi (Paris)
- Uvéïte et traitements immunosuppresseurs Pr Ph. Le Hoang (Paris)

18h15 – 19h00 Symposium Satellite « Glaucome et inflammation »  
sous le parrainage des Laboratoires Alcon  
sous la présidence du Pr Philippe Denis

Alcon  
100 % OPHTALMOLOGIE

- Glaucome cortisonique Pr M. Labetoulle (Paris)
- Comment varie la PIO en cas d'uvéïte et pourquoi ? Pr Ph. Denis (Lyon)
- IVT, faut-il prévenir l'hypertonie ? Dr Ph. Germain (Lyon)
- Hyperhémie sous prostaglandine ... une réaction inflammatoire ? Dr HA. Boccardi (Alcon R&D)
- Questions / réponses

A partir de 20h Cocktail dînatoire

## Samedi 30 Janvier

8h30 Accueil - Pause Café - Visite de l'exposition

9h à 10h45 Session inflammation, physiologie et sémiologie

- Rôle de l'inflammation dans la DMLA Pr G. Soubrane (Créteil)
- Rôle des antigènes de l'environnement dans les uvéïtes chroniques idiopathiques Dr G. Cozon (Lyon)
- Rôle de l'inflammation dans le mélanome uvéal Pr JD. Grange (Lyon)
- Classification et sémiologie des uvéïtes Pr P. Labalette (Lille)
- Uvéïte liée à l'HLA B27 Pr A. Bresin (Paris)

10h45 à 11h15 Pause Café/Visite de l'Exposition

11h15 à 13h00 Session inflammation et surface oculaire

- Le syndrome sec : une maladie inflammatoire ? Dr A. Labbé (Paris)
- Rôle de l'inflammation en allergologie oculaire Pr C. Creuzot-Garcher (Dijon)
- CAT devant une blépharite Pr D. Brémond-Gignac (Amiens)
- CAT devant une conjonctivite allergique Dr Ph. Partouche (Lyon)
- CAT devant une conjonctivite bactérienne de l'enfant Pr S. Milazzo (Amiens)

13h

Clôture du Congrès