

# RéfleXions

Ophtalmologiques

**108**

Tome 12  
octobre  
2007

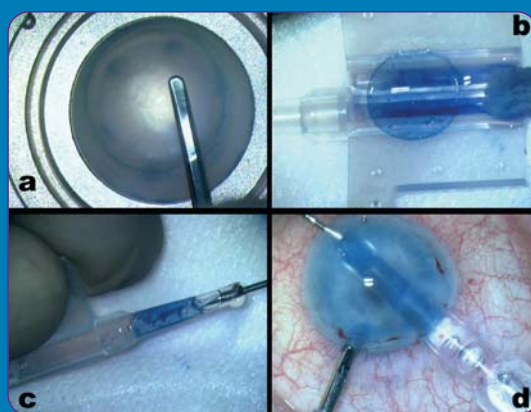
- ◆ **Surface oculaire**  
Conserver les collyres  
ou la surface oculaire ?
- ◆ **Glaucome**  
Les nouveautés en glaucome  
à partir de l'ARVO 2007
- ◆ **Contactologie**  
La vision en plongée subaquatique

- ◆ **Rapport annuel  
"Allergie oculaire"**  
Réunion Plénière des Sociétés  
d'Ophtalmologie de France  
17 novembre - Paris
- ◆ **8ème Congrès des JRO**  
13-14-15 Mars 2008  
Cité des sciences - Paris - La Villette

ISSN : 1274-5243

## Dossier

### Les nouvelles techniques de greffe de cornée



Coordination scientifique :  
Marc muraine

PUB

FRANCE LENS

page

2

Depuis sa première description en 1905 par Konrad Zirm, la greffe de cornée s'est progressivement imposée comme la technique chirurgicale de référence dans la prise en charge des pathologies de la cornée au point de devenir depuis près de 20 ans l'activité recensée de greffe la plus réalisée (près de 4000 interventions par an en France).

## La greffe de cornée

Cette formidable longévité n'a pu être obtenue que grâce aux améliorations constantes apportées par nos prédécesseurs, toutes tendant vers l'objectif ultime, essayer de restaurer la présence d'une cornée normale. Les écueils sont nombreux car il faut obtenir un système optique stable à long terme, non

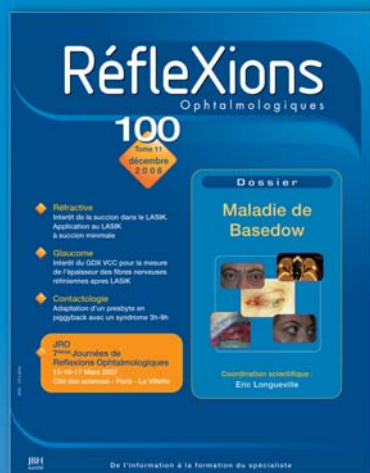
déformé, transparent et non soumis aux réactions de rejets immunitaires voire à la récurrence de la maladie causale.

Chaque époque a apporté sa contribution et la technique a pu se développer grâce à l'amélioration des instruments de microchirurgie, des matériels de sutures, l'introduction du microscope opératoire, des corticoïdes locaux ainsi qu'à une meilleure compréhension de la physiologie de la cornée et de meilleures conditions de conservation des greffons.

La période actuelle ne fait pas exception à la règle et de nouveaux concepts sont apparus au cours de ces dernières années. Vous trouverez dans ce dossier spécial greffes de cornée le point détaillé sur ces différentes évolutions. De totale, la greffe de cornée devient progressivement partielle en fonction de la zone atteinte. La greffe lamellaire antérieure automatisée ou manuelle suivant les indications s'impose depuis la fin des années 90 et permet de limiter le rejet de greffe et de préserver le capital cellulaire endothélial du patient. Il devient également possible de ne procéder qu'au remplacement de l'endothélium atteint dans les dystrophies de Fuchs ou du pseudophake et la greffe endothéliale bénéficie actuellement à ce titre d'un engouement extraordinaire. La généralisation progressive de ces techniques aura par ailleurs forcément des retentissements sur l'activité des banques de cornées qui devront mettre au point puis évaluer la préparation de greffons lamellaires antérieurs ou postérieurs en fonction des patients receveurs.

Enfin l'amélioration des outils chirurgicaux n'est pas en reste puisque le laser femtoseconde, outil de découpe extraordinaire de précision sur la cornée, s'invite dans le domaine de la greffe et pourrait permettre la réalisation de trépanations plus complexes, plus stables et plus étanches.

# Bulletin d'abonnement



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

Déductible de vos  
frais professionnels  
une facture justificative  
vous sera adressée

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

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

CP - Ville : .....

Tél : ..... Fax : .....

## Offre 2007

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

PUB

AKREOS B&L

page

4

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE RÉDACTION

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

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

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

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

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

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

## SOMMAIRE

3 Editio ———— Marc Muraine

### DOSSIER

#### LES NOUVELLES TECHNIQUES DE GREFFE DE CORNÉE

- 7 Place des chirurgies lamellaires dans les indications actuelles des greffes de cornées ———— Patrick Sabatier
- 9 Les greffes lamellaires antérieures prédescemetiques ———— Bertrand Vabres
- 15 Quelle est la place du laser femtoseconde dans la chirurgie des greffes de cornée ? ———— Maycène Ben M'Hamed, Belkacem Amari, Michèle Savoldelli, Jean marc Legeais
- 19 Les greffes endothéliales ———— Marc Muraine
- 25 Adaptation des banques de cornées à la préparation et à l'évaluation des greffons cornéens adaptés aux nouvelles techniques de greffe ———— Gilles Thuret et Aurélien Pipparelli

#### SURFACE OCULAIRE

- 31 Conserver les collyres ou la surface oculaire ? ———— Christophe Baudouin

#### FEMTOSECONDE

- 35 2<sup>ème</sup> Conférence Internationale sur les LASER Femtoseconde en Ophtalmologie 1<sup>er</sup> juin 2007, Montréal, Qc, Canada (ICFLO-2007) — D. Touboul, I. Brunette, T. Ozaki

#### GLAUCOME

- 42 Les nouveautés en glaucome à partir de l'ARVO 2007 ———— Olivia Abitbol

#### CONTACTOLOGIE

- 47 La vision en plongée subaquatique ———— Emmanuel Emond

#### SYMPOSIUM

- 51 Les approches thérapeutiques récentes en inflammation oculaire ———— Serge Doan

#### ORBITE ET PAUPIÈRE

- 54 L'haptiplug : bouchon intracanaliculaire pour traitement de l'œil sec ———— Pierre Bigé

#### CONGRÈS SOP

- 57 Réunion Plénière des Sociétés d'Ophtalmologie de France - Samedi 17 Novembre 2007

#### 8<sup>ÈME</sup> CONGRÈS DES JRO

- 58 13-14-15 Mars 2008 - Cité des sciences - Paris - La Villette

### 3 ABONNEMENT

34,45,49,53,56 AGENDA, RENCONTRES...

### 56 ACTUALITÉS

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

PUB

TECNIS AMO

page

6

## Place des chirurgies lamellaires dans les indications actuelles des greffes de cornées

PATRICK SABATIER

Banque française des yeux, Paris

En 2005/2006, nous pouvons établir 5 catégories de transplantation de cornées (allogreffe) :

- 1• Les kératoplasties transfixiantes (KT)
- 2• Les kératoplasties lamellaires antérieures profondes (KLAP)
- 3• Les kératoplasties lamellaires postérieures ou Endokératoplasties (KLP ou EK)
- 4• Les Kératoplasties kérato-limbiques
- 5• Les autres cas : kératoplastie lamellaire antérieure superficielle, semi-lunaire au limbe, bouchon, etc...

Nous nous intéresserons surtout aux indications des KL vs KT, en 2007, compte tenu des progrès réalisés au cours des dernières années en matière de préparation de KL, tant manuelle qu'automatisée (Chambre artificielle, microkératocône et LASER femtoseconde), tant sur la cornée donneuse que sur celle de l'Hôte, et en ne retenant que les grandes indications et les deux grandes techniques de KL vs KT : KLAP et KLP ou EK.

### Les statistiques 2005/2006 US

(76 banques Us) montrent clairement que :

- Les kératoplasties transfixiantes sont en voie de diminution, bien que modestes, de 10% (41.973 vs 45.823), soit
- Les kératoplasties lamellaires antérieures ont augmentées de 25% (806 vs 641), mais il s'agit purement de KL superficielles à visée tectonique. Les KLAP sont quasi-absentes aux US, contrairement au reste de la planète, notamment dans son indication majeure : le kératocône.
- Les kératoplasties lamellaires postérieures ou Endokératoplasties, ont augmenté plus significativement de 335% (6122 vs 1429), permettant selon Terry, au KL de revivre aux US.
- Les Kératoplasties kérato-limbiques ont chuté de 22% (140 vs 179)

Donations	2006	2005	% Change
Eye Banks Reported	76	77	-1.3%
Total Donations	76,626	76,612	0.0%
Total Number of Donors	38,784	38,532	0.7%

Distribution	2006	2005	% Change
Corneal Grafts Total	44,747	44,329	0.9%
Penetrating Keratoplasty	37,776	42,063	-10.2%
Anterior (Lamellar) Keratoplasty	806	641	25.7%
Endothelial Keratoplasty	6,027	1,398	331.1%
Keratolimbal Allograft	138	175	-21.1%
Other Surgical Use	-	52	
Sclera	4,018	3,217	24.9%
Research	11,845	13,542	-12.5%
Training	4,858	4,541	7.0%

Tableau 1 : Statistiques 2006 de 76 Banques des yeux américaines

Indication	Technique				Non renseignée	%
	Lamellaire	%	Transfixiante	%		
<b>Kératocône</b>	<b>154</b>	<b>41,4%</b>	<b>631</b>	<b>19,6%</b>	<b>9</b>	<b>23,1%</b>
<b>Décompensation endothéliale primitive</b>						
<b>Dystrophie de Fuchs</b>	<b>29</b>	<b>7,8%</b>	<b>307</b>	<b>9,5%</b>	<b>8</b>	<b>20,5%</b>
Autres dystrophies	1	0,3%	49	1,5%	0	0,0%
<b>Décompensation endothéliale secondaire</b>						
<b>Pseudophaque</b>	<b>38</b>	<b>10,2%</b>	<b>740</b>	<b>23,0%</b>	<b>4</b>	<b>10,3%</b>
Aphaque	4	1,1%	79	2,5%	2	5,1%
Chirurgie réfractive cornéenne	0	0,0%	4	0,1%	0	0,0%
Suite à une chirurgie du segment antérieur	4	1,1%	93	2,9%	0	0,0%
<b>Séquelle de kératite</b>						
<b>kératite virale</b>	<b>22</b>	<b>5,9%</b>	<b>136</b>	<b>4,2%</b>	<b>4</b>	<b>10,3%</b>
kératite Bactérienne	15	4,0%	81	2,5%	1	2,6%
Autres keratites infectieuse	1	0,3%	31	1,0%	1	2,6%
kératite Inflammatoire	8	2,2%	21	0,7%	2	5,1%
Autres kératites	18	4,8%	78	2,4%	2	5,1%
Dystrophie stromale	9	2,4%	121	3,8%	1	2,6%
<b>Séquelle de traumatisme</b>						
Chimique	4	1,1%	26	0,8%	0	0,0%
Autres origines	7	1,9%	105	3,3%	2	5,1%
<b>Autres</b>						
Anomalies congénitales	1	0,3%	36	1,1%	0	0,0%
Tumeurs	2	0,5%	0	0,0%	1	2,6%
Dégénérescence	3	0,8%	20	0,6%	0	0,0%
Ptérygion	7	1,9%	1	0,0%	0	0,0%
Non classifiées	27	7,3%	297	9,2%	1	2,6%
<b>échec de greffe antérieure</b>	<b>18</b>	<b>4,8%</b>	<b>363</b>	<b>11,3%</b>	<b>1</b>	<b>2,6%</b>
<b>Total greffes</b>	<b>372</b>		<b>3219</b>		<b>39</b>	

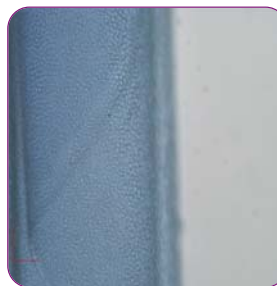
Tableau 2 :

Agence de Biomédecine :  
Greffe de cornées 2006 :  
Indications et techniques utilisées



Time (yrs)	Cells/mm <sup>2</sup>				
0	3000	2500	2200	2000	1500
1	1829	1524	1341	1219	914
5	1178	982	864	785	598
10	1050	875	770	700	525
20	897	748	658	598	449

**Tableau 3 :** John Armitage, Université de Bristol (U.K)  
Evolution de la densité cellulaire endothéliale après KT, en fonction du temps pour différentes densités cellulaires endothéliales initiales de Banque



**Figure 1 :**  
Membrane Endothelio Descemetique après dissection suivant la technique de Melles, PSABATIER, BFY, les cellules endothéliales sont parfaitement viables après des jours en organo-culture (CorneaMax, Eurobio).

## ■ En 2006, en France

3 630 greffes de cornées ont été déclarées dont :

- 10,2% lamellaires :
  - 26.1 % de KL superficielles ou profondes (non précisé) pour une atteinte stromale (kératite, traumatismes....)
  - 41% de KLAP pour kératocône,
  - 20% de KLP pour insuffisance endothéliale
  - 4.8 % d'échec de greffe antérieure non précisée
- 88,7% transfixiantes :
  - 38.6 % pour une atteinte stromale
  - 23,1 % pour un kératocône
  - 35.9 % pour une insuffisance endothéliale
  - 2.6 % pour un échec de greffe antérieure (sous estimé vraisemblablement).
- Non renseignés 1%

## ■ Les Grandes Indications devraient être :

▶▶▶▶

### Les Kératoplasties lamellaires superficielles à visée tectonique sont rares

Elles se résument à quelques indications :

- Les Ptérygions dans les cas récurrents (perte de substance stromale), pour le reste autogreffes conjonctivale avec ou sans mitomycine C.
- Les ulcères périphériques inflammatoires (Mooren, PAR...) ou non-inflammatoires (Terrien)
- La dégénérescence marginale pellucide, complétée par une KT à visée optique.

▶▶▶▶

### Les kératoplasties lamellaires superficielles à visée optique devraient diminuer au profit des KLAP et devenir rares

Elles se sont simplifiées par l'instrumentation manuel ou automatique Donneur/Receveur, permettant une adaptation du diamètre, une meilleure interface. Elles devraient se limiter aux pathologies vraiment antérieures car elles sont hypothéquées par les résultats réfractifs

▶▶▶▶

### Les Kératoplasties Lamellaires Antérieures Profondes (KLAP)

Elles représentent, bien qu'ignorées au US, la seule vraie avancée en terme d'indications optiques : kératocône, taies cornéennes quelles qu'en soient la cause et la profondeur. Il est remarquable qu'elles aient bénéficiées des améliorations de la dissection manuelle (Archila, Melles). Elle est hypothéquée par les événements indésirables (perforations dans 9-20%). Elles devraient se substituer dans les années à venir aux 40% de KT sur endothélium sain, encore réalisées en France en 2006.

▶▶▶▶

### Les Kératoplasties lamellaires Postérieures (PKL) ou Endokératoplasties (EK)

Elles représentent la grande envolée des deux dernières années. Les progrès techniques ont porté tant sur la dissection manuelle, notamment pour la préparation d'Endothelio-Descemet (DMEK, Melles et Muraine), que sur la dissection automatique par DSAEK, qui représente la technique exclusive aux US (Terry, Price, Gorovoy,...), avec l'usage de l'ALTK (Moria), permettant une interface de qualité. Il reste à mettre au point un microkératome postérieur, et à engager les banques de cornées à usiner les tissus humains pour leur différents usages chirurgicaux.

Enfin le LASER femtoseconde n'a pas pour l'instant permis d'obtenir des interfaces de qualité dans les KLAP, notamment pour kératocône, le système d'aplanissement (Cône) ne permettant pas une découpe profonde de qualité (Intralase 15Khz).

▶▶▶▶

### Les kératoplasties transfixiantes

Elles ne devraient plus qu'être indiquées aux pathologies cornéennes associées, stromale et endothéliale, soit un tiers des indications in fine. Elles sont hypothéquées par le management des événements indésirables graves conduisant à un échec de la procédure dans 20% des cas, malgré un suivi astreignant, ou à une perforation par traumatisme. La baisse régulière de la densité cellulaire endothéliale, mise en évidence par John Armitage (Bristol) montre que la durée de vie d'un greffon cornéen est de 20 ans. ■

Références en page 18



## Les greffes lamellaires antérieures prédescemétiques

BERTRAND VABRES

Service Ophtalmologie CHU Nantes Hôtel-Dieu

### Introduction

« Les écoles lyonnaises et nantaises ont depuis longtemps défendu la greffe lamellaire. L'aboutissement de cette démarche fut le film présenté en 1973 par Charleux, Sourdille et de Laage devant cette même société [Société Française d'Ophtalmologie. NDLA]. Ils décrivaient alors une technique de greffe pré-descemétique, étape ultime de la dissection lamellaire de la cornée ».

Dans les bulletins et mémoires de la SFO de 1985, Baïkoff exposait sur cette base une série comparative de kératocônes opérés en lamellaire prédescemétique ou en transfixiant et confirmait, à résultats visuels équivalents, la supériorité, en termes de sécurité, de la greffe prédescemétique<sup>(1)</sup>. Cette sécurité des greffes lamellaires, mise en avant précocement, notamment par Magitot dès 1911, qui déjà mettait en exergue la nécessité d'une dissection la plus profonde possible, s'est longtemps heurtée à des résultats visuels médiocres tant que persistait une dissection intra-stromale<sup>(2)</sup>. Cet écueil s'est estompé pour disparaître avec le développement de la micro-chirurgie et la codification des techniques.

Mais pourquoi donc aujourd'hui en 2007, soit près d'un siècle après l'édiction des principes de base, la greffe transfixiante (KT) est-elle la plupart du temps proposée dans les kératopathies à endothélium sain ? La réponse vient naturellement à l'esprit du lecteur : parce que la kératoplastie lamellaire prédescemétique (KLP) est une technique difficile. En effet faire une dissection manuelle prédescemétique était ardu, chronophage et naviguait entre les deux écueils que sont la perforation et le reliquat stromal profond (et parfois les deux). Une grande dextérité chirurgicale était de mise, obstacle rédhibitoire à la diffusion au plus grand nombre et à la pérennité inter générationnelle d'une technique.

L'autre élément tient sans doute au nombre de greffes réalisées. Si on compare la diffusion de la KLP pour kératocône au passage extra-capsulaire manuel/phaco-émulsification pour cataracte, le ratio est de plus de 1/200 : six mois de progrès en phaco-émulsification correspondrait à près de un siècle de greffes lamellaires... Nous y sommes.

Les raffinements techniques développés pour faciliter la dissection stromale, avec injection d'eau, d'air ou de visqueux ont été dans un certain nombre de cas responsables de clivages prédescemétiques. D'où le concept essentiel qui s'en suit : remplacer une dissection manuelle (imparfaite, aléatoire, chirurgical dépendant) par un clivage, une délinéation stroma/Descemet (comme le capsulorhexis a pu permettre la diffusion de la phaco-émulsification) : la notion de kératoplastie lamellaire profonde est alors remplacée par celle de kératoplastie prédescemétique, le terme de lamellaire devenant impropre avec la disparition de toute fibre stromale résiduelle.

Par clin d'œil on pourrait rapporter que « l'aboutissement de cette démarche fut le film présenté en 2004 par Muraine devant la Société Française d'Ophtalmologie. Il décrivait alors une technique de greffe pré-descemétique, étape ultime de la dissection lamellaire de la cornée... » Cette partie délicate de mise à nue de la Descemet étant réglée, les techniques peuvent se codifier, s'affiner et offrir enfin des résultats reproductibles pour produire des séries concordantes et analysables.

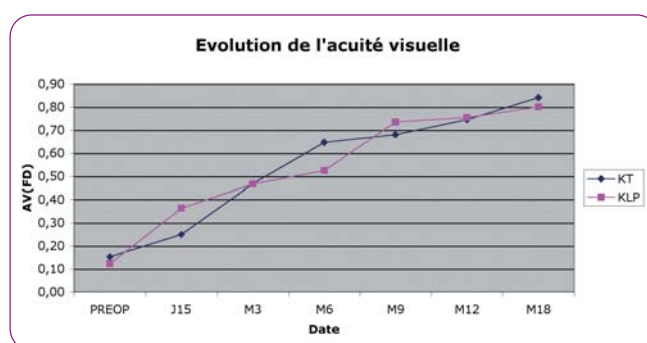


Figure 1 : Courbes comparatives de l'évolution de l'acuité visuelle entre les deux groupes KT/KLP. (de 9)

Auteurs	Référence	n
Panda A	1999 Cornea. 1999 Mar;18(2):172-	48
Trimarchi F	2002 J Fr Ophthalmol. 2002 Sep;25(7):718-21	400
Shimazaki J	2002 Am J Ophthalmol. 2002 Aug;134(2):159-65.	26
Watson S	2004 Ophthalmology. 2004 Sep;111(9):1676-82	51
Kawashima M	2006 Am J Ophthalmol. 2006 Aug;142(2):304-9	84
Funnell CL	2006 Eye. 2006 May;20(5):527-3	40
Vabres B	2006 J Fr Ophthalmol. 2006 Apr;29(4):361-71	22
Ardjomand N	2007 Am J Ophthalmol. 2007 Feb;143(2):228-235	32

Tableau 1 : Principales études comparatives



## Résultats visuels de la KLP

C'est évidemment la question essentielle. On retiendra de la littérature une constante : les résultats visuels de la KLP sont équivalents à ceux de la KT, dès lors que l'ablation du lit stromal est complète (Figure 1). Dans les séries rapportées, une lecture soigneuse des chapitres « matériel et méthodes » fait apparaître souvent l'ambiguïté des termes utilisés et parfois l'hétérogénéité des séries sur cet élément. Par exemple derrière le terme « deep lamellar anterior keratoplasty » peut se cacher « extremely deep lamellar bed » par opposition à « maximum-depth » LKP, subtilités techniques traduisant la possibilité de stroma résiduel, donc d'une traduction fonctionnelle. D'où la nécessité de bien définir par le terme de prédescémétique (plutôt que de lamellaire profonde) la kératoplastie antérieure à comparer à la transfixiante.

Bien que de nombreuses publications existent, les séries comparatives (via PubMed) peuvent se résumer au tableau 1. D'autres existent, malheureusement non référencées (cf introduction) car plus anciennes et de langue française (pourant le pays initiateur du concept), alors qu'elles sont essentielles dans la compréhension de la démarche.

Du statut d'alternative acceptable à la KT, la KLP est devenue aujourd'hui la procédure de choix à proposer en première intention dans les kératopathies à endothélium sain<sup>(3)</sup>.



## Avantages de la KLP



### Préservation de l'endothélium du patient

C'est dans l'analyse de la population endothéliale que la KLP trouve son principal intérêt. Après une perte postopératoire initiale de 10% à 20% selon les techniques, la perte cellulaire

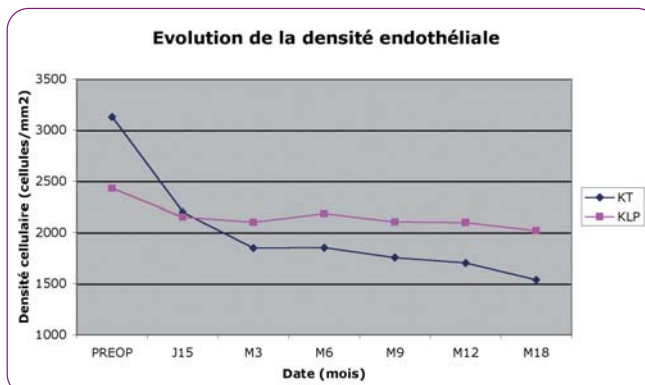


Figure 2 : Graphique comparatif de l'évolution de la densité endothéliale entre les deux groupes KT/KLP. (de 9)

endothéliale se stabilise la première année, estimée aux alentours de 3%, la décroissance par la suite se faisant sur un rythme physiologique (figure 2). A contrario en cas de KT, en plus de la perte initiale de près de 40%, la décroissance se fait ultérieurement sur un rythme accéléré de plus de 10% les premières années, pour atteindre des cellularités entre 500 et 1000 cellules par mm². A cette absence d'appauvrissement progressif du greffon, on peut rajouter l'absence de possibilité de rejet endothélial, principale cause d'échec des greffes transfixiantes, et ce d'autant plus que des facteurs de risque sont identifiés (brûlures chimiques, greffe pédiatrique par exemple).



### Moindre perturbation de la pression intra-oculaire (PIO)

Rencontrées dans près de 20% des KT, les perturbations de la PIO sont une des principales cause d'échec des greffes. Sa fréquence moindre en KLP est le fait de deux éléments : une chirurgie à globe fermé et l'absence de possibilité de rejet endothélial qui permet d'alléger singulièrement la corticothérapie locale. Bien que des phénomènes inflammatoires à type de rejet stromal aient été décrits, il est vraisemblable que ces derniers soient potentialisés par la persistance de sutures qui peuvent (et doivent) être retirés beaucoup plus précocement qu'en KT.



### Astigmatisme

Les résultats de l'astigmatisme post greffe sont variables dans la littérature. Il est certain que cette variabilité procède en partie de l'absence de contrôle de l'astigmatisme de la cornée greffée, qu'elle le soit en KLP ou en KT. Cependant, si l'influence du type de sutures (surjet, points séparés, les deux ...) restera sujet à controverse, il est certain que la congruence donneur/receveur et surtout l'affrontement des plans desce-

métiques interviennent dans les quelques 5% d'astigmatismes géants. En KLP cette congruence est par nature optimale, limitant sérieusement ce risque, sans toutefois l'écarter. On retiendra surtout, à astigmatisme moyen postopératoire équivalent (3 à 3,5d environ) la moindre dispersion des résultats en KLP.

## Panorama des techniques actuelles

Elles ont toutes en commun l'obtention d'un clivage descémétique. Certaines considérations histologiques montrent même parfois l'existence d'un clivage intra-descémétique entre la Descemet mature et la Descemet embryonnaire, objectif pratiquement impossible à atteindre par les méthodes de dissection manuelle<sup>(4)</sup>. Ces différentes techniques, avec leurs variantes et subtilités propres à chaque opérateur, ne s'opposent en rien, mais sont complémentaires et peuvent se combiner en fonction des cas de figures et des événements peropératoires rencontrés.

### Hydrodélinéation (Figure 3)

Une des premières proposition pour faciliter la dissection profonde résiduelle à été faite par Sugita<sup>(4)</sup>, qui, après trépanation et kératectomie réalise une injection de sérum salé au niveau du lit stromal profond. Le clivage descémétique recherché est relativement reproductible, mais nécessite une paracentèse décompressive au préalable. L'avantage de cette technique est qu'en cas d'absence de clivage, l'hydratation du stroma résiduel permet une dissection beaucoup plus aisée, avec des variantes techniques (comme la séparation en quadrant du stroma résiduel). L'autre avantage est d'obtenir un remplissage de l'interface endothélio-descémétique avec de l'eau, ce qui permet un affaissement moins rapide qu'avec l'air lors de sa ponction.

### Viscodélinéation (Figure 4)

La technique de Melles<sup>(5)</sup> débute par une paracentèse et injection d'air en chambre antérieure (CA). Cette étape permet de visualiser et de placer le biseau de l'aiguille 30G vers le bas directement en prédescémétique. Le clivage obtenu par injection de substance viscoélastique est bien visualisé en refoulant l'air en périphérie. L'avantage en est la protection d'emblée du plan descémétique. Le risque, lorsque que l'on ne se situe pas réellement en prédescémétique mais en stromal profond, c'est d'obtenir certes un excellent clivage, mais avec stroma résiduel. Son intérêt essentiel est de pouvoir être réalisée en cas d'échec des techniques d'aérodisssection ou en cas de microperforation.

### Aérodélinéation (Figure 5)

Initialement proposée par Archila en 1985<sup>(6)</sup> pour faciliter la dissection stromale profonde, le clivage descémétique n'était pas le but initial recherché. Cette idée est reprise par Price puis Roston réalisant une injection d'air avant trépanation : le clivage est inconstant mais quand il est obtenu est d'excellente qualité et permet un gain de temps considérable. Dans le cas contraire une dissection manuelle s'impose exposant à un taux notable de perforation. Pour optimiser le rendement du clivage descémétique, Anwar propose l'injection d'air après trépanation préalable (Big Bubble technique<sup>(7)</sup> aujourd'hui la plus populaire) afin de la limiter au bouton cornéen excisé.

Figure 3 :  
Hydrodélinéation  
initiale

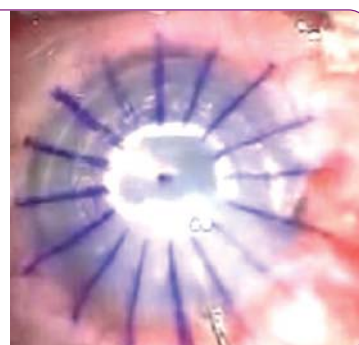


Figure 4 :  
Viscodélinéation  
après  
kératectomie



Figure 5 :  
Aérodélinéation  
après trépanation  
et kératectomie



Injection	Initiale	Après trépanation	Après keratectomie
Eau	(9)		Sugita(4)
Air	Archilla(6)	Anwar(7)	Muroine (SFO2004)
Visco	Melles(5)		Shimmura(8)

Tableau 2 : Principales variantes techniques de clivage descemetique

L'emphysème cornéen ainsi créé limite néanmoins la visibilité des couches sous-jacentes. L'interface endothélio-descemetique, remplie d'air, lorsqu'elle est ponctionnée, s'affaisse extrêmement rapidement exposant à un risque de perforation. Cet obstacle peut être contourné en réalisant une kératectomie lamellaire profonde préalable (tableau 2). En pratique plus la dissection lamellaire initiale est profonde, meilleure est le rendement de cette technique car le stroma résiduel se soulève tout autant que la Descemet ne s'abaisse en CA, avec un volume d'air inversement proportionnel à la profondeur de dissection. L'inconvénient est de tout de même pouvoir conserver suffisamment de stroma pour pouvoir glisser l'aiguille, et ce sans contrôle visuel de la profondeur.

En fonction des habitudes et de l'aguerrissement, on peut faire intervenir ces différentes techniques aux différents stades de dissection, et même les combiner. Initialement, sans dextérité particulière, une relative reproductibilité et une bonne sécurité sont obtenues avec injection initiale d'eau (9). L'hydratation du stroma après injection d'air en CA permet un bon contrôle visuel des différentes étapes et permet de travailler sur des cornées même initialement très fines. Cependant une plus grande reproductibilité du clivage descemetique est obtenue par aérodélinéation après kératectomie. Cependant, la ponction de l'interface pour la remplir de substance viscoélastique expose à un risque certain de perforation. Ce risque de brèche descemetique peut être contourné, soit en protégeant la zone d'incision par le corps de l'aiguille, soit en utilisant une canule mousse pour réaliser le clivage (avec parfois l'inconvénient de créer un plan de clivage intrastromal profond) (10).

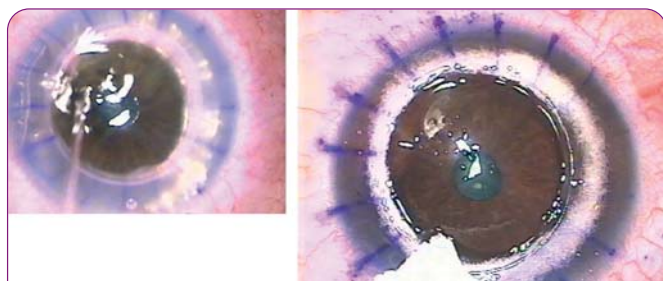


Figure 6 : Exemples de membrane de Descemet (MD) mise à nu sans stroma résiduel

Après l'obtention du clivage, la bulle doit être ponctionnée. L'interface remplie de visqueux permet de réaliser la kératectomie stromale profonde résiduelle soit circulaire aux ciseaux courbes, soit en quadrants aux ciseaux droits (figure 6).

Le greffon sera débarrassé de sa MD, relativement facilement à la pince ou à l'éponge, puis suturé à sa convenance. Attention, le pelage descemetique du greffon est un temps aussi essentiel que le pelage descemetique du receveur. On utilisera volontiers des greffons avec décompte cellulaire endothélial insuffisant pour KT, ce qui optimise les critères de délivrance des banques de cornées (11). La possibilité, toujours présente, d'une conversion en KT, nécessite soit la disponibilité d'un greffon de secours (en cas de greffon délivré à moins de 2000 cellules/mm<sup>2</sup>) soit en attribuant préférentiellement pour KLP les greffons entre 2000 et 2500 cellules/mm<sup>2</sup>. Une relation indispensable doit donc s'établir entre le chirurgien greffeur et la banque de cornées pour optimiser l'utilisation des cornées disponibles.

## Bien débuter en KLP

### Objectif

L'erreur à éviter c'est de décider de réaliser une greffe lamellaire. L'objectif de la greffe est visuel donc l'alternative à une kératoplastie prédescemetique est une kératoplastie transfixiante et il ne faut pas se contenter d'une kératoplastie lamellaire profonde (mieux vaut convertir que de garder du stroma résiduel).

### Indications

Toutes les kératopathies à endothélium sain candidates à une greffe de cornée, et particulièrement celles présentant des facteurs de risque de rejet (séquelles de brûlure – (Figure 7), greffe bilatérale, greffe chez l'enfant...). Selon la difficulté, deux cas de figure peuvent être distingués :

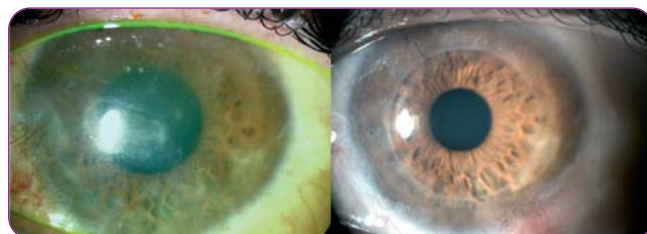


Figure 7 : Séquelles de brûlure caustique. Greffe de limbe + KLP. Résultat à 3 ans

- La cornée est d'épaisseur normale ou augmentée et/ou régulière : une dissection lamellaire profonde préalable ne pose guère de problème, permettant une aérodissection reproductible avec une bonne marge de sécurité et un gain de temps certain.
- La cornée est amincie et/ou d'épaisseur irrégulière (voire avec descemetocèle) : la dissection lamellaire préalable étant aléatoire, on aura recours avec satisfaction à une hydronélation d'emblée, sur bulle d'air. L'hydratation subséquente du stroma permet de se replacer à peu près dans les conditions d'une cornée d'épaisseur normale, tout en gardant un contrôle visuel appréciable de la profondeur de dissection.



#### Gestion peropératoire des perforations

De fréquence variable (10 à 20%), la survenue d'une perforation n'a pas l'ampleur dramatique d'une rupture capsulaire. Une perforation étendue contraint à convertir en KT, sans inconvénient supplémentaire par rapport à une KT de première intention. Une microperforation n'empêche pas la conduite à terme de la KLP, sous certaines conditions : ne pas laisser de stroma résiduel dans l'axe visuel, éliminer complètement la substance viscoélastique de l'interface et de la CA, retirer l'ensemble de la MD du greffon et éventuellement laisser une bulle d'air en CA en fin d'intervention.



#### Gestion postopératoire

> Postopératoire habituel :

- Antibio-corticoïdes 15 jours, puis corticoïdes topiques seuls 3 à 6 mois en fonction de la surveillance clinique attentive (notamment des réactions inflammatoires sur fils qui doivent alors être retirés, même précocement).
- L'interface, visible les premières semaines mais sans traduction fonctionnelle, s'estompe par la suite pour être indétectable en biomicroscopie.

- Les fils ont souvent tendance à se désenfourer précocement : on procèdera alors à leur ablation sélective, sinon ils sont à retirer sur 6 à 12 mois.

> Double chambre antérieure (DCA) : souvent le fait de micro-perforations, elle peut se réduire spontanément le premier mois si elle est partielle. Une Injection d'air en CA règle constamment le problème, mais expose à un risque d'ischémie irienne (équivalent d'un syndrome d'Urrets-Zavallia) surtout en cas de reliquat de substance viscoélastique en CA.



#### Conclusion

Du statut d'alternative acceptable à la KT, la KLP est devenue aujourd'hui la procédure de choix à proposer en première intention dans les kératopathies à endothélium sain, surtout si des facteurs de rejet sont identifiés (séquelles de brûlures, greffe bilatérale, greffe pédiatrique...).

Pour une efficacité équivalente à une KT, la supériorité de la KLP réside dans la préservation de l'endothélium, l'absence de possibilité de rejet endothélial (essentiel dans les greffes à haut risque de rejet), les moindres perturbations de la PIO et une moindre variabilité de l'astigmatisme postopératoire.

Les techniques de clivage descémétique offrent aujourd'hui un éventail de possibilités où chacun pourra trouver une démarche adaptée à sa pratique, à condition de comprendre que le statut du chirurgien greffeur ne se limite plus à un geste chirurgical plus ou moins gratifiant mais doit intégrer les éléments d'amont (en liaison avec la banque de cornées pour l'optimisation des greffons) et d'aval avec l'évaluation des résultats pour au final le service rendu au patient. ■

#### RÉFÉRENCES

- 1- Baikoff G, Bloch D. Valeurs optiques des greffes lamellaires pré-descémétiques. Bull. et Mém. S.F.O., 1985 ; 292-5.
- 2- PAUFIQUE, OFFRET, SOURDILLE. Les Greffes de la cornée. Rapport SFO 1947
- 3- Shimmura S, Tsubota K. Deep anterior lamellar keratoplasty. Curr Opin Ophthalmol. 2006 Aug;17(4):349-55.
- 4- Hirano K, Sugita J, Kobayashi M. Separation of corneal stroma and Descemet's membrane during deep lamellar keratoplasty. Cornea. 2002 Mar;21(2):196-9
- 5- Melles GR, Remeijer L, Geerards AJ, Beekhuis WH. A quick surgical technique for deep, anterior lamellar keratoplasty using visco-dissection. Cornea. 2000 Jul;19(4):427-32.
- 6- Archila EA. Deep lamellar keratoplasty dissection of host tissue with intrastromal air injection. Cornea. 1984-1985;3(3):217-8
- 7- Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. J Cataract Refract Surg. 2002 Mar;28(3):398-403.
- 8- Shimmura S, Shimazaki J, Omoto M, Teruya A, Ishioka M, Tsubota K. Deep lamellar keratoplasty(DLKP) in keratoconus patients using viscoadaptive viscoelastics. Cornea. 2005 Mar;24(2):178-81
- 9- Vabres B, Bosnjakowski M, Bekri L, Weber M, Pechereau A. Résultats de la kératoplastie lamellaire profonde pré-descémétique dans la prise en charge du kératocône chirurgical, en comparaison avec la kératoplastie transfixiante. J Fr Ophtalmol. 2006 Apr;29(4):361-71.
- 10- Fournié P, Malecaze F, Couillet J, Arné JL. Variant of the big bubble technique in deep anterior lamellar keratoplasty. J Cataract Refract Surg. 2007 Mar;33(3):371-5.
- 11- Muraine M, Toubeau D, Gueudry J, Brasseur G. Impact of new lamellar techniques of keratoplasty on eye bank activity. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007 Jan;245(1):32-8

PUB

QDM

page

14



## Quelle est la place du LASER femtoseconde dans la chirurgie des greffes de cornée ?

MAYCÈNE BEN M' HAMED,  
BELKACEM AMARI, MICHÈLE SAVOLDELLI  
JEAN MARC LEGEAIS

Hôtel-Dieu de Paris. Service d'ophtalmologie. Paris IV.  
Laboratoire Biotechnologie et Œil. Université Paris V. 1  
Paris IV.

### Introduction

Le LASER femtoseconde s'impose progressivement en chirurgie réfractive. Plus de 500 centres en sont aujourd'hui équipés à travers le monde <sup>(1,2)</sup>. Les premières greffes aux LASERS ultra-rapides n'ont débuté qu'en 2006. Cette technique reste encore confidentielle et reste à évaluer. En effet sur les 100 000 greffes annuelles, seules 300 greffes ont été faites avec cette nouvelle technologie <sup>(3)</sup>.

José I. BARRAQUER en 1950, eut le premier l'idée de réaliser des kératoplasties avec différentes géométries permettant une meilleure congruence du greffon. Sa technique était limitée par la technologie du moment.

En 2003, BUSIN a relancé l'idée d'une kératoplastie dite en « Top-Hat » grâce à de nouveaux trépons. Dans ses études il a montré que cette configuration permettait une cicatrisation plus rapide et engendrait moins de complications post opératoires et moins d'astigmatisme <sup>(4)</sup>.

La technique restait difficile à mettre en œuvre jusqu'à l'avènement du LASER femtoseconde. Ce dernier permet en effet une infinité théorique de découpes et de géométries d'une précision de l'ordre du micromètre.

C'est Frank PRICE, d'Indianapolis, en 2006, qui le premier réalise une kératoplastie transfixiante au LASER femtoseconde en clinique humaine.

puissances crêtes élevées de l'ordre de  $10^{20} \text{W/cm}^2$ , dont la bande d'émission se situe dans le proche infrarouge (longueur d'onde = 1064 nm), la photodisruption en est le principal mode d'action <sup>(5, 6, 7, 8)</sup>.

L'ensemble intègre un système de délivrance du faisceau, un microscope opératoire, un système informatique de contrôle et de réglages, lui-même piloté sur un écran à l'aide d'un clavier. Les paramètres contrôlant le protocole d'application du faisceau LASER sont affichés par le logiciel. Ces réglages peuvent être modifiés dans des limites bien précises avant chaque intervention. Ils concernent tout d'abord le protocole chirurgical (choix du diamètre, de l'épaisseur, de l'angle de coupe latéral...). Les réglages techniques concernent le mode de balayage (mode raster), l'énergie, l'espacement entre les spots.

Ces réglages cherchent le meilleur compromis permettant d'obtenir l'efficacité suffisante avec le minimum d'énergie, facteur essentiel pour avoir une découpe optimale <sup>(9,10)</sup>.

Il existe à ce jour 4 LASERS femtoseconde disponibles pour l'application clinique :

FS 60 (Intralase), 20/10 Perfect vision (Femtec), Visumax (Zeiss), DAVINCI (Ziemer).

La découpe est réalisée essentiellement par la juxtaposition de bulles de cavitations dont on peut contrôler la répartition dans les trois plans de l'espace.

Les réglages sont différents de ceux utilisés classiquement pour un LASIK et nécessitent un logiciel adapté et spécifique à la greffe. La greffe transfixiante, lamellaire antérieure et lamellaire postérieure sont aujourd'hui possibles, mais seulement avec les LASERS femtoseconde de dernière génération <sup>(11)</sup>.

Différentes configurations sont possibles et proposées par les logiciels greffes de ces LASERS <sup>(12, 13, 14, 15)</sup>.

### Caractéristiques du femtoseconde et interaction LASER cornée

Les LASERS femtoseconde amplifiés apparus au milieu des années 80 sont aujourd'hui utilisés dans de nombreuses applications comme la neurochirurgie, la médecine dentaire et bien sûr en ophtalmologie <sup>(5)</sup>.

Il s'agit d'un LASER à milieux d'amplifications solides, à impulsions ultra-brèves (femtoseconde =  $10^{-15}$  seconde) avec des



### > Kératoplastie transfixiante classique ou découpe standard

Les incisions sont verticales, perpendiculaires à la surface cornéenne. Les sutures cornéennes sont plus faciles à positionner sur une découpe verticale réalisée au LASER femtoseconde grâce à la parfaite congruence greffon-cornée et à un système de marquage automatique permettant un positionnement plus précis des sutures (Figure 1).

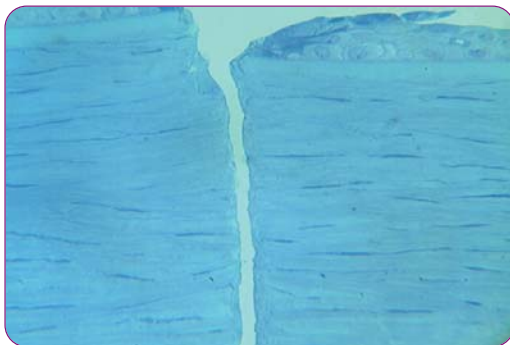


Figure 1 : Photos en microscopie optique d'une découpe cornéenne standard, (Laboratoire Biotechnologie et Œil, Hôtel-Dieu).

### > "Top hat" (en chapeau)

Dans cette configuration, la section postérieure est la plus large (9 mm de diamètre environ) avec une zone optique plus étroite d'environ 7 mm de diamètre. Elle offrirait une meilleure stabilité du greffon, mais avec un risque théorique de déplacement postérieur du greffon et un risque de rejet peut être augmenté. La difficulté technique est liée à la mise en place des sutures au niveau de la base de la section antérieure donneur- receveur (Figure 2, 3).

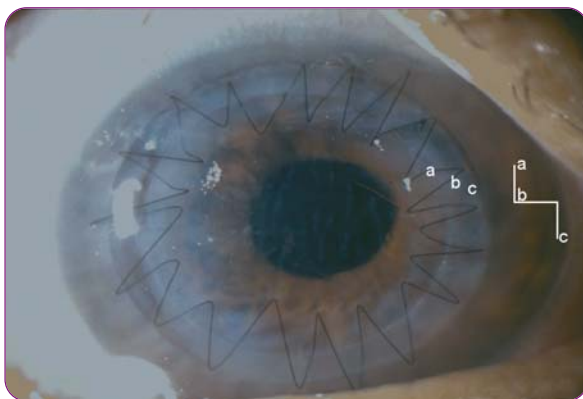


Figure 2 : J+1 post-opératoire d'une kératoplastie en « Top-Hat » réalisée avec le LASER femtoseconde chez une patiente présentant un kératocône. (a, b, c illustrent les différents niveaux d'incisions de la configuration « Top-Hat ». (Hôtel-Dieu)

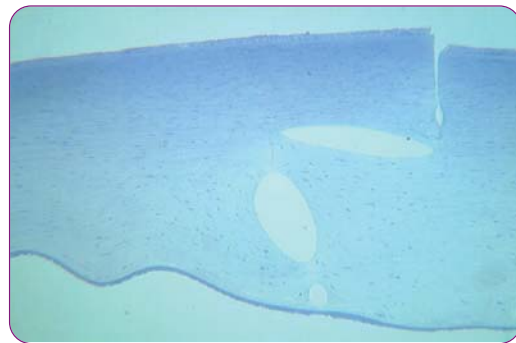


Figure 3 : Photos en microscopie d'une découpe cornéenne en « Top Hat », (Laboratoire Biotechnologie et Œil, Hôtel-Dieu).

### > "Mushroom" (en champignon)

Réalise une autre alternative de configuration, opposée à celle en Top hat, avec une large collerette antérieure (9 mm) permettant un auto scellage, une absence d'inclinaison horizontale d'où un moindre astigmatisme. Les inconvénients seraient : un déplacement secondaire du greffon plus sensible à l'hyperpression, l'apport moindre de tissu endothélial mais théoriquement un moindre risque de rejet (Figure 4).

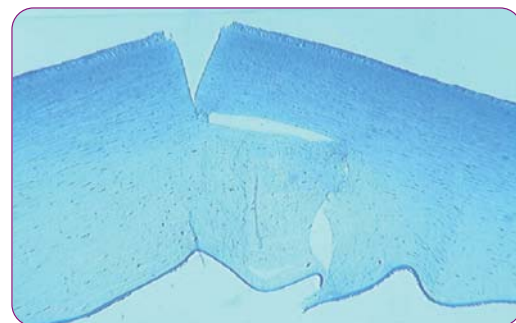


Figure 4 : Photos en microscopie optique d'une découpe cornéenne en « mushroom », (Laboratoire Biotechnologie et Œil, Hôtel-Dieu)

### > "Tongue and grooved" (à rainure et languette)

Ces configurations dérivant de concepts d'ingénierie seraient mécaniquement plus solides avec une meilleure apposition antérieure pourvu que les dimensions greffon-cornée réceptrices soient parfaitement correspondantes.

Elles peuvent être en zig zag, christmas tree ou en zig square etc...

Un inconvénient commun est la fragilité des expansions tissulaires du greffon ou du receveur.

### • "Zig zag" (Grefe en Z)

Découpe initialement décrite et réalisée par Roger Steinert.

Elle permettrait une parfaite apposition du greffon, avec un diamètre antérieur large, un astigmatisme réduit et une réhabilitation fonctionnelle rapide.

- **“Christmas tree” (en arbre de Noël)**

Cette découpe n'a pas été encore appliquée en clinique, mais il semblerait qu'elle ait les mêmes avantages théoriques mécaniques que la greffe en Z, mais un diamètre antérieur moins large et un astigmatisme plus important, cependant elle apporterait plus d'endothélium cornéen.

- **“Zig square” (Zig carré)**

C'est une combinaison de la découpe en zig zag de Steinert et de la découpe en champignon qui permet à la fois une parfaite apposition antérieure et un diamètre postérieur large grâce à sa forme carrée qui offrirait plus de résistance mécanique.

Il est à souligner que peu de résultats ont été publiés à ce jour. Les communications officielles des principaux centres expérimentateurs rapportent encore sur de petites séries (une dizaine de patients) des résultats au moins égaux à ceux obtenus avec les techniques classiques de trépanation.

Elles mettent en évidence une parfaite congruence entre receveur et donneur. Une absence de complications liées à la découpe. Un astigmatisme semble-t-il plus faible pour certaines des techniques décrites comme la greffe en Z. Une durée de cicatrisation plus courte permettant de faire l'ablation des sutures à 6 mois voire 3 mois postopératoires <sup>(16)</sup>.

La greffe customisée (à façon) est donc aujourd'hui une possibilité technique encore lourde et réservée à quelques centres disposant des femtosecondes de dernière génération intégrant un logiciel spécifique greffe.

Elle ne se limite pas à la greffe transfixiante et ouvre la possibilité de la greffe lamellaire postérieure permettant une véritable greffe endothéliale à dimension et des greffes lamellaires antérieures dont la profondeur est gérable en fonction de la pathologie cornéenne rencontrée. La seule procédure non accessible encore au LASER femtoseconde est la greffe lamellaire antérieure profonde <sup>(17, 18, 19)</sup>.

Pour le chirurgien, un des problèmes dominant et nécessaire à la maîtrise de cette technique de haute technologie est la détermination de l'énergie du spot pour obtenir une découpe optimale en situation de cornée saine ou pathologique.

La règle préconisée est d'utiliser l'énergie la plus élevée disponible, soit autour de 2.8 microjoules pour une greffe classique contre 0.8 microjoule pour une procédure LASIK habituelle.

Ces LASERS sont donc encore limités par la gamme d'énergies disponibles les rendant d'utilisation plus délicate en situation de greffe pathologique.

L'énergie est en effet d'autant plus élevée pour obtenir une découpe que la cornée est opaque. De plus il n'existe pas d'abaque officiel dans ces situations connues pathologiques en dehors de quelques laboratoires de recherche <sup>(9)</sup>.



## Les logiciels et saisies des paramètres

La séquence des temps opératoires est divisée en deux temps principaux successifs:

- le premier temps est représenté par la trépanation de la cornée du donneur montée sur chambre artificielle et celle du receveur avec le LASER femtoseconde.
- Le deuxième temps opératoire se déroule au bloc opératoire sous microscope et consiste à assurer la congruence parfaite du greffon et sa fixation à la cornée réceptrice.

La découpe est réalisée de la profondeur vers la surface. La procédure est d'une durée brève de l'ordre de quelques minutes. Le plan de clivage est toujours facilement retrouvé, mais parfois plus résistant témoignant de la persistance de ponts tissulaires en cas d'opacités pouvant justifier d'une double procédure (second passage).

Il existe donc encore quelques facteurs limitants pour universaliser la procédure chirurgicale à toutes les greffes et à toutes les situations pathologiques. Elle justifie une recherche active des interfaces LASERS tissus et de la conjugaison d'expérience pour résoudre ces facteurs limitants. Plusieurs programmes de recherche universitaires et privés visent actuellement à développer des LASERS de nouvelle génération, capables de s'affranchir des obstacles techniques liés aux tissus opaques. Ainsi que des systèmes de contrôles peropératoires en temps réel pour visualiser et contrôler le profil de découpe.

L'Agence Nationale de la Recherche Scientifique a décidé de soutenir un programme de recherche français pour ces trois prochaines années (projet GRECO) associant l'ENSTA et l'Ecole Polytechnique, Imagine Eyes, L'Institut Français d'optique, le Laboratoire Biotechnologie et Œil de l'Hôtel-Dieu pour le développement d'un nouveau LASER femtoseconde avec une longueur d'onde différente et une transmission par fibre optique utilisable pour toutes les greffes de cornée et la chirurgie du glaucome.

## Conclusion

Le LASER femtoseconde est une des principales avancées dans le domaine de la chirurgie cornéenne. Limitée dans un premier temps à des applications réfractives, elle entre aujourd'hui dans le domaine du traitement de la cornée pathologique avec la greffe de cornée automatisée. ■

## RÉFÉRENCES

1. Touboul D, Salin F, Mortemousque B, Courjaud A, Chabassier P, Mottay E, Léger F, Colin J. Effets tissulaires et mécaniques observés lors de l'expérimentation d'un microkératome laser femtoseconde pour la chirurgie réfractive cornéenne. *J Fr. Ophtalmol* 2005; 28:274-84.
2. Touboul D, Salin F, Mortemousque B, Chabassier P, Mottay E, Léger F, Colin J. Avantages et inconvénients du microkératome laser femtoseconde. *J Fr Ophtalmol* 2005; 28:535-46.
3. P. Holzer M, M. Rabsilber T, Auffarth GU. Penetrating Keratoplasty Using Femtosecond Laser. *American Journal of Ophthalmology* 2007; 143:524-26.
4. Busin M. A new lamellar wound configuration for penetrating keratoplasty surgery. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:260-265.
5. Legeais J-M. The Femtosecond Laser: A New tool in Corneal Surgery. *Advances in Ophthalmology* 2, 2005; 51: 428-33.
6. Donate D, Albert O, Colliac JP, Tubelis P, Sabatier P, Mourou G, Burillon C, Pouliquen Y, Legeais JM. Laser femtoseconde : système de micro-usinage pour chirurgie de la cornée. *J Fr Ophtalmol* 2004; 25 :783-89.
7. Colliac JP, Albert O, Donate D, Tubelsi P, Mourou G, Legeais JM. Effet biologique sur la cornée d'une source laser femtoseconde. 109ème Congrès de la SFO. Paris, mai 2003.
8. Donate D, Nuzzo V, Plamann K, Albert O, Savoldelli M, Mourou G, Legeais JM. Imagerie cornéenne par laser femtoseconde. 113ème Congrès de la SFO. Paris, mai 2007.
9. Neuzzo V, Merano M, Savoldelli M, Plamann K, Donate D, Albert O, Mourou G, Legais JM. Adaptation of the Femtosecond Laser Energy to the Pathology of the Cornea During Keratoplasty by Monitoring the Optical Second Harmonic Emission. *ARVO* 2007.
10. Nuzzo V, Savoldelli M, Plamann K, Albert O, Gardeazabal Rodriguez A, Legeais JM, Mourou G. In situ Determination of the Laser Attenuation and Ablation Threshold by Second Harmonic Generation in Human Cornea for Femtosecond Laser Eye Surgery. *Proc. SPIE Vol. 6426*, 642616.
11. Lebuissou D, Legeais JM, Savoldelli M, Pietrini D, Amar R. Kératoplastie Lamellaire Au Laser Femtoseconde, constatations préliminaires. 113ème Congrès de la SFO. Paris, mai 2007.
12. Steinert RF, S. Ignacio T, Sarayba MA. « Top Hat » Shaped Penetrating Keratoplasty Using the Femtosecond Laser. *American Journal of Ophthalmology* 2007; 143:689-91.
13. Jonas JB. Lamellar femtosecond laser keratoplasty with conical incisions and positional spikes. *Graef's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2003; 241:781.
14. S. Ignacio T, B. Nguyen T, S. Chuk R, M. Kurtz R, A. Sarayba M. Top Hat Wound Configuration for Penetrating Keratoplasty Using the Femtosecond Laser A Laboratory Model. *Cornea* 2006; 25:336-40.
15. Inverse Mushroom-Shaped Nonmechanical Penetrating Keratoplasty Using a Femtosecond Laser. *American Journal of Ophthalmology* 2005; 139:941-44.
16. Donate D, Nuzzo V, Plamann K, Savoldelli M, Albert O, Mourou G, Lgeais JM. Laser femoseconde : histologie et ultrastructure des découpes cornéennes. 113ème Congrès de la SFO. Paris, mai 2007.
17. Lebuissou D, Amar R, Legeais JM, Savoldelli M. Greffe lamellaire de cornée au laser femtoseconde : un an de recul. 113ème Congrès de la SFO. Paris, mai 2007.
18. Suwan-apichon O, Reyes JMG, Griffin NB, Barker J, Gore P, Chuk RS. Microkeratome Versus Femtosecond Laser Predissection of Corneal Grafts for Anterior and Posterior Lamellar Keratoplasty. *Cornea* 2006; 25/966-68.
19. Yanny YYC, Elisabeth P, Rudy MMAN. Femtosecond-laser-assisted Descemet's stripping endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:152-55.

## RÉFÉRENCES de l'article de la page 7 "Place des chirurgies lamellaires ... greffes de cornées"

1. The Evolution of the Lamellar Grafting Techniques Over Twenty-Five Years, Mark A.Terry, MD, *Cornea* 19(5): 611-616, 2000 ©2000 Lippincott Williams&Wilkins, Inc
2. Endothelial Keratoplasty, History, Current State, and Future Directions, Mark A.Terry, MD, *Cornea* .volume 25, Number 8, september 2006 ©2006 Lippincott Williams&Wilkins, Inc
3. Posterior Lamellar Keratoplasty, DLEK to DSEK to DMEK, Gerrit R. J. Melles, MD, PhD, *Cornea* .volume 25, Number 8, september 2006 ©2006 Lippincott Williams&Wilkins, Inc
4. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK), Gerrit R. J. Melles, MD, PhD, T. San Ong, PhD, Bob Ververs, MD, and Jacqueline van der Wees, PhD, *Cornea* .volume 25, Number 8, september 2006 ©2006 Lippincott Williams&Wilkins, Inc
5. Descemet –Stripping Automated Endothelial Keratoplasty, Mark S. Gorovoy, MD, *Cornea* 2006; 25, : 886-889, ©2006 Lippincott Williams&Wilkins, Inc
6. Comparative cohort study of the outcomes of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus, CL Funnell and al, *Eye* (2006) 20, 527-532
7. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK), visual Outcome and Complications for Heterogenous Group of Corneal Pathologies, Bruce A. Noble, FRCS, FRCOphth, Aashish Agrawal, MS(Ophth), FRCS, FRCOphth, Cian Collins, MRCOphth, FRCSI(Ophth), Manuel Saldana, LMP, FRCS, Paul R. Brogden, and Bruno Zuberbulher, MD? *Cornea* Volume 26, Number, January 2007.
8. Comparison of Deep Lamellar Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty in Patients with Keratoconus. *Ophtahalmology* Volume 111, Number 9, September 2004

## Les greffes endothéliales

MARC MURAINÉ

CHU de Rouen



### Introduction

Les techniques de greffes endothéliales sont à l'heure actuelle en pleine évolution et connaissent un grand engouement depuis les années 2000.

Ces techniques s'imposent progressivement dans la prise en charge des pathologies endothéliales de la cornée qui représentent environ 60 % des indications de greffe de cornée. Elles sont principalement constituées par la dystrophie du pseudophake qui reste, dans de nombreuses séries, la première indication de greffe, et la dystrophie endothéliale primitive de Fuchs (Figure 1).

Si les kératoplasties transfixiantes restent encore à l'heure actuelle l'intervention de référence sur ce type de pathologies, elles exposent cependant le patient à un certain nombre de complications. Parmi celles-ci, on retiendra principalement la fragilité à long terme de la zone de trépanation, la survenue d'un astigmatisme supérieur à 6 dioptries dans 5 à 10 % des greffes, ainsi qu'un certain nombre de troubles de la surface oculaire que sont les complications infectieuses en regard des fils ou les défauts d'épithélialisation secondaires à des troubles trophiques.

Le principe des greffes endothéliales est de ne retirer que la partie postérieure de la cornée atteinte, et si possible uniquement l'endothélium et la membrane de Descemet. La partie retirée est alors remplacée par un greffon endothélial comprenant le plus souvent une épaisseur associée de stroma cornéen.

Ces interventions permettent de ce fait d'éviter la trépanation totale de la cornée sur 360° et par conséquent d'éviter tous les problèmes de fragilité de la cornée greffée, les problèmes

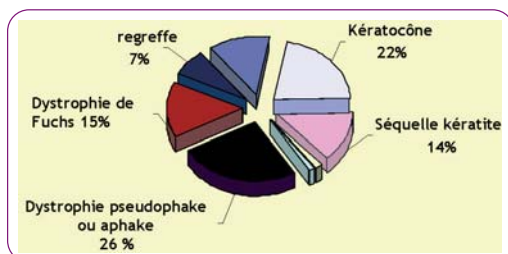
d'astigmatisme postopératoire de même que les infections ou inflammations secondaires aux sutures. Elles permettent également d'éviter la section des nerfs sensitifs de la cornée et donc les troubles trophiques secondaires. En réduisant la taille de l'incision, elles permettent par ailleurs une accélération importante de la récupération visuelle.



### Les premières greffes endothéliales

Le vrai début des greffes endothéliales commence à la fin des années 90. A cette époque, deux approches chirurgicales différentes commençaient à voir le jour. La première commençait par la réalisation d'un volet cornéen antérieur de type Lasik profond réalisé à l'aide d'un microkératome<sup>[1]</sup>. Le volet cornéen antérieur était ensuite soulevé et replié de façon à permettre la trépanation du stroma postérieur du receveur. Le stroma postérieur était alors remplacé par un bouton lamellaire incluant la membrane de Descemet et les cellules endothéliales. Le volet cornéen antérieur était ensuite repositionné et suturé. Cette approche chirurgicale avait l'avantage d'être familière à de nombreux chirurgiens réalisant à la fois des greffes et des chirurgies réfractives. Elle n'empêchait cependant pas la réalisation d'une trépanation et s'accompagnait également de problèmes de surface liés aux sutures, d'astigmatisme irrégulier, et d'autres problèmes de cicatrisation.

La deuxième technique a été initiée par Melles et collaborateurs en Hollande, qui les premiers, ont réalisé une greffe endothéliale au travers d'une incision limbique en 1999<sup>[2,3]</sup>. L'originalité de la technique avait été alors d'introduire le greffon endothélial dans la chambre antérieure et de le maintenir par une bulle d'air. La technique était alors appelée PLK pour posterior lamellar keratoplasty. Au cours de cette technique, les auteurs réalisaient une incision limbique de 9 mm, une dissection lamellaire intrastromale, et repositionnaient un greffon cornéen postérieur à l'aide d'air, mais sans utilisation de visco élastique ce qui la rendait alors particulièrement difficile.



**Figure 1 :** Principales indications des greffes de cornées à partir de 350 greffes réalisées consécutivement au CHU de Rouen. Les indications endothéliales représentent 61 % des indications et les indications stromales 39 %.



## La DLEK

(Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty) [4,5]

Ce sont par la suite les travaux de TERRY à Portland (USA) qui ont rendu les premières techniques plus facilement réalisables et connues d'un plus grand nombre. Au cours de sa technique, qu'il a appelée DLEK, pour deep lamellar endothelial keratoplasty, l'intervention commençait par une incision limbique de 9 mm non perforante, suivie d'une dissection lamellaire à l'aide d'une spatule intrastromale. Cette dissection était réalisée à peu près à moitié épaisseur de la cornée. Il réalisait ensuite une trépanation postérieure à l'aide d'un trépan qu'il avait alors mis au point et complétait cette trépanation à l'aide de microciseaux. Une fois la galette postérieure endothéliostromale retirée, il réalisait le même type de dissection sur un greffon donneur et introduisait ce greffon postérieur à l'aide d'une cuillère chirurgicale.

A partir de 2002, les équipes de Melles, puis de Terry, commencèrent à réaliser des greffes endothéliales par des incisions plus petites de 5 mm. Il était alors nécessaire de replier le greffon, puis de le déplier en chambre antérieure. Les travaux de Terry au cours de leur première étude prospective de 100 cas, ont montré que cette technique n'augmentait pas la perte cellulaire endothéliale à six mois, en comparaison de la technique avec incision large.

Cependant, au cours de cette série, il mettait en évidence un certain nombre de cas de déplacement de greffons pouvant être responsables d'une perte endothéliale additionnelle.

Il apparaissait dès ces premiers cas, à la lueur des différents résultats visuels, que la présence d'une interface entre le

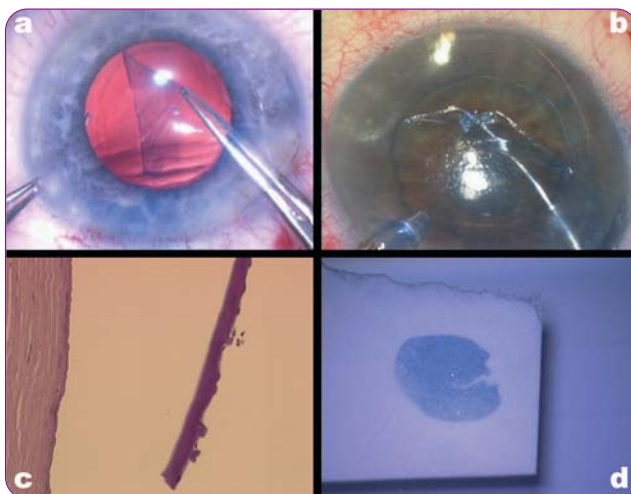
stroma du receveur et le stroma du donneur, générerait une limitation dans la récupération visuelle, et que la moyenne de récupération visuelle de la plupart des séries était de 4/10<sup>ème</sup> avec un nombre extrêmement rare de patients atteignant 10/10<sup>ème</sup>.

Il apparaissait alors nécessaire, pour obtenir une amélioration visuelle plus importante, de pouvoir réaliser l'intervention sans dissection lamellaire stromale du receveur. L'astigmatisme postopératoire était alors de 1,34 dioptries.

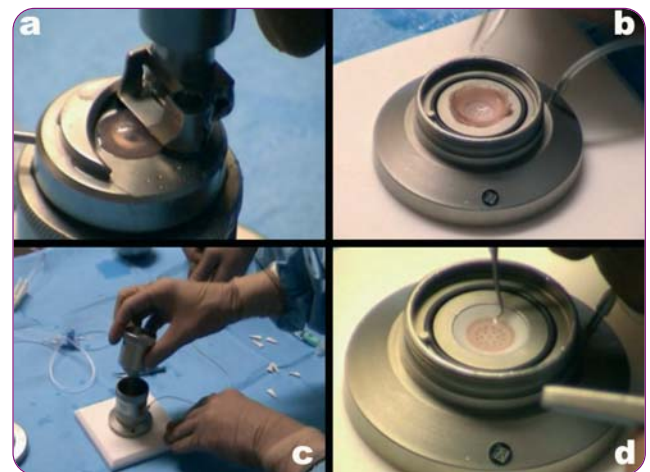


## La DSAEK (Descemet Stripping And Automated Endothelial Keratoplasty) [6,7]

C'est ainsi qu'à la suite des travaux de Melles, puis de Price en 2003 et 2004, une nouvelle technique de dissection du receveur est apparue consistant à ne retirer que l'endothéliodescemet sans aucune fibre stromale sur le patient receveur en trouvant aisément le plan de clivage entre celle-ci et le stroma profond. Cette technique nécessite un certain coup de main au départ mais est finalement relativement aisée pour un chirurgien habitué à la chirurgie de la cornée. Elle est désormais acceptée par la grande majorité des chirurgiens et a l'avantage de ne pas endommager le stroma et d'éviter ainsi la création d'une interface potentiellement délétère pour la récupération visuelle. Suivant les auteurs, elle peut être réalisée à l'aide d'un crochet retourné (type Simsky) ou d'une pince à capsulorhexis (*Figure 2*).



**Figure 2 :** Dissection de l'endothéliodescemet sur le receveur :  
a - rhexis descemetique à la pince à capsulorhexis  
b - rhexis descemetique à l'aide d'un crochet de Simsky inversé  
c - coupe histologique confirmant le plan de dissection entre la membrane de Descemet et l'endothélium pathologique du stroma receveur  
d - aspect macroscopique de l'endothéliodescemet du receveur retiré après rhexis descemetique



**Figure 3 :** Préparation du greffon à l'aide d'un microkératome automatisé lors de la réalisation d'une DSAEK (descemet stripping and automated endothelial keratoplasty)  
a - découpe lamellaire et retrait du stroma antérieur à l'aide du microkératome  
b - positionnement du stroma postérieur et de l'endothélium sur le punch  
c - trépanation du greffon stromal postérieur à l'aide du punch sur un diamètre de 8mm  
d - greffon endothéliostromal

Price a, par ailleurs, été le premier à décrire une technique qu'il a appelée DSEK pour descemet stripping endothelial keratoplasty puis DSAEK pour Descemet Stripping And Automated Endothelial Keratoplasty (Figure 3). Au cours de cette technique, seuls la membrane de Descemet et l'endothélium sont retirés. Le greffon donneur est préparé à l'aide d'un microkératome automatisé sur une chambre antérieure artificielle et dans tous les cas comprend une certaine épaisseur de stroma allant de 200 à 250  $\mu$ . L'apparition de cette technique permettait une grande facilitation du geste chirurgical mais a été corrélée à une augmentation plus importante du nombre de déplacements de greffons en postopératoire dans un premier temps, cette incidence diminuant progressivement avec l'habitude du chirurgien.

L'utilisation du microkératome pour la découpe du greffon a l'avantage d'être reproductible et relativement facile à réaliser. Elle ne peut en revanche permettre que la préparation de greffons relativement épais (200 à 250  $\mu$ ) (Figure 4). Il est vraisemblable qu'une telle surépaisseur puisse altérer partiellement la récupération visuelle des patients et que l'objectif final serait de ne remplacer que l'endothélio-descemet sans stroma associé. Les résultats visuels obtenus par cette technique montrent qu'un patient sur deux recouvre une acuité visuelle corrigée supérieure à 5/10<sup>ème</sup> à 2 mois et qu'à trois mois tous les patients avec un potentiel normal d'acuité visuelle retrouvent une acuité visuelle de 5/10<sup>ème</sup> et certains récupèrent même 10/10<sup>ème</sup>.

### Les greffes endothéliales par découpe manuelle

En l'absence de microkératome, il est possible comme Melles l'a proposé de préparer son greffon postérieur manuellement en utilisant un globe entier ou en positionnant la cornée normalement (épithélium vers le haut) sur une chambre antérieure artificielle, ce qui permet la réalisation de greffons plus minces<sup>[9]</sup>.

La technique manuelle mise au point à Rouen permet également d'éviter l'utilisation d'un matériel chirurgical onéreux tel que le microkératome (Figure 5)<sup>[9]</sup>. Au cours de cette technique, le greffon est positionné sur une chambre artificielle, endothélium vers le haut. Après réalisation d'une trépanation superficielle de 8 mm de diamètre, la cornée est inversée par l'injection d'air dans la chambre antérieure. Le greffon endothélial est disséqué à l'aide d'une spatule à dissection lamellaire passant juste sous la membrane de Descemet. Les mesures préliminaires réalisées sur pièces anatomiques ont montré que la découpe emportait quelques fibres stromales et que l'épaisseur moyenne du greffon était de 30  $\mu$ m. Une fois celui-ci isolé, il est alors positionné dans un cartouche à implantation d'implant

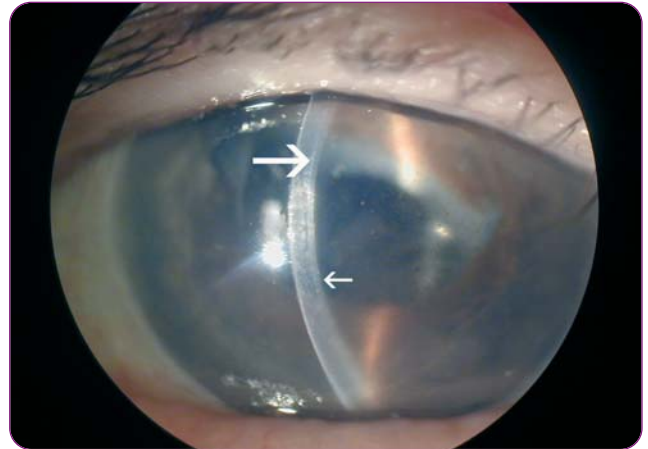


Figure 4 : Aspect postopératoire d'une DSAEK (descemet stripping and automated endothelial keratoplasty), la zone d'interface est bien visible (grande flèche), la face postérieure du greffon endothélial est matérialisée par la petite flèche

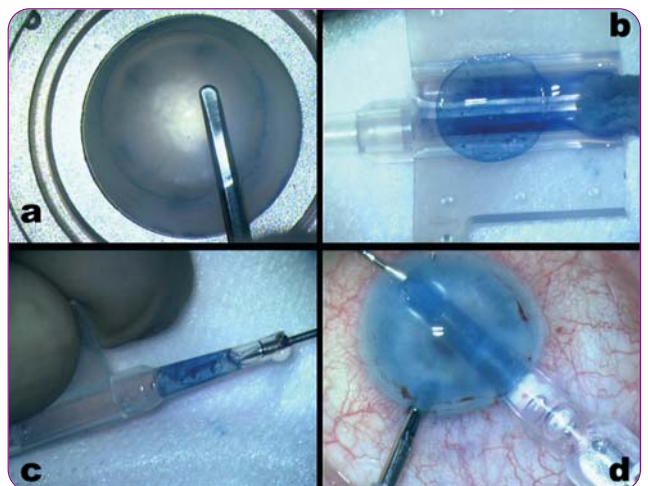
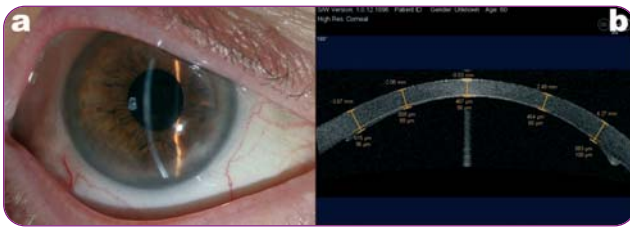
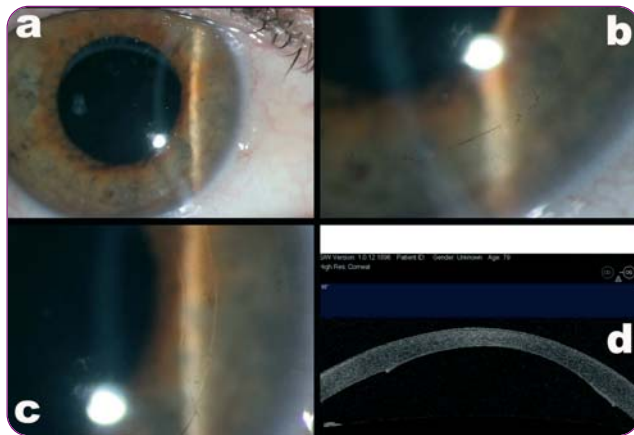


Figure 5 : Découpe manuelle endothéliodescemetique  
a - positionnement du greffon cornéoscléral sur la chambre antérieure artificielle endothélium vers le haut. b - positionnement du greffon endothélial dans une cartouche à injection  
c - introduction du greffon endothélial dans le fût de la cartouche à injection  
d - extraction du greffon endothélial dans la chambre antérieure à l'aide d'une aiguille préformée par une ponction de chambre antérieure.

de cataracte puis replié sur lui même endothélium à l'intérieur. Il peut être introduit à l'intérieur du fût de la cartouche puis extrait et déplié dans la chambre antérieure de l'œil à l'aide d'une aiguille préformée. Le greffon est ensuite maintenu par une bulle contenant un mélange d'air et de SF6 à 20%. Elle permet par ailleurs d'obtenir des greffons bien plus fins et théoriquement d'obtenir de ce fait de meilleures acuités visuelles (Figure 6 et 7). Les premiers résultats ont été rapportés lors du dernier congrès de la Société Française d'ophtalmologie.



**Figure 6 :** Aspect d'une greffe endothéliale à un mois  
a - aspect en lampe à fente  
b - aspect en tomographie en cohérence optique d'un greffon de 56 µ d'épaisseur.



**Figure 7 :** Aspect d'une greffe endothéliale un mois après l'intervention  
a et b - aspect en lampe à fente des limites périphériques du greffon endothélial,  
c - en temporal, aspect montrant le greffon endothélial dépassant la découpe descemetique du receveur  
d - aspect en tomographie à cohérence optique d'un greffon sans fibres stromales associées

logie sur une série de 50 patients ayant bénéficié d'une greffe endothéliale au CHU de Rouen. La série comprenait 34 femmes et 16 hommes d'une moyenne d'âge de 69 ans. Tous les patients ont été suivis à 1 mois, 2 mois et 6 mois après la greffe et ont bénéficié d'une mesure de l'acuité visuelle, de la réfraction, de la pachymétrie cornéenne et d'une microscopie spéculaire. L'indication opératoire était une dystrophie endothéliale primitive de Fuchs dans 48% des cas, une dystrophie du pseudophake dans 34% des cas, un échec de kératoplastie transfixiante dans 10% des cas et une autre cause dans 8% des cas. La récupération visuelle après greffe endothéliale dépend de l'indication pré-opératoire. En effet, lorsque la greffe est réalisée sur un terrain de dystrophie primitive de Fuchs, l'acuité visuelle remonte à 0,4 à un mois, à 0,62 à deux mois et 0,69 à six mois. En revanche, lorsque l'intervention est réalisée sur un terrain de dystrophie du pseudophake, la récupération est de 0,21 à deux mois et de 0,35 à six mois. L'astigmatisme est bien inférieur à celui d'une kératoplastie transfixiante puisqu'il est chiffré à 1,37 dioptries à un mois puis 1,11 dioptries à deux mois et enfin 0,91 dioptrie à 6 mois. La récupération d'une pachymétrie normale se fait en un mois.



## Complications postopératoires

Elles sont représentées principalement par les déplacements ou le manque d'adhérence du greffon endothélial et par le traumatisme cellulaire lors de la manipulation du greffon.

### Les décollements du greffon

Les décollements du greffon sont un problème majeur en postopératoire et décrits par toutes les équipes. Leur incidence va de 4 à 50 % des cas et s'améliore en général avec l'expérience du chirurgien qui va de mieux en mieux positionner son greffon et utiliser de moins en moins voire plus du tout de viscoélastique pendant l'intervention. L'incidence des décollements descemetiques semble également plus élevée lorsque le greffon a été préparé en organoculture plutôt que conservé pendant un temps très court à +4°C. Il semble que la pompe endothéliale soit en fait quelque peu "endormie" pendant la période d'organoculture et qu'elle se réactive plus lentement après implantation dans le segment antérieur. Dans notre série, nous avons rapporté 11 cas de décollement sur 50 greffes endothéliales. La survenue d'un décollement descemetique dépendait alors nettement de l'habitude chirurgicale puisque nous l'avons rencontré dans 8 cas sur les 20 premiers patients et dans 3 cas sur les 30 suivants. Ce décollement a nécessité dans ces 11 cas la réinjection d'une bulle d'air en chambre antérieure afin de plaquer le greffon endothélial contre le stroma cornéen.

### La perte cellulaire endothéliale [10,8]

Le deuxième problème rencontré lors des greffes endothéliales est la baisse de la densité endothéliale. Il est vraisemblable que la technique de pliage utilisée dans les différentes techniques abîme le greffon mais il faut la rapporter à la perte endothéliale retrouvée après kératoplastie transfixiante et chiffrée à 34% par Ing à un an [11]. Ainsi Price décrivait une densité à 10 mois de 1 700 cellules/mm<sup>2</sup> et Melles une densité de 1650 cellules/mm<sup>2</sup> à 6 mois. Nos premiers résultats retrouvent une densité endothéliale de 1100 cellules par mm<sup>2</sup>. Néanmoins, ces chiffres sont en constante augmentation dans la littérature et les résultats que nous obtenons depuis quelques mois (non publiés) montrent des densités bien supérieures à 2000 cellules par mm<sup>2</sup>. Là encore, c'est l'expérience du chirurgien et la reproductibilité de la technique qui sont des éléments déterminants.

Le faible taux de rejet immunitaire rapporté dans la littérature est un élément de discussion important. En effet l'intervention consiste à greffer un endothélium étranger et ne devrait pas théoriquement faire baisser l'incidence des rejets endothéliaux. A l'évidence, l'absence de trépanation permet de diminuer



l'inflammation de surface habituellement rencontrée après greffe perforante (pas d'irritation due aux sutures prolongées, pas de troubles trophiques secondaires à la trépanation des terminaisons nerveuses ...) et de diminuer de ce fait les rejets de greffe. Nous conseillons toutefois et jusqu'à preuve du contraire de maintenir après greffe endothéliale le protocole postopératoire habituel recommandé pour les greffes perforantes.

## Conclusion

L'apparition des greffes endothéliales est un phénomène en pleine évolution en passe de révolutionner le domaine des greffes de cornées dans la prise en charge des pathologies endothéliales. D'autres améliorations vont encore bientôt voir le jour avec en premier lieu la mise au point et la diffusion ultérieure de greffons déjà prédécoupés dans les banques de tissus à l'aide d'un microkératome ou d'un laser femtoseconde<sup>[12]</sup>. L'avenir est également probablement à la mise au point de greffes endothéliales pures sans aucun interface stromal comme l'a décrit Melles sous le terme DMEK pour Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty<sup>[13]</sup>, voire à l'utilisation de cellules endothéliales en culture et disposées sur un support adapté. ■

## RÉFÉRENCES

1. Busin M, Arffa RC, Sebastiani A. Endokeratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty for the surgical treatment of diseased endothelium: initial results. *Ophthalmology*. 2000;107(11):2077-82.
2. Melles GR, Lander F, Rietveld FJ, Remeijer L, Beekhuis WH, Binder PS. A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar keratoplasty. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(3):327-33.
3. Melles GR, Lander F, Beekhuis WH, Remeijer L, Binder PS. Posterior lamellar keratoplasty for a case of pseudophakic bullous keratopathy. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(3):340-1.
4. Terry MA, Ousley PJ. Rapid visual rehabilitation after endothelial transplants with deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK). *Cornea*. 2004;23(2):143-53.
5. Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty visual acuity, astigmatism, and endothelial survival in a large prospective series. *Ophthalmology*. 2005;112(9):1541-8.
6. Price FW Jr, Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 50 eyes: a refractive neutral corneal transplant. *J Refract Surg*. 2005;21(4):339-45.
7. Price MO, Price FW Jr. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty: comparative outcomes with microkeratome-dissected and manually dissected donor tissue. *Ophthalmology*. 2006;113(11):1936-42.
8. Nieuwendaal CP, Lapid-Gortzak R, van der Meulen IJ, Melles GJ. Posterior lamellar keratoplasty using descemetorhexis and organ-cultured donor corneal tissue (Melles technique). *Cornea*. 2006;25(8):933-6.
9. La greffe endothéliale-descemetique. Muraine M, Gardea E, Toubeau D, Brasseur G. *Présentation Orale Société Française d'ophtalmologie* Mai 2007.
10. Terry MA, Wall JM, Hoar KL, Ousley PJ. A prospective study of endothelial cell loss during the 2 years after deep lamellar endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2007;114(4):631-9.
11. Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1855-65.
12. Terry MA, Ousley PJ, Will B. A practical femtosecond laser procedure for DLEK endothelial transplantation: cadaver eye histology and topography. *Cornea*. 2005;24(4):453-9.
13. Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea*. 2006;25(8):987-90.

PUB  
RICROLIN  
HORUS  
page  
23

PUB

ICAPS ALCON

page

24

## Adaptation des banques de cornées à la préparation et à l'évaluation des greffons cornéens adaptés aux nouvelles techniques de greffe

GILLES THURET ET AURÉLIEN PIPPARELLI

Service d'ophtalmologie et Equipe d'Accueil «Biologie, Imagerie et Ingénierie de la Greffe de Cornée» BiiGC  
CHU de Saint-Etienne

Les 20 banques de cornées françaises réalisent au quotidien un travail exemplaire de conservation, d'évaluation et de cession des greffons cornéens partout sur le territoire. Le développement des greffes lamellaires nécessite des aménagements au fur et à mesure de l'apparition des techniques chirurgicales. Les banques de cornées vont progressivement faire évoluer leurs pratiques pour fournir les greffons les plus adaptés à chaque indication.

directement mesurables avant et après greffe. Ceux-ci permettent d'évaluer précisément la qualité du greffon. Ces paramètres conditionnent directement la transparence chez le receveur et la survie du greffon dans le temps. Parmi eux, deux paramètres sont primordiaux : la transparence au moment de la délivrance et la densité cellulaire endothéliale (DCE, exprimée en cellules/mm<sup>2</sup>).



### Introduction

Le renouveau, depuis quelques années, dans les techniques de greffes cornéennes lamellaires antérieures et l'apparition, plus récente encore, des greffes lamellaires postérieures, dite greffes endothéliales vont modifier le fonctionnement des banques de cornées françaises, comme elles ont commencé à le faire dans quelques centres pionniers. Rappelons que d'ors et déjà, la validation de tous les greffons est drastique et comprend un versant « sécurité microbiologique », sur lequel nous ne reviendrons pas dans cet article puisque les nouvelles techniques de greffe n'ont pas d'incidence sur cet aspect, et un versant « évaluation de la qualité du tissu » que nous développons ici. Les greffes lamellaires vont modifier dans un futur proche principalement deux aspects dans la pratique de toutes les banques de cornées. Dans un premier temps elles devront mettre en place des méthodes d'évaluation et de sélection des greffons en fonction du type de découpe envisagée. Dans un second temps, les banques pourraient fournir des cornées prédecoupées.



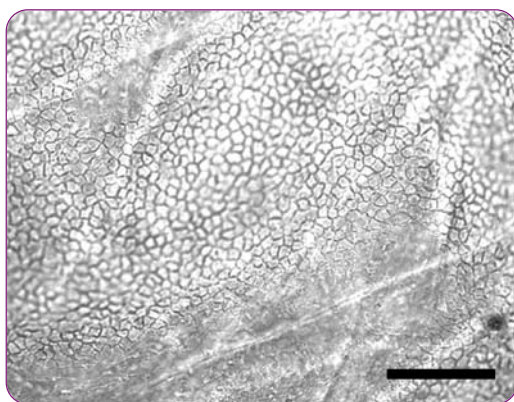
### Evaluation de la qualité des greffons

La greffe de cornée présente une opportunité pratiquement unique dans le monde de la transplantation. Du fait de sa transparence et de sa structure tissulaire relativement simple, elle présente en effet un nombre important de paramètres

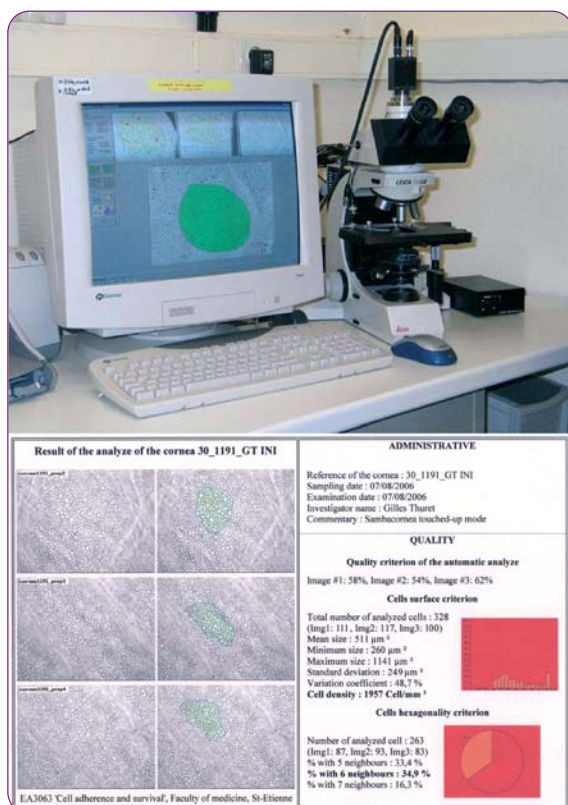
### ■ Qualité endothéliale

La qualité intrinsèque d'un greffon est définie principalement par la DCE et dans une moindre mesure par la morphométrie (régularité de taille et de forme) des cellules endothéliales (CE). Elle conditionne en grande partie la survie du greffon dans le temps. Le grand recul acquis avec les receveurs de greffes perforantes a permis de démontrer sans équivoque qu'une perte endothéliale inexorable se produisait tout au long de la période postopératoire, à un rythme variable selon le délai (très rapide durant les premiers mois, rapide pendant les premières années puis beaucoup plus lent même en l'absence d'événements intercurrents) et selon l'indication chirurgicale (moindre chez le kératocône et le Fuchs, majeure dans les dystrophies bulleuses par exemple). La survenue de deux événements intercurrents (rejet et hypertonie) accélère encore cette perte cellulaire qui conduit souvent à terme à la perte de transparence par épuisement endothélial tardif. A ce stade la seule solution est le changement de greffon. Plusieurs études démontrent clairement que la DCE au moment de la greffe conditionne la survie dans le temps, les greffons les plus riches initialement étant ceux qui ont la plus grande probabilité de survie prolongée voire très prolongée.

Le problème semble encore plus aigu pour les greffes endothéliales puisque jusqu'à présent, toutes les techniques de découpes postérieures mécanisées ou manuelles, toutes les techniques d'introduction du greffon dans la chambre antérieure sont suspectées, plus ou moins fortement, de majorer le traumatisme endothélial par rapport à une greffe perforante. Le recul de la plupart des séries est encore limité et le nombre



**Figure 1 :** Visualisation de l'endothélium d'un greffon sous microscope optique après 4 minutes d'exposition au NaCl 0.9%. Cette photo illustre la difficile tâche des banques de cornées pour déterminer la densité cellulaire endothéliale : les cellules n'ont pas toutes des contours bien définis, ne sont pas visibles dans tout le champ et le bruit de fond de l'image est important. (objectif x10. Barre = 200 µm)



**Figure 2 :** Analyseur endothélial. Un microscope optique est équipé d'une caméra numérique. Les images endothéliales sont analysées par un logiciel dédié qui reconnaît les contours des cellules. La densité cellulaire endothéliale ainsi que la morphométrie cellulaire (coefficient de variation de la surface et pourcentage de cellules ayant 5, 6 et 7 voisins) servent à valider ou exclure le greffon.

de patients modeste. Les premières séries publiées font état de pertes endothéliales qui peuvent, dans certains cas, paraître modérées, comparables à celles de la greffe perforante mais qui demandent à être confirmées par d'autres séries et, parfois, avec une méthodologie plus adaptée (prise des photos et évaluation à l'aveugle de la technique de greffe au minimum, mesures de DCE par un comité de lecture indépendant au mieux).

Dans d'autres séries présentées lors de congrès internationaux, la perte endothéliale constatée paraît beaucoup plus importante que dans des séries de KP réalisées pour des receveurs similaires (Fuchs, Bulleuse du pseudophaque).

Enfin certains rapports publiés attestent malgré tout de cette perte endothéliale importante <sup>(1,2)</sup>. Les nombreux autres avantages présentés par les greffes endothéliales (meilleur respect de l'architectonie cornéenne, astigmatisme réduit, récupération rapide, possibilité de greffe aisée, probable réduction des rejets) ne remettent pas en question cet aspect mais semble indiquer, coté banque, **la nécessité de sélectionner pour la greffe endothéliale les greffons les plus riches en CE (mais quel seuil ?)**.

Rappelons que les CE ne sont pas visibles spontanément au cours de la conservation des greffons en organoculture. Elles sont rendues visibles temporairement par exposition courte dans du chlorure de sodium isotonique (0,9%) qui, par effet osmotique dilate les espaces intercellulaires et fait apparaître les cellules sous un simple microscope optique (**Figure 1**).

L'observation des CE permet alors de déterminer la DCE par comptage d'un petit échantillon (quelques centaines de CE sur les 300 000 que contient une cornée) et en l'extrapolant. Depuis quelques années un accent particulier a été mis sur la nécessité de fiabiliser ce comptage dont le résultat est primordial pour qualifier ou détruire un greffon <sup>(3,4)</sup>.

Un seuil (2000 cellules/mm<sup>2</sup>) a été fixé empiriquement il y a près de 20 ans pour valider une cornée pour la greffe perforante. Il correspondait au meilleur rapport entre résultat clinique satisfaisant d'un côté et taux de destruction acceptable par les banques de l'autre. Abaisser le seuil reviendrait à faire courir le risque d'échec endothélial précoce. L'augmenter ferait courir le risque de pénurie de greffons par excès de destruction à la banque. On comprend l'importance de compter les CE avec une méthode calibrée, précise et reproductible (en un mot : validée).

Nous militons depuis plusieurs années, avec d'autres équipes, pour l'utilisation d'outils modernes d'imagerie (microscope + caméra numérique) et d'analyse d'image (logiciels dédiés) <sup>(5-11)</sup> (**Figure 2**). Ces analyseurs endothéliaux tendent à se généraliser aux dépens des comptages manuels. Ils contribuent de plus fortement à améliorer la traçabilité des analyses. Si une analyse endothéliale fiable est un pré requis indispensable pour valider les greffons perforants, son

importance paraît encore plus grande pour les greffons lamellaires postérieurs. **L'utilisation d'un analyseur endothélial semble s'imposer pour les banques qui fournissent ou vont fournir des greffons endothéliaux.**

### ■ Evaluation expérimentale des méthodes de découpe postérieure

Des procédures d'évaluation *ex vivo* des différentes méthodes de découpe peuvent être réalisées avant de diffuser plus largement les techniques chirurgicales. Il est en effet possible de mesurer expérimentalement la toxicité endothéliale des manipulations imposées à la cornée en utilisant plusieurs techniques complémentaires. La DCE peut être précisément déterminée après coloration endothéliale au rouge alizarine, pour peu que l'on utilise un analyseur validé. Le comptage endothélial permet d'identifier les zones cellulaires franchement altérées mais ne donne aucune indication sur la viabilité cellulaire.

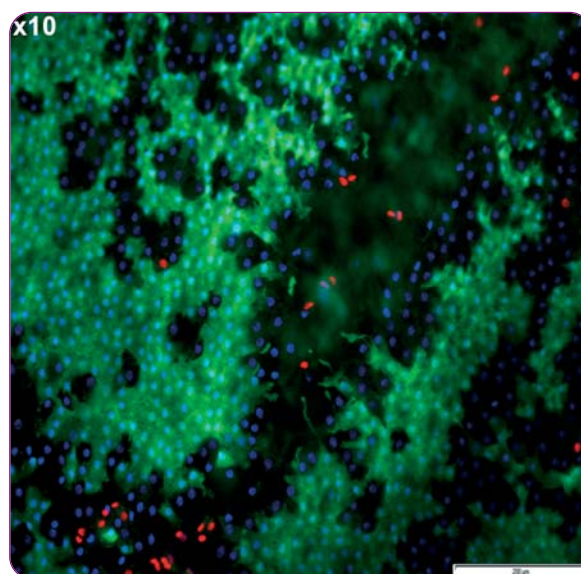
Notre laboratoire a récemment utilisé un test de viabilité cellulaire courant en biologie cellulaire pour l'adapter à l'étude de la totalité de la surface endothéliale d'un greffon. Cette triple coloration (Calceïne-Ethidium homodimère-Hoechst) permet de dénombrer l'ensemble des cellules (Hoechst +) et de distinguer les cellules mortes (Ethidium +) des cellules viables (Calceïne+). Elle permet également de mettre en évidence une population de cellules probablement lésées et vouées à la mort (Calceïne-/Ethidium-) (*Figure 3*).

La technique est simple et reproductible et a été optimisée par l'utilisation d'un microscope 3D et l'analyse d'image <sup>(12)</sup>. Cette analyse expérimentale (le greffon est détruit par la technique) permet ainsi d'évaluer très précisément le capital cellulaire endothélial réel du greffon prêt à l'emploi. Réalisée sur un nombre suffisant de greffons et en comparant, pour les deux cornées d'un même donneur, cornée découpée et cornée non découpée, elle permettra de connaître les effets délétères de chaque type de découpe pour orienter les choix chirurgicaux.

Une approche identique pourrait également parfaitement être réalisée pour évaluer ce capital restant après introduction du greffon dans la chambre antérieure, en mimant une chirurgie sur un œil animal, puis en ouvrant la chambre antérieure pour retirer le greffon et l'analyser immédiatement. Ces approches expérimentales visent à déterminer **le capital endothélial réellement greffé**. Elles devraient pouvoir expliquer une grande partie de la perte cellulaire mesurée en postopératoire précoce par la plupart des greffeurs actuels.

### ■ Transparence

La transparence est évidemment la première caractéristique de la cornée. La délivrance d'un greffon « clair » est la priorité numéro 1. Cette nécessité d'évaluation n'est pas spécifi-



**Figure 3 :** Triple coloration endothéliale par Hoechst (bleu), Ethidium homodimère (rouge) et Calceïne (vert) d'un greffon ayant eu une découpe lamellaire postérieure. Tous les noyaux sont colorés en bleu. Les cellules vertes (C+) sont des cellules vivantes ayant une activité métabolique normale. Les cellules mortes ont un noyau rouge (E+) et n'ont pas d'activité métabolique (C-). Les cellules H+C-E- sont probablement déjà fortement lésées.

quement liée à l'émergence des nouvelles greffes lamellaires mais fait de toute façon partie des challenges à relever par les banques pour les années à venir. Elle pourrait également participer à la sélection des greffons, en permettant de réserver pour la greffe endothéliale les greffons à endothélium sain mais présentant des anomalies de transparence.

En pratique cependant, le contrôle de cette transparence pose plus de difficulté qu'il ne paraît. Plusieurs obstacles existent. L'évaluation au moment du prélèvement est peu fiable du fait des modifications post mortem non spécifiques : œdème épithélial de refroidissement, plis endothéliaux d'hypotonie, abrasions épithéliales mécaniques sans conséquence mais dégradant l'aspect du tissu sur le cadavre... Ce contrôle à la morgue permet d'éliminer uniquement les plus grosses anomalies, les préleveurs ayant d'ailleurs plutôt la consigne de prélever par excès pour ne pas se priver de cornées qui au final se révéleront parfaites. En France, le prélèvement exclusif de la collerette cornéosclérale et non du globe oculaire ne permet pas un contrôle à la lampe à fente comme cela se fait dans les banques de cornées de plusieurs autres pays européens (en particulier Pays Bas et Royaume Unis) lors de la réception des prélèvements. L'observation à la lampe à fente de la cornée immergée dans son milieu de conservation est très difficile car d'une part, le flacon commercialisé par le seul fournisseur français n'est pas adapté pour cette observation



et car d'autre part, le milieu contient un indicateur de pH coloré (rouge phénol). La troisième difficulté est de toute façon liée à l'expertise nécessaire pour reconnaître les anomalies cornéennes susceptibles d'influencer la transparence après greffe.

Au total et en pratique courante, la détection des anomalies de transparence se fait de manière subjective, à l'œil nu du technicien qui « mire » le greffon cornéen au travers du facon. Aucune donnée quantitative n'est disponible. Le contrôle ultime est réalisé au bloc opératoire par le chirurgien. Les anomalies qu'il est souhaitable de détecter ne sont pas exceptionnelles : petites taches centrales sous épithéliales, dystrophies stromales aux stades initiaux, dystrophie crocodile sénile prononcée, séquelles de kératites (kératite en arbre mort des kératites de l'enfance, kératite interstitielle, petite disciforme méta herpétique...), incisions de kératotomies radiaires en sont les principales. Même si rares sont les cas rapportés dans la littérature, chaque équipe possède quelques exemples de greffes réalisées avec des greffons porteurs d'anomalies ayant échappées à tous les contrôles. Quelques solutions expérimentales ont été proposées dans la littérature au cours de la dernière décennie mais aucune n'a connu de développement concret. Notre équipe a développé un dispositif simple, spécifiquement adapté pour la quantification de la transparence des cornées conservées dans les banques (*Figure 4*). Ce dispositif, en cours de validation dans la banque de cornée de Saint-Etienne (Etablissement Français du Sang

Auvergne/Loire), est basé sur l'analyse d'image d'une mire spécifique visualisée à travers le greffon <sup>(13)</sup>. Il fournit une évaluation objective et reproductible de la transparence ainsi que des mesures précises utiles pour par exemple sélectionner les collerettes suffisamment larges pour être fixées sur une chambre artificielle de découpe. Il offre d'autre part une traçabilité indispensable dans les banques. Il devrait permettre de détecter les anomalies citées ci-dessus et de **classer les cornées pour faciliter leur sélection en fonction des indications et des techniques envisagées**. Il sera alors facile de réserver celles qui sont objectivement les moins transparentes pour les greffes endothéliales.

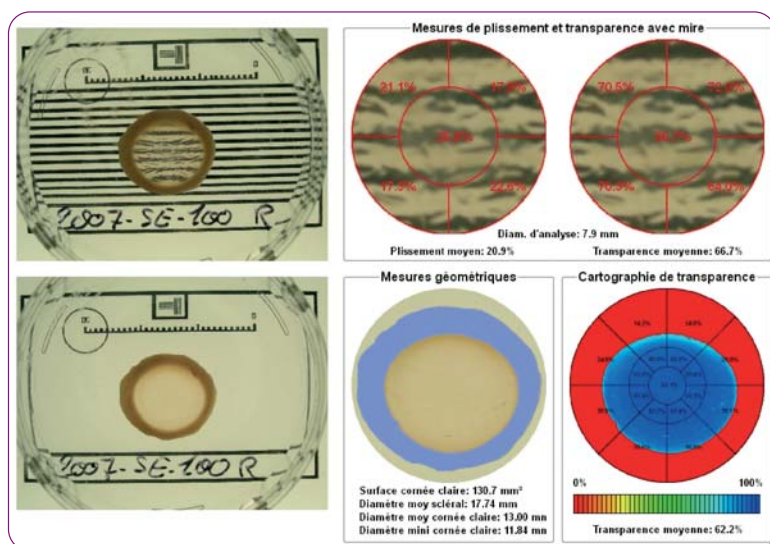
### Sélection des greffons en fonction des techniques, des indications et des receveurs

Le perfectionnement des méthodes d'analyse des greffons cornéens devrait permettre dans un avenir assez proche une véritable sélection des cornées pour les orienter vers des receveurs particuliers en fonction de l'indication chirurgicale et du type de greffe envisagée, perforante, lamellaire antérieure ou postérieure. Les cornées à large collerette sont certaines de pouvoir bien être fixée sur les chambres artificielles de

découpe. Les cornées ayant l'endothélium le plus riche pourraient être sélectionnées en priorité pour les greffes endothéliales de même que celles présentant un endothélium sain mais un défaut de transparence.

A l'opposé, la transparence devient le seul critère à prendre en compte pour les greffes lamellaires antérieures. Un endothélium ayant une DCE inférieure à 2000 cell/mm<sup>2</sup> peut être réservé à cette découpe permettant ainsi d'utiliser des greffons habituellement détruits car inaptes à la greffe perforante. Il faut cependant prévoir alors un greffon de secours... en cas de perforation Descemetique lors de la préparation du lit receveur. Certains auteurs ont même présenté l'utilisation de la même cornée pour greffer 2 patients en lamellaire antérieur et postérieure. Les greffons destinés à la greffe perforante doivent, quant à eux, avoir toutes les qualités à la fois !

Il apparaît évident à travers ces exemples que la cohabitation des 3 types de greffe dans un même centre oblige à repenser l'organisation de la banque de cornée, non seulement en terme d'expertise des greffons, de sélection mais aussi en terme de distribution aux chirurgiens.



**Figure 4 :** Exemple de rapport d'analyse de la transparence d'un greffon par analyse d'image combinant l'analyse d'une image de la cornée photographiée sur une mire calibrée et rétro éclairée et celle d'une image sans mire. Le logiciel, en cours de validation dans un Projet Hospitalier de Recherche au CHU de Saint-Etienne (Pr P Gain, Pr J Maugery) permet de quantifier objectivement transparence et plissement (données en unité arbitraire) dans le centre de la cornée. Il fournit le diamètre de la sclère et détecte le gérontoxon.



## Découpes cornéennes à la banque de cornée

Ce dernier aspect dans l'adaptation des banques aux greffes lamellaires appartient à un futur plus lointain. La délivrance en routine de greffons prédécoupés nécessitera en effet de franchir plusieurs obstacles scientifiques, médicaux et administratifs. Les objectifs de ces découpes sont multiples : stabiliser et standardiser les techniques, évaluer la qualité de la découpe elle-même et du tissu après découpe, fournir des greffons « ready to graft », de qualité connue, à tous les chirurgiens pour permettre, si cela s'avérait souhaitable, de diffuser ces techniques à des centres chirurgicaux dépourvus de dispositifs de découpe onéreux (chambres artificielles, microkératomes, instrumentation spécifique).

La découpe pour greffe lamellaire antérieure pose en théorie peu de problème et pourrait être envisagée à la banque à l'épaisseur souhaitée. Il faudra cependant déterminer expérimentalement les conditions optimales de découpe (greffon libre ou repositionner dans son lit cornéen résiduel), de délai entre découpe et greffe et de milieu de conservation. En effet, une section horizontale dans le stroma s'accompagne obligatoirement d'un œdème plus important si le greffon est immergé de nouveau dans son milieu que s'il est greffé immédiatement. En cas de greffon de pleine épaisseur dont seule l'endothélio-Descemet est retirée, la réalisation de la manœuvre à la banque de cornée présente moins d'intérêt car le geste est de réalisation aisée au bloc opératoire.

La préparation de greffons endothéliaux représente un véritable défi pour les banques. Il faut là encore trouver la meilleure

technique de découpe ou de dissection. Cette technique devra probablement être un compromis entre finesse du stroma résiduel pour éviter les interfaces délétères et préservation endothéliale maximale. Là encore, tout reste à inventer. Il semble possible de préserver un greffon endothélial quelques jours en organoculture mais l'impact réel d'une découpe suivie d'une conservation, d'un transport et d'une greffe devra être évalué précisément avant que la technique ne puisse être diffusée.

Enfin, pour conclure il faut envisager, à bien plus longue échéance cette fois, la possibilité de distribuer des greffons endothéliaux prédécoupés et dont l'endothélium aura en plus été enrichi par des techniques de biologie cellulaire de relance contrôlée du cycle cellulaire endothélial...

En pratique, les banques répondent à un cahier des charges déjà extrêmement lourd et nos demandes chirurgicales doivent rester raisonnables. Tout changement de pratique impose de modifier les « procédés » en vigueur dans la banque, de les soumettre à l'autorité de santé compétente (AFSSAPS) pour être validés. Aussi convient-il certainement de ne proposer que les protocoles ayant déjà été bien évalués en amont au cours de travaux de recherche et/ou rapportés dans des essais de bon niveau de preuve. De façon concrète, la préparation spécifique de greffons prédécoupés pour greffe lamellaire devra très probablement d'abord être validée dans quelques centres pilotes ayant la maîtrise de l'ensemble des éléments, depuis le prélèvement jusqu'au suivi des premiers patients greffés. Il nous paraît indispensable de trouver le bon équilibre entre immobilisme et précipitation. Il existe des précédents en ophtalmologie (LCA et dystrophies bulleuses, encore dans le trio de tête des indications de greffe cornéenne en France) pour nous inciter à la prudence. ■

## RÉFÉRENCES

1. Terry MA, Wall JM, Ousley PJ. A prospective study of endothelial cell loss during the 2 years after deep lamellar endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2007;114:631-39.
2. Mearza AA, Qureshi MA, Rostron CK. Experience and 12-month results of descemet-stripping endothelial keratoplasty (DSEK) with a small-incision technique. *Cornea*. 2007;26:279-83.
3. Thuret G, Manissolle C, Acquart S, Petit JC, Maugery J, Campos-Guyotat L, Doughty MJ, Gain P. Is manual counting of corneal endothelial cell density in eye banks still acceptable? The French experience. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:1481-1486.
4. Thuret G, Manissolle C, Acquart S, Garraud O, Campos-Guyotat L, Maugery J, Gain P. Urgent need for normalization of corneal graft quality controls in French eye banks. *Transplantation*. 2004;78:1299-1302.
5. Gain P, Thuret G, Kodjikian L, Gavet Y, Turc PH, Theillere C, Acquart S, Le Petit JC, Maugery J, Campos L. Automated tri-image analysis of stored corneal endothelium. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:801-8.
6. Ruggeri A, Grisan E, Jaroszewski J. A new system for the automatic estimation of endothelial cell density in donor corneas. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:306-311.
7. Deb-Joardar N, Thuret G, Racine GA, Pons D, Brun G, Parriaux O, Peoc'h M, Acquart S, Gain P. Standard microlithographic mosaics to assess endothelial cell counting methods by light microscopy in eye banks using organ culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:4373-7.
8. Deb-Joardar N, Thuret G, Gavet Y, Acquart S, Garraud O, Egelhoffer H, Gain P. Reproducibility of endothelial assessment during corneal organ culture: comparison of a computer-assisted analyzer with manual methods. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:2062-7.
9. Ruggeri A, Grisan E, Schroeter J. Evaluation of repeatability for the automatic estimation of endothelial cell density in donor corneas. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1213-5.
10. Deb-Joardar N, Thuret G, Zhao M, Acquart S, Peoc'h M, Garraud O, Gain P. Comparison of two semiautomated methods for evaluating endothelial cells of eye bank corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:3077-82.
11. Hirneiss C, Schumann RG, Gruterich M, Welge-Luessen UC, Kampik A, Neubauer AS. Endothelial cell density in donor corneas: a comparison of automatic software programs with manual counting. *Cornea*. 2007;26:80-83.
12. Pipparelli A, Duband S, Zhao M, Piselli S, Muraine M, Dumollard JM, Peoc'h M, Prades J, Acquart S, Thuret G, Gain P. Evaluation expérimentale de la viabilité endothéliale cornéenne par triple marquage Hoechst 33342, éthidium homodimère et calcéïne-AM (HEC) : améliorations techniques par microscopie 3D. Communication orale. Société Française d'Ophtalmologie Paris, 2007.
13. Deb-Joardar N, Thuret G, Gavet Y, Zhao M, Manissolle C, Acquart S, Garraud O, Pinoli JC, Maugery J, Gain P. Back lit chart to simply assess the transparency and folding of corneas during organ culture. Oral communication XVIIIth annual meeting of the European Eye Bank Association Venice, Italy, EEBA, 2006, p. 41.



PUB

OPTI FREE ALCON

page

30

## Conserver les collyres ou la surface oculaire ?

CHRISTOPHE BAUDOUIN

Service d'Ophtalmologie III - CHNO XV-XX - Paris

La réglementation exige que tout flacon de collyre contienne un conservateur pour éviter, ou plutôt retarder, la contamination de la solution après son ouverture. Ces conservateurs doivent tuer les germes susceptibles de devenir pathogènes lors d'une éventuelle introduction à la surface de l'œil, mais sans altérer les tissus oculaires, ce qui constitue une gageure que l'industrie pharmaceutique tente de résoudre depuis des décennies, en cherchant le moins mauvais compromis entre toxicité pour les germes et non-toxicité pour les tissus. Les progrès de la pharmacologie oculaire moderne ont ainsi mis à la disposition des ophtalmologistes un grand nombre de médicaments topiques efficaces et globalement bien tolérés, éliminant progressivement les produits les plus toxiques ou allergisants, comme le mercure ou la chlorhexidine. Il est vrai qu'à l'exception de quelques cas d'allergie aiguë, survenant dans les heures ou les jours suivant l'instauration d'un traitement, la plupart des médicaments de l'ophtalmologie moderne sont apparemment bien tolérés, même en utilisation prolongée. Des accidents aigus peuvent survenir chez n'importe quel patient, avec n'importe quel produit. Même en utilisation chronique, comme c'est le cas dans les sécheresses oculaires, les allergies ou le glaucome, les picotements, brûlures ou autres signes d'intolérance sont souvent mis sur le compte de la maladie initiale, ou jugés trop accessoires pour faire reconsidérer le traitement.

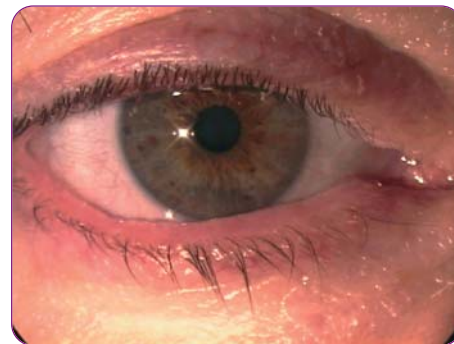
Pourtant, pour peu que l'on y prête plus d'attention ou que l'on utilise des outils d'évaluation plus fins, la surface oculaire, et par là même le confort des patients, sont souvent beaucoup plus touchés par les traitements locaux. Une étude récente<sup>(1)</sup> estime à 24 % la fréquence des maladies de la surface oculaire consécutives à des problèmes iatrogènes nécessitant un avis en milieu spécialisé. Outre les simples problèmes de confort, des anomalies graves peuvent en effet se développer à bas bruit, et ne se manifester que très tardivement, parfois de manière totalement inattendue.



### Mécanismes d'intolérance médicamenteuse

#### ■ Mécanismes immunologiques

Les réactions d'intolérance aux médicaments ayant un substrat immunologique représentent en moyenne 3 à 10 % des prescriptions, mais le mécanisme immunologique est souvent très difficile à identifier, car il peut être primitif ou secondaire, et souvent indiscernable d'une réponse inflammatoire non spécifique. Malgré le terme d'allergie habituellement utilisé, ces réactions répondent rarement à un



**Figure 1 :**  
Blépharite d'origine allergique liée au conservateur et venant aggraver la pathologie de la surface oculaire sous-jacente

mécanisme d'hypersensibilité immédiate de type I, mais plutôt à celui d'une hypersensibilité retardée de type IV, même si des combinaisons entre les différents mécanismes peuvent exister<sup>(2)</sup>.

La plupart des médicaments ont un poids moléculaire faible, compris entre 500 et 1000 daltons, et ne sont pas immunogènes directement. Pour le devenir, ils doivent former avec les protéines du sujet des conjugués stables qui seront alors sensibilisants : ils se comportent ainsi comme des *haptènes*. Parfois, c'est un métabolite ou un produit de dégradation du médicament, voire une impureté, qui constituent l'haptène sensibilisant. Les manifestations dans ces cas sont essentiellement palpébrales, créant ou aggravant des blépharites souvent difficiles à différencier de la pathologie sous-jacente (*Figure 1*).

## ■ Irritations et effets toxiques

Certains médicaments sont seulement irritants<sup>(2,3)</sup>, par un effet cytotoxique pur, leur pH, l'osmolarité de la solution ou même une photosensibilisation. Certaines substances peuvent être allergisantes à faible concentration et irritantes à fortes doses. La toxicité du produit peut entraîner la nécrose des cellules cornéo-conjonctivales ou induire une cascade de mécanismes actifs aboutissant à leur dégénérescence par apoptose. Dans les deux cas, les tissus de la surface oculaire ainsi agressés vont induire des réactions inflammatoires réactionnelles, sur un mode de réponse cicatricielle plutôt qu'immunologique. Les médiateurs de l'inflammation sont cependant très similaires, quel qu'en soit le mode de déclenchement, et les infiltrats inflammatoires sont peu différents. Toutefois, le mode souvent chronique de ces effets irritatifs conduit à long terme à une infiltration permanente par des cellules inflammatoires et des fibroblastes. Théoriquement, à la différence des réactions immunologiques qui demandent une sensibilisation préalable, les effets toxiques peuvent se manifester dès le premier contact. Bien souvent, cependant, ils n'apparaissent qu'après une dose cumulée, ce qui peut demander plusieurs semaines, mois ou même années, ou n'apparaître que sur des surfaces oculaires déjà malades, comme c'est le cas des syndromes secs oculaires ou des allergies chroniques (Figure 2).

## ■ Mécanismes indirects de toxicité

La toxicité de certains médicaments peut s'exercer de manière indirecte<sup>(3)</sup>. C'est le cas par exemple des antibiotiques, des antiviraux et des corticoïdes qui entraînent une modification de la flore microbienne conjonctivo-palpébrale. Ces agents favorisent ainsi les infections bactériennes ou mycotiques en sélectionnant des germes résistants et en abaissant (pour les corticoïdes et certains antiviraux) les défenses immunitaires locales. Des conjonctivites ou des blépharites chroniques peuvent en résulter.

Certains effets passent par une altération du film lacrymal qui va indirectement perturber la surface oculaire. Une toxicité directe des conservateurs pour les mucocytes conjonctivaux ou *goblet cells*, une diminution de la sécrétion lacrymale aqueuse principale (parasympholytiques, vasoconstricteurs), ou un effet détergent pour la phase lipidique du film (en particulier avec les ammoniums quaternaires, qui constituent la classe actuelle principale des conservateurs), essentielle pour retarder son évaporation, sont autant d'effets toxiques très fréquemment rencontrés avec de nombreux médicaments et surtout avec leurs conservateurs (Figure 3). A l'inverse, les corticoïdes peuvent stimuler les sécrétions meibomiennes et induire une blépharite séborrhéique.

L'obstruction des voies lacrymales par des mécanismes inflammatoires et/ou immunologiques (antiviraux, dépôts d'adrénochrome, conservateurs toxiques) peut également constituer un mécanisme perturbateur important pour la surface oculaire, avec des modifications du drainage lacrymal et de la flore microbienne. Dans ces conditions, le larmoiement induit devient très difficile à interpréter.

Enfin, il ne faut pas oublier toutes les combinaisons possibles entre divers mécanismes, qui rendent extrêmement complexes les tableaux clinico-biologiques et difficiles leur diagnostic et leur traitement. Les conservateurs administrés sur des yeux secs ou allergiques vont ainsi être cytotoxiques pour les cellules épithéliales déjà fragilisées, détruire les mucocytes survivants et dissoudre un film lacrymal déjà pathologique. Comment interpréter alors la part respective de la pathologie initiale, qui touche elle-même le film lacrymal et ses constituants, et des effets aggravants d'une partie de son traitement, venant paradoxalement annihiler l'effet thérapeutique du principe actif ou du lubrifiant ?



## Les conservateurs

Bien qu'utilisés à faibles concentrations, les conservateurs ne sont pas anodins, ni pour le médicament dont ils

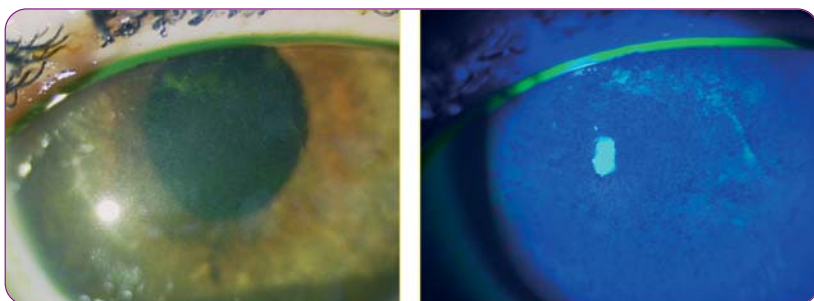


Figure 2 : Kératite toxique diffuse liée au conservateur.

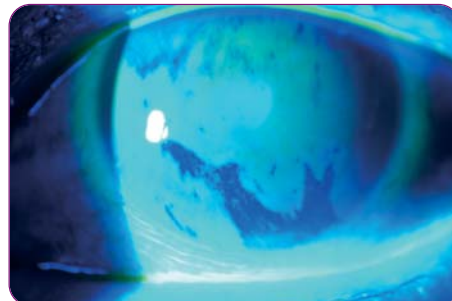


Figure 3 : Altération du film lacrymal avec rupture précoce du film lacrymal.

peuvent modifier les caractéristiques chimiques ou la stabilité, ni pour la surface oculaire. Tous les conservateurs montrent un degré significatif de toxicité, signalé depuis très longtemps (dès 1941 pour le chlorure de benzalkonium). Les effets toxiques des ammoniums quaternaires sont les mieux étudiés <sup>(4-6)</sup>. Ils sont pourtant souvent négligés, au point que les fiches techniques des médicaments n'en mentionnent pas toujours la concentration, en les considérant comme un excipient anodin, bien que celle-ci soit déterminante pour des substances dont le pouvoir irritatif est dose-dépendant.

Les deux grandes classes de conservateurs sont les dérivés mercuriels et les ammoniums quaternaires, plus accessoirement la chlorhexidine, le parahydroxybenzoate de méthyle (paraben) ou les dérivés alcooliques. Les dérivés mercuriels, souvent utilisés dans les collyres les plus anciens, sont désormais abandonnés en raison d'une fréquence plus élevée d'allergies et surtout des problèmes écologiques liés à l'industrie du mercure.

Le chlorure de benzalkonium est devenu le principal conservateur des collyres modernes, en raison de son assez faible taux d'allergies à court terme. Sa concentration varie entre 0,004 et 0,02%. C'est une molécule toxique non seulement pour les germes contre lesquels elle est chargée de lutter, mais également pour la surface oculaire <sup>(4-6)</sup>. Le chlorure de benzalkonium est directement cytotoxique pour les cellules épithéliales, même à très faible concentration (celle des collyres actuellement commercialisés), mais il possède également des propriétés surfactantes, par lesquelles il dissout la phase lipidique du film lacrymal et induit donc une sécheresse oculaire qualitative.



## Conservateurs et allergie

L'utilisation d'un collyre conservé avec un ammonium quaternaire est particulièrement illogique lorsqu'il s'agit de soigner une surface oculaire déjà altérée par une pathologie sous-jacente. Le film lacrymal est constitué de trois couches dont deux, la couche muqueuse et la couche lipidique, sont essentielles à la stabilité du film lacrymal et à la protection de la fragile et complexe surface oculaire. Détruire les mucocytes <sup>(7)</sup> et déstabiliser la phase lipidique en la dissolvant est donc pour le moins contreproductif lorsqu'on lutte contre une inflammation chronique dont on sait qu'elle altère souvent profondément le film lacrymal. Nombre de malades vont d'ailleurs se plaindre que les gouttes aggravent leurs symptômes et préfèrent les arrêter en retrouvant leur symptômes initiaux plutôt que les sensations de brûlures que les collyres surajoutent. Cependant, nombre de patients, fidèles à leur prescription, et mettant leur douleur sur le compte de la maladie sous-jacente, vont s'enfermer dans un cercle vicieux où le collyre soulage temporairement, par son effet lubrifiant ou anti-inflammatoire, mais en même temps induit une instabilité supplémentaire du film lacrymal et nécessite des instillations de plus en plus répétées.

Il serait faux de penser que le conservateur détruit la surface oculaire et les études cliniques à court terme ne retrouvent en général que peu d'effets violemment toxiques, mais dans le long terme et sur des yeux fragilisés, ces molécules entraînent des modifications profondes des systèmes de défense oculaires et induisent des réactions inflammatoires à bas bruit.

Dans le cas du glaucome, où la surface oculaire est en principe normale au début de la maladie, ces effets toxiques

et inflammatoires ont été largement démontrés <sup>(8-11)</sup>. Dans des pathologies elles-mêmes inflammatoires, comme les allergies chroniques ou les syndromes secs, les symptômes sont eux-mêmes très difficiles à différencier entre maladie préexistante et aggravation iatrogène. Dans le doute il faut partir du principe que la suppression du conservateur ou au moins la réduction de sa quantité lorsqu'on ne peut pas le supprimer complètement, est un principe de base du traitement des pathologies chroniques.

Il est vrai que l'industrie pharmaceutique, qui a ses propres impératifs techniques, réglementaires et économiques, n'a jamais été incitée ni valorisée par les pouvoirs publics pour éliminer les conservateurs. Quelle que soit la technique utilisée, supprimer le conservateur coûte en effet beaucoup plus cher à la fabrication que produire un collyre dans un flacon normal avec son conservateur. Les études cliniques à court terme ne permettent pas de dégager mieux que des tendances et les pathologies initiales empêchent de faire la part du conservateur et de la maladie dans la souffrance des patients, d'autant que beaucoup d'effets des conservateurs ne créent que des réactions inflammatoires à bas bruit qui mettent des années pour se révéler.

La toxicologie oculaire a connu de profonds développements depuis quelques années, tant sur le plan physiopathologique que thérapeutique. Une meilleure connaissance des mécanismes de l'allergie médicamenteuse, la mise en évidence d'effets toxiques, parfois très discrets mais susceptibles d'entraîner des complications tardives sévères, et surtout le développement progressif de collyres sans conservateur sont donc des progrès indéniables dans un domaine jusqu'à présent marginalisé aux quelques cas d'allergie de contact. ■

## RÉFÉRENCES

1. Bernauer W. Ocular surface problems following topical medication. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002;219:240-242.
2. Wilson FM. Adverse external ocular effects of topical ophthalmic medications. *Surv Ophthalmol* 1979;24:57-88.
3. Bartlett JD, Jaanus SD. *Clinical Ocular Pharmacology*. Washington, Elsevier, 1995.
4. Burnstein NL. Corneal cytotoxicity of topically applied drugs, vehicles and preservatives. *Surv Ophthalmol* 1980;25:15-30.
5. Gasset AR, Ishii Y, Kaufman HE, Miller T. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives. *Am J Ophthalmol* 1974;78:98-105.
6. Debbasch C, Pisella PJ, De Saint Jean M, Rat P, Warnet JM, Baudouin C. Mitochondrial activity and glutathione injury in apoptosis induced by unpreserved and preserved  $\beta$ -blockers on Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2525-2533.
7. Rolando M, Brezzo G, Giordano P, Campagna P, Burlando S, Calabria G. The effect of different benzalkonium chloride concentrations on human normal ocular surface. A controlled prospective impression cytology study. Van Bijsterweld OP, Lemp MA, Spinelli D. *The lacrimal system*. Amsterdam, Kagler & Ghedini publications; 1991:89-91.
8. De Saint Jean M, Brignole F, Bringuier AF, et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:619-630.
9. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucomatous medications, II: the outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1446-1454.
10. Baudouin C, Pisella PJ, Goldschild M, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs. Human and animal studies. *Ophthalmology* 1999;3:556-563.
11. Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, Creuzot-Garcher C, Rat P, Brignole F, Baudouin C. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost, preserved timolol and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1360-1368.

## RENCONTRES...

### Acuvue : deux nouvelles actualités

#### Lancement d'un rayon additionnel de 8,80 mm en Acuvue® Oasys™

Le 1<sup>er</sup> novembre prochain, étant donné le succès Acuvue® Oasys™ with Hydraclear® Plus sur le marché français, J&J Vision Care lancera **un rayon additionnel de 8.80 mm**.

Il permettra de proposer aux porteurs présentant des cornées marginales avec un fort aplatissement, les bénéfices d'Acuvue® Oasys™ : **la sensation d'un œil sans lentille grâce à la Technologie Hydraclear® Plus et un matériau sûr pour un minimum d'impact physiologique**.

#### Finis les oublis pour les porteurs de lentilles Acuvue® 2 semaines !

Les porteurs de lentilles Acuvue® en renouvellement 2 semaines recevront désormais **un SMS personnalisé d'alerte** leur rappelant la date d'échéance de leurs lentilles.

Ce nouveau service est gratuit et disponible sur le site [www.acuvue.fr](http://www.acuvue.fr).

Ce SMS est un rappel (améliorant l'observance) des modalités de renouvellement aux porteurs de lentilles sans évidemment se substituer au respect de la prescription médicale.

*D'après deux communiqués de presse de Johnson & Johnson Vision Care France*

### France Lens : deux nouveautés dans la chirurgie de la cataracte

France Lens lance deux nouveaux produits :

#### le Pack Optipack 1.5 et le Pack Hydrophopack 2.0.

Pour la première fois, le chirurgien et son équipe auront tout à portée de main en une présentation unique.

Chaque pack contient une lentille intraoculaire et un concept d'injection à usage unique **Injectolens** comprenant un injecteur et une cartouche d'injection.

- Le pack Optipack 1.5 contient une nouvelle lentille, **Optilens**, en acrylique hydrophile pour une micro-incision chirurgicale inégalée à ce jour, à savoir 1.7mm. C'est un matériau hydrophile de nouvelle génération alliant souplesse, facilité d'injection et grande stabilité dans l'œil.

- Le pack Hydrophopack 2.0 contient une nouvelle lentille, **Hydropholens**, en acrylique hydrophobe jaune qui filtre la lumière bleue. Matériau de nouvelle génération à déploiement rapide (-de 10secondes), il offre une grande stabilité dans l'œil. L'incision chirurgicale se situe autour de 2.2 mm en fonction de la technique utilisée.

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

## 2<sup>ème</sup> Conférence Internationale sur les LASER Femtoseconde en Ophtalmologie

Second International Conference on Femtosecond Lasers in Ophthalmology  
(ICFLO-2007) - 1er juin 2007, Montréal, Qc, Canada

Le deuxième congrès international sur les LASERS femtoseconde en ophtalmologie (ICFLO-2007) s'est tenu le premier juin 2007 à Montréal. Organisé par les professeurs Isabelle Brunette<sup>(1)</sup> (Département d'ophtalmologie, Université de Montréal) et Tsuneyuki Ozaki<sup>(2)</sup> (INRS-EMT, Varennes, Canada), il fait suite à un premier épisode organisé en 2005 par les professeurs Gérard Mourou (LOA, ENSTA-École polytechnique, Palaiseau, France) et Jean-Marc Legeais (Service d'ophtalmologie, Hôtel Dieu de Paris). L'objectif de l'ICFLO est de réunir régulièrement les intervenants médecins, physiciens et industriels travaillant dans le domaine des LASERS femtoseconde appliqués au monde de l'ophtalmologie. Le pari est réussi et le résumé des communications qui suit montre bien le potentiel majeur de développement de cette discipline ultra spécialisée.

Pour faciliter la lecture de ce résumé, les communications ont été regroupées par séquences thématiques.



### Les interactions Laser-tissu cornéen

La communication du Dr. Jean Claude Kieffer (INRS-EMT-Canada) rend bien compte des difficultés des physiciens des LASERS à modéliser l'interaction complexe de leurs LASERS avec les

DAVID TOUBOUL

Praticien Hospitalier, Service d'Ophtalmologie du Pr. Joseph Colin,  
CHU Pellegrin, Université Bordeaux 2

ISABELLE BRUNETTE<sup>(1)</sup>, TSUNEYUKI OZAKI<sup>(2)</sup>

tissus biologiques. Ces travaux de recherche soulignent que l'optimisation de la qualité de l'interaction passe par trois conditions importantes :

- Un travail au seuil du claquage optique pour limiter les effets collatéraux associés.
- Une longueur d'onde comprise entre un et deux microns pour une pénétration intra-tissulaire suffisante limitant les phénomènes de diffusion et d'absorption.
- Une durée des pulse la plus courte possible (proche de quelques dizaines de fs) pour optimiser la qualité du plasma.

La communication de Ronan Le Harzic (IBMT - Allemagne) mesure expérimentalement les risques oculaires rétiens lors de la découpe de la cornée par LASER femtoseconde et conclut en l'importance de minimiser l'énergie délivrée par impulsion, à travailler avec une forte ouverture numérique et à limiter la durée de la chirurgie.

L'étude de V. Patel (Mayo Clinic - Rochester, USA) compare dans une série de 21 patients randomisés l'effet de l'activation kératocytaire après LASIK conventionnel et femtoLASIK (OD versus OG chez le même patient). Il mesure aussi *in vivo* le coefficient de diffusion de la lumière dans les deux cas avec un

an de suivi. Il semble que le femtoLASIK soit associé à une plus grande activation kératocytaire (50 microns en arrière de l'interface) à un mois et à une nette diminution de leur densité à un an en comparaison avec le LASIK mécanique. La diffusion optique était un peu plus forte avec le femtoLASIK à un mois post LASIK uniquement.



### L'imagerie Cornéenne

L'imagerie intra-tissulaire est une étape importante pour le développement de LASERS femtoseconde encore plus performants.

Le Dr. Karsten Plamann (LOA - France) a souligné l'importance de quantifier le pouvoir dispersif de la cornée pour compenser la qualité de focalisation en fonction de la nature et profondeur du milieu à traverser. Les découpes en profondeurs induisent une perte d'énergie par atténuation et une destruction du rayonnement par diffraction, diffusion optique au travers du passage dans un milieu inhomogène et parfois opaque. Son exposé introduit un projet de recherche (projet Français Greco) qui vise à optimiser les découpes LASER dans les cornées pathologiques.



L'idée est de compenser les disparités de qualité de focalisation par de l'imagerie guidée par de l'optique adaptative.

Le Pr. Joseph Bille (20/10 Perfect Vision – Allemagne) a présenté un ambitieux système de chirurgie intra-stromale cornéen permettant d'ajuster en temps réel la déformation réfractive induite par un LASER intra-stromal afin d'obtenir un effet réfractif sans avoir à inciser la surface de la cornée. Ce système futuriste combinerait les technologies d'optique adaptative, d'OCT et d'imagerie LASER par génération de seconde harmonique.

Le Dr. Jeff Squier (Pulse Laboratory – Colorado, USA) a dévoilé une nouvelle génération de système d'amplification des sources LASERS femtoseconde. Le module s'appelle Grims et permet d'amplifier avantageusement les performances d'un oscillateur femtoseconde milieu amplificateur fibré. Ainsi il est possible d'obtenir des grandes énergies par pulse (8 µJ) tout en gardant une cadence de tir importante (600 kHz) et une stabilité de production excellente. Ce progrès technologique s'adapte parfaitement aux besoins des applications en Ophtalmologie où il s'agit d'aller découper très rapidement et de plus en plus profondément dans les tissus. Le Dr. Squier a aussi démontré qu'il était possible d'utiliser les propriétés physiques du plasma créés au point de focalisation pour faire de l'imagerie intra-tissulaire haute définition et même évaluer la profondeur du positionnement du plasma dans le tissu. Ces deux aspects permettent d'envisager à terme un monitoring actif de la répartition des impacts en fonction de la topographie du tissu et des imprécisions du système de focalisation. En d'autre terme un « eye tracker intra-stromal » est concevable.

Le Dr. Bao-Gui Wang (Friedrich Schiller University – Germany) a présenté les résultats sur l'imagerie des découpes intra-stromales réalisées par LASER nanochirurgical. Le Dr. Wang utilise plusieurs techniques de microscopie multi-photonique, dont l'imagerie par auto-fluorescence et par génération de seconde harmonique. Cette technologie lui permet de reconstituer des images cornéennes en trois dimensions de haute résolution (proche du micron) sans aucune coloration ni découpe tissulaire. Il explique que l'imagerie multi-photonique est particulièrement bien adaptée à la visualisation de découpes LASER ultra-précises en raison de la génération d'un effet d'absorption non linéaire par le LASER femtoseconde pendant la découpe (longueur d'onde comprise entre 715 et 930 nm, LASER solide à cristal Ti:Saphir).

Le Dr. Jose Azana (INRS- EMT – Canada) a présenté une nouvelle technique de réflectométrie à domaine de fréquence optique ultra-rapide optimisée grâce un système de conversion optique fréquence-temps obtenu avec un nouvel étireur linéaire (chirped fiber Bragg grating). Ainsi, la réflectométrie à cohérence optique peut être utilisée pour réaliser de la tomographie à cohérence optique permettant de réaliser des coupes optiques en deux ou trois dimensions. Dr. Azana a démontré que cette nouvelle technique permet des acquisitions rapides au Méga Hz, ce qui permet de faire de l'imagerie de chaque impulsion LASER femtoseconde. Il ajoute que la résolution axiale, la profondeur de sondage maximale et la sensibilité sont optimales. En conclusion, les nouveaux OCT basés sur la réflectométrie à domaine de fréquence optique pourraient devenir de très puissants outils d'imagerie pour l'analyse *in vivo* de la structure microscopique de la cornée.



## Les greffes de cornées

Les découpes de LASIK par LASER femtoseconde sont désormais reconnues comme fiables. Le Dr B. Tran a insisté sur l'efficacité et la sécurité des découpes secondaires pour les retraitements de LASIK. La liberté géométrique du LASER permettant de réaliser les capots secondaires plus ou moins profonds, plus ou moins larges, des découpes de berges isolées, des repositionnements de charnière.

Le développement de procédure de greffes assistées par LASER représente à présent un champ de compétition important entre les différents fabricants.

Le Dr. Caroline Buestel (CHU de Bordeaux - France) a détaillé les résultats du projet Bordelais MEDOC visant à fabriquer une station LASER polyvalente expérimentale. Elle a montré la faisabilité de découpes très complexes sur modèles *ex et in vivo*. Des greffes lamellaires antérieures encastrables en « mortaise » ont ainsi été présentées.

Le Dr Hélène Proust (Hôpital de la Timone - France) a présenté ses premiers cas de kératoplasties lamellaires et transfixiantes avec le LASER Femtec (20/10 Perfect vision). L'analyse en OCT montre une très bonne congruence des découpes.

Le Dr. David S. Rootman (Toronto Western Hospital, Ontario, Canada) a rapporté les résultats à 3 mois des 10 premières greffes encastrables IEK (Intralase Enabled Keratoplasty) effectuées par son groupe. Il a souligné l'utilité des incisions d'épaisseur partielle rendant possible le transfert des patients du LASER à la salle d'opération lorsque ces deux unités



sont physiquement séparées à l'intérieur d'une même ville. Il a aussi documenté la supériorité, en matière d'étanchéité, des découpes dites en « Top Hat » où la portion postérieure du segment antéro-vertical de la découpe est laissée temporairement incomplète afin de prévenir les déhiscences durant le transfert du patient.

Le Dr. Dan B. Tran (Coastal Vision Laser center- Newport Beach, USA) a proposé de « re-surfacer » le bouton donneur lamellaire postérieur créé par le LASER Intralase en utilisant le LASER Excimer en mode photokératectomie thérapeutique. Le but est ici d'amincir la périphérie du greffon et d'éviter les plissements de celui-ci une fois inséré dans le lit receveur lors d'une kératoplastie endothéliale par pelage de la membrane de Descemet. Les expérimentations *ex vivo* semblent encourageantes.

Le Dr. Mona Harissi-Dagher (Massachusetts Eye and Ear Infirmary – Boston, MA, USA) a démontré l'efficacité et la simplicité des incisions arciformes relaxantes pour astigmatismes géants post greffe transfixiante de la cornée. Les résultats sont bons et sans complication. La profondeur des incisions est pour l'instant limitée à 400 microns avec l'Intralase mais devra être plus profonde dans l'avenir.



### Les anneaux intra-cornéens

Le Dr. Aylin Ertan (Kurdret Eye Hospital – Ankara, Turquie) a comparé l'efficacité de l'insertion des INTACS au LASER versus manuellement. L'étude compare une centaine de yeux réalisés manuellement à une centaine de yeux réalisés au LASER femtoseconde Intralase. Les résultats fonctionnels (acuité avec et sans correction et équivalent sphérique) sont significativement meilleurs dans

le groupe femtoLASER. Les résultats kératométriques sont semblables. Il est probable que la reproductibilité du positionnement en profondeur et du centrage des canaux pour les INTACS soit la clé de cette amélioration des performances. Le Dr. Ertan a ainsi comparé les résultats de deux cohortes d'INTACS posés par LASER avec des largeurs de canaux différentes (soit large : 6,7 x 8,2 mm ou étroit : 6,6 x 7,6 mm). Les résultats fonctionnels sont identiques mais l'on observe plus de complications lorsque les canaux sont serrés (extrusion, migration). Le Dr. Ertan déconseille donc les canaux trop étroits. Il semblerait que la tension locale portée autour des INTACS n'influence pas l'efficacité et que celle-ci soit plutôt liée à la position et au volume occupé par les anneaux. Par ailleurs, le Dr. Ertan détaille les effets pervers de l'aplanation durant la découpe LASER sur le décentrement des découpes avec le système Intralase. L'analyse de la déviation des distances entre les INTACS pour kératocône ou berges de LASIK et la marge pupillaire étaient mesurées par biométrie du segment antérieur (système Scheimflug Oculus Pentacam). L'aplanation plano induit un shift latéral de l'apex cornéen lié à la forme asymétrique de la cornée en regard du centre de la pupille, ce qui fausse le centrage des découpes sur la pupille avant la découpe. Un shift moyen du centrage horizontal de 612 (+/- 380) microns a été retrouvé dans le groupe LASIK et de 788 (+/- 500) microns pour le groupe INTACS. Une aplanation courbe pourrait minimiser cet effet mais induit plus de complexité technologique.



### La presbytie

Le Dr. Holger Lubatschowski (LASER Zentrum Hannover – Allemagne) a démontré sur modèles expérimentaux *ex et in vivo* l'efficacité potentielle du LASER femtoseconde pour augmenter la flexibilité du cristallin. Il s'agit de

découpes ultra fines situées dans les lames périphériques du cristallin, à distance du sac capsulaire. Plus de 400 microns d'augmentation de longueur axiale de cristallins humains ont pu être obtenus *ex vivo*, ce qui couvrirait largement les besoins de restitution de la perte physiologique de l'accommodation liée à la presbytie. Le Pr. Joseph Colin (CHU de Bordeaux - France), modérateur de la session, a souligné que l'innocuité au regard du risque de cataracte n'a pas encore été démontrée *in vivo*, mais ce champ d'application spécifique des LASERS femtoseconde pourrait s'avérer l'un des plus passionnant dans les prochaines années.



### Le glaucome

Le Dr. Mark Lesk (Glaucomatologue, Université de Montréal, Qc. Canada) résume la problématique des limitations des chirurgies de glaucome telles qu'actuellement pratiquées. Le LASER femtoseconde offre la possibilité intéressante d'une ablation en profondeur, sans incision de surface et sans dommage collatéral, permettant une réduction de l'inflammation post-opératoire et un meilleur contrôle de la guérison des plaies.

Dans le cas d'une chirurgie de glaucome, les difficultés techniques incluent la diffusion de la lumière dans la sclère prévenant la focalisation de la photoablation en profondeur et le besoin d'une meilleure visualisation par imagerie simultanée. Les quelques articles disponibles sur le sujet ont été revus.



### Les films sur le LASIK

Le Dr. Sameh Fanous, (La Clinique de l'œil de Montréal, Montréal, Qc, Canada)

décrit à l'aide de courtes vidéos les différentes étapes d'une chirurgie typique de LASIK assistée par LASER femtoseconde.

## Les Lasers commerciaux

Il existe à présent quatre sociétés commercialisant des LASERS femtoseconde pour la chirurgie cornéenne. Chacune a présenté ses derniers développements :

Le Dr. Tibor Juhasz (Intralase – Californie, USA) a rappelé le rôle incontesté de pionnier technologique d'Intralase avec à l'appui plus de 600 stations Intralase vendues dans le monde, 1,3 millions de LASIK réalisés et plus de 250 greffes transfixiantes déjà pratiquées. Ce succès commercial est à la hauteur des 808 Millions de Dollars déboursés par la société AMO pour racheter la compagnie. L'évolution du système depuis son lancement en 2002 a porté sur l'accélération de la cadence, jusqu'à 60 kHz avec le modèle de quatrième génération, permettant de découper les capots en moins de 25 secondes et d'obtenir une meilleure qualité d'interface. Des améliorations constantes sont prévues concernant le domaine des greffes de cornées. Des greffes lamellaires dépassant la limite des 400 µm de profondeur (jusqu'alors imposée) devraient devenir possibles à court terme.

Le Dr. Frieder Loesle (20/10 Perfect Vision – Allemagne) a présenté les progrès du Femtec qui se positionne clairement sur le terrain des greffes de cornées comme l'un des produits les plus aboutis. Le LASER a une configuration technique très proche du LASER d'Intralase. L'aplanation courbe le différencie. Elle permettrait de respecter au mieux les contraintes biomécaniques

du tissu cornéen pendant les découpes. S'il n'y a pas de grandes différences pour les découpes superficielles (capots) l'avantage deviendrait décisif concernant la qualité des découpes profondes, tant pour le mur postérieur que pour les berges. Il est ainsi question de pratiquer des greffes lamellaires postérieures par la technique FLEK (*Femtosecond Laser assisted Endothelial Keratoplasty*). Un module de découpe arciforme intra stromal est prévu pour relaxer l'astigmatisme cornéen avec une précision et une sécurité optimales.

Le Dr. Carl Anton Wirthlin (Ziemer – Suisse) nous a présenté le LASER femtoseconde Da Vinci dont le système est très différent de celui des deux premières compagnies. La source LASER n'est pas amplifiée, elle tourne donc à faible énergie par pulse (>100 nJ) et à très haute cadence (Méga Hz). L'encombrement et la maintenance en sont d'autant plus diminués. Le système de délivrance optique repose sur le même concept que pour le microkératome mécanique. Le chirurgien tient une pièce à main solidarifiée à la cornée du patient par un anneau de succion conventionnel (Ziemer est le fabricant de l'Amadeus), une fenêtre d'aplanation plane fait le contact avec la cornée, une pellicule transparente d'épaisseur calibrée s'interpose entre la fenêtre d'aplanation et la cornée (100 ou 140 µm) servant ainsi de « calle » pour le LASER. La découpe se fait en moins de 30 secondes sans visualisation directe. La géométrie du flap est plano pour les interfaces et en pente douce pour les berges (comme pour les microkératomes mécaniques). Il n'y a donc pas de « gap » (espace libre) visibles après repositionnement du capot. La charnière est modulable, il n'y a cependant pas de possibilité de recentrage après la succion. La qualité des découpes semble très bonne du fait d'une très grande ouverture numérique de focalisation. Cette dernière permet par

ailleurs de minimiser l'effet acoustique (bulles extrêmement petites et fugaces) et la quantité d'énergie déposée. La reproductibilité et la prédictibilité de la profondeur des découpes sont sans doute très grandes. Pour l'instant limité par les fortes contraintes de son système de focalisation, le LASER femtoseconde Da Vinci ne permet pas de réaliser des greffes de cornée ou la pose d'anneaux intra-cornéens (ces évolutions sont attendues pour 2008). Un avantage commercial certain est la mobilité du LASER qui passe sans difficulté d'un emplacement à un autre grâce à la robustesse imputable en partie à la simplicité du système monté sur roulettes.

Le Dr. Dirk Muehlhoff (Carl Zeiss Meditec – Allemagne) a présenté le concept Visumax, tout dernier LASER femtoseconde lancé sur le marché lors de l'*American Academy of Ophthalmology 2006*. Le recul clinique est très court mais les caractéristiques technologiques semblent combiner un peu celles des trois derniers LASERS mis sur le marché, confirmant ainsi un continuum dans les innovations technologiques. La source LASER est amplifiée comme pour l'Intralase et le Femtec, l'aplanation est courbe comme pour le Femtec et l'ouverture numérique de focalisation est grande comme pour le Femto LDV (très petites de bulles). Par ailleurs la plateforme est complétée en option par un lit rotatif qui pivote à 180° pour amener la tête du patient sous le LASER Excimer MEL de la compagnie. La précision attendue devrait permettre des procédures d'ablation de lentilles de cornée sous le flap évitant le recours au LASER Excimer (procédure FLEX : *femtosecond lenticule extraction*). Une étude préliminaire sur 20 yeux de patients myopes a été présentée avec des résultats optiques encourageants à 3 mois.

Les Dr. Allan Slomovic (Université de Toronto – Ontario, Canada) et le Dr.

David Touboul (Université de Bordeaux – France) ont présidé une table ronde autour de six questions posées à l'ensemble des quatre compagnies concernant les développements futurs.

**1-** La question du coût devait être posée car elle conditionne directement le degré de pénétration de la technologie dans la communauté chirurgicale. Les réponses sont unanimes, au vu des nombreux investissements passés et futurs en recherche et développement, les prix ne seront pas rapidement abaissés.

**2-** La question de la nécessité d'un contrôle visuel en direct de la chirurgie pendant les découpes a été posée. Toute les compagnies, sauf Ziemer, estiment que c'est un progrès, un confort et une nécessité. Ziemer explique qu'avec son système à très fort angle de focalisation, les risques pendant la procédure sont minimes. Par ailleurs, les découpes au microkératome mécanique sont bien moins sécurisées et se font depuis plus de dix ans sans aucun contrôle visuel. La question est sans doute de savoir si un contrôle juste avant de soulever le capot ne serait pas suffisant ? Il est cependant confortable de pouvoir rattraper un léger décentrement lié à la succion avant de lancer la découpe. Anton Wirthlin a conclu que pour lui la seule raison de développer un système avec visualisation directe serait le souhait du chirurgien.

**3-** La question de la supériorité de l'aplanation courbe sur l'aplanation plano semble faire l'unanimité confirmant que de suivre la courbure de la cornée n'a pas de grande importance pour les découpes antérieures (LASIK), mais qu'elle pourrait apporter une plus grande précision pour les découpes profondes.

**4-** Le problème de la découpe des cornées opaques et cicatrisées lors de greffes a été soulevé. Le Dr. David Touboul a montré un exemple de capot de LASIK femtoseconde LDV réalisé avec une très bonne qualité d'interface sur une cornée porcine présentant une cicatrice de brûlure. Il semblerait que les développements futurs permettent de surmonter un certain degré d'opacité de trois façons : allongement de la longueur d'onde, multiplication des passages, ajustement actif de l'optique et de l'énergie du faisceau grâce à la mesure de la dispersion de l'énergie durant la procédure.

**5-** La question de la distance de sécurité minimale des découpes LASER par rapport à l'endothélium a permis de confronter les tendances manuelles actuelles (greffes endothéliales, greffes pré-descemetiques) aux limites de la technologie femtoseconde. Il est peu probable que le LASER puisse se rapprocher à moins de 50 µm de l'endothélium, pour des raisons de stress acoustique encore à évaluer et de prédictibilité encore insuffisante de la forme des découpes très postérieures.

**6-** Enfin, pourrions nous un jour passer à l'ère de la chirurgie réfractive « Tout femtoseconde » ? Par ablation lenticulaire ou intra-stromale pure ? Au regard des premiers résultats du LASER Visumax, la question reste en suspens. Il est cependant difficile de concevoir pour l'instant des ablations femtoseconde de précision adaptée au quart de micron par impact comme celles actuellement obtenues avec le LASER Excimer. Concernant l'ablation intra stromale pure il est difficile de savoir si nos connaissances en biomécanique cornéenne suffiront à construire des stratégies de traitement fiables avec des résultats au moins égalant les performances du LASER Excimer.

Le Dr David Touboul a souligné que l'évolution récente de la technologie des LASERS femtoseconde en ophtalmologie a ouvert la porte à une plus grande diversité d'appareils développés autour des paramètres clé suivants: amplification de la source, ouverture numérique, géométrie d'aplanation, profondeur des découpes, mobilité et convivialité de l'unité LASER.

Le Pr. Jean Marc Legeais (Hôtel Dieu de Paris – France) a conclu ce deuxième ICFLO en soulignant l'immense étendue des développements à venir dans le domaine de la femtochirurgie oculaire. Il a pointé les difficultés à venir pour le traitement des cornées pathologiques et les espoirs nouveaux concernant les perspectives futuristes de traitements de la presbytie et du glaucome.

## Conclusion

La force et l'originalité de cette conférence reposait non seulement sur la qualité scientifique des présentations et discussions, mais aussi sur l'interaction directe des ophtalmologistes intéressés à la technologie du LASER femtoseconde, des physiciens impliqués dans le design de ces LASERS et des compagnies responsables de la vente et de la distribution des unités commerciales.

**La troisième conférence internationale sur les LASERS femtoseconde en ophtalmologie aura lieu à Bordeaux en juin 2009, ICFLO-2009, où elle sera organisée par les professeurs Joseph Colin, le Dr. David Touboul et le Dr. Laurent Sarger. ■**

PUB

LUCENTIS PN

page

40

PUB

LUCENTIS PNQ

page

41



## Les nouveautés en glaucome à partir de l'ARVO 2007

OLIVIA ABITBOL

*Chef de Clinique-Assistante  
Hôpital Bichat Claude-Bernard, Fondation A. de Rothschild*

**L**es thèmes du congrès de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology cette année ont été très variés. Nous nous sommes particulièrement intéressés aux communications concernant le glaucome.

Les méthodes de mesure de la pression intra oculaire (PIO) et de ses variations ont été largement étudiées, en particulier le tonomètre de Pascal. D'autres études concernant les modifications de la PIO après chirurgie de la cataracte, injection intravitréenne, ou test de surcharge hydrique seront également résumées.

### ■ Méthodes de mesure de la PIO

▶▶▶▶

#### Tonomètre de Pascal

De nombreuses communications se sont intéressées aux différentes méthodes de mesure de la PIO, en particulier au tonomètre de Pascal ou tonomètre dynamique de contour (DCT). Celui-ci s'adapte sur la lampe à fente et possède un capteur permettant de mesurer la PIO pendant plusieurs cycles cardiaques. Il mesure ainsi également l'amplitude du pouls oculaire (APO), qui correspond aux variations systoliques et diastoliques de la PIO. L'APO reflète donc les modulations de la PIO liées aux battements cardiaques. Le tonomètre de Pascal a par ailleurs l'avantage, par rapport au tonomètre à aplanation de Goldmann (GAT), de mesurer la PIO sans aplanir la cornée, ce qui donnerait des mesures indépendantes de la pachymétrie.

#### > Le tonomètre de Pascal sur-estime la PIO par rapport au Goldmann *Sullivan-Mee et. al. (poster n°1252)*

D'après Sullivan-Mee et. al., la PIO mesurée par DCT serait mieux corrélée à l'importance des lésions glaucomateuses que celle mesurée par GAT. L'explication la plus probable de ces résultats serait que la mesure par GAT sous-estime systématiquement la PIO par rapport au DCT. Ceci conforte également l'hypothèse que des facteurs biomécaniques de la cornée, autres que la pachymétrie sont des facteurs d'erreur de mesure de la PIO.

#### > La PIO mesurée par DCT est plus élevée que celle mesurée par GAT avant et après test de surcharge hydrique. *Tapia Herrera et. al. (Costa Rica, poster n° 3936)*

Tapia Herrera et al., ont comparé la PIO mesurée par DCT et GAT avant et après test de surcharge hydrique ou water drinking test (WDT) sur des yeux sains et glaucomateux. Dans les 2 groupes, la PIO était significativement plus élevée après test de surcharge hydrique, quelle que soit la méthode de mesure. Dans les deux groupes, les mesures par GAT étaient significativement plus basses que les mesures du DCT, avant (-5,4 mm Hg) et après WDT (-4,8 mm Hg). Concernant l'APO, elle était plutôt plus élevée après WDT, mais sans différence significative.

#### > Il existe une corrélation entre amplitude du pouls oculaire et PIO chez les patients glaucomateux *Imai et. al. (Japon, poster n°1258)*

Il a déjà été montré que l'APO était corrélée à la PIO, et inversement corrélée à la longueur axiale. Il est probable qu'il existe une corrélation entre l'APO et les propriétés élastiques de l'œil. Imai et. al. ont recherché l'existence d'une corrélation entre APO, PIO et pachymétrie. Il existait bien une corrélation entre PIO et APO chez les patients glaucomateux. En revanche, la pachymétrie n'expliquait pas les différences d'APO entre deux yeux de même longueur axiale. D'autres facteurs, tels que l'élasticité cornéenne devraient donc être explorés pour expliquer ces différences.

#### > L'amplitude du pouls oculaire est plus élevée dans le moins bon œil des patients glaucomateux *Ventura et. al. (Brésil, poster n°4382)*

Ventura et. al. ont comparé les APO des deux yeux de patients ayant des lésions glaucomateuses asymétriques. L'APO était significativement plus élevée dans le moins bon œil (3,82 mm Hg en moyenne, contre 3,32 Hg). Les auteurs concluent que l'APO n'aurait pas de rôle protecteur dans les glaucomes asymétriques.

**> L'APO serait plus basse chez les patients glaucomateux.**

*Munkwitz et. al. (Allemagne, poster n°1240)*

Munkwitz et. al. ont retrouvé en revanche, une APO significativement plus élevée chez les patients sains ( $2,98 \pm 0,58$  mm Hg) que chez les patients glaucomateux ( $2,49 \pm 1,04$ ). De plus, dans les deux groupes de patients, l'APO était également corrélée à la valeur de la PIO, mais pas à celle de la pachymétrie. Les auteurs pensent que le traitement hypotonisant dans le groupe de patients glaucomateux pourrait être responsable de la baisse de l'APO. Il serait intéressant de recommencer l'expérience après une période de wash out.

**> Le flux sanguin oculaire serait diminué chez le sujet glaucomateux**  
*Stalmans et. al.*

*(Indiana, Etats-Unis, poster n°4383)*

Stalmans et. al., retrouvent également une APO significativement diminuée chez les sujets glaucomateux (GAO ou GPN) par rapport aux sujets sains, après correction du facteur PIO. Le flux sanguin oculaire mesuré au doppler couleur était également plus faible chez les sujets glaucomateux. Il existerait une faible corrélation entre l'APO et les paramètres mesurés à l'écho-doppler chez le sujet sain. En revanche, cette corrélation serait forte chez les sujets glaucomateux.

**> Amplitude du pouls oculaire et pression artérielle ne seraient pas corrélés chez le sujet sain.**

*Grieshaber et. al. (Suisse, poster n°4384)*

Selon Grieshaber et. al., il n'y aurait pas, chez le sujet sain, de corrélation entre l'APO d'une part, et la pression

artérielle systolique, et diastolique d'autre part. Chez les sujets sains, la mesure de l'APO ne serait donc pas influencée par la pression artérielle et ses variations. Ceci serait lié, selon les auteurs, à des mécanismes régulatoires artériels au niveau carotidien.

**> Une APO plus élevée pourrait refléter un dysfonctionnement des mécanismes régulatoires artériels**

*Choi et. al. (Corée, poster n°4386)*

Choi et. al. ont retrouvé une APO plus élevée chez les patients ayant des antécédents de syndrome de Raynaud ou de pathologie cardiaque ischémique que chez des sujets sains. L'APO plus élevée pourrait donc être associée à un dysfonctionnement de l'autorégulation de l'oculaire blood flow et pourrait refléter un certain statut hémodynamique

■ **Icare**

Schreiber et. al. (Allemagne, poster n°1259) ont testé le tonomètre portable iCARE (tonomètre dynamique). Le maniement était facile, et les résultats, fiables. Les données recueillies étaient comparables à celle du GAT. A noter que les mesures successives avec l'iCARE entraînaient une baisse de la PIO d'environ 1 mm Hg.

■ **Test de surcharge hydrique**

Plusieurs auteurs considèrent le test de surcharge hydrique ou water drinking test (WDT) comme un moyen pratique pour estimer la valeur des pics diurnes de PIO. Certaines publications ont démontré qu'une élévation de la PIO après WDT serait un facteur de risque de progression du champ visuel chez les patients glaucomateux.

**> Le test de surcharge hydrique donne une meilleure estimation de la PIO la plus élevée sur 24 heures qu'une mesure en consultation**

*Hu et. al. (Californie, poster n°1272)*

Hu et. al., ont comparé le pic de PIO après WDT avec le pic de PIO relevé sur une courbe de tension oculaire sur 24 heures. Le pic de PIO après WDT et le pic de PIO retrouvé sur 24 heures étaient fortement corrélés, et cette corrélation était beaucoup plus importante que la corrélation entre le pic de PIO sur 24 heures et n'importe laquelle des mesures isolées réalisées. Le WDT pourrait donc donner une idée beaucoup plus précise de la PIO maximale sur 24 heures qu'une mesure isolée en consultation.

**> Le WDT aurait une excellente reproductibilité.**

*Hatakana et. al. (Brésil, poster n°1272)*

Hatakana et. al. ont réalisé une étude prospective sur 88 yeux de 88 sujets hypertones ou glaucomateux, chez qui un test de surcharge hydrique a été réalisé deux jours de suite. La reproductibilité du test était excellente avec un coefficient de corrélation pour les valeurs du pic de PIO de 80%.

**> Le pic de PIO après WDT est plus élevé chez les patients ayant les lésions structurelles les plus sévères.**

*Vasconcelos et. al. et Facio et. al. (Brésil, poster n°487)*

Vasconcelos et. al. ont étudié un groupe de sujets glaucomateux avant et après WDT, et ont analysé l'épaisseur de leur couche des fibres nerveuse rétinienne par GDxVCC. Les patients ayant le NFI (nerve fiber indicator) le moins bon avaient des pics de PIO plus élevés,

avec plus de fluctuations après WDT. Ceci suggérerait que les yeux ayant le plus de lésions structurelles étaient moins aptes à réguler les élévations transitoires de PIO.

Facio et. al. (Brésil, poster n°846), ont fait la même conclusion en retrouvant des pics de PIO après WDT plus hauts, chez les patients glaucomateux ayant les lésions campimétriques les plus sévères.

### ■ Physiopathologie des variations nyctémérales de la PIO

De récentes recherches ont retrouvé une augmentation de la PIO la nuit. La physiopathologie de cette élévation est mal connue, d'autant que la production d'humeur aqueuse diminue la nuit. Sit et. al. (poster n°1141) ont recherché si des modifications de la résorption de l'humeur aqueuse pouvaient être responsables de cette élévation de la PIO. Ils ont donc mesuré la PIO, et le taux d'écoulement de l'humeur aqueuse de 48 yeux de 24 sujets sains, en utilisant un pneumotonomètre, une fluorophotométrie de chambre antérieure et un tonomètre de Schiotz entre 2 et 4 heures de l'après-midi et du matin. Bien que le taux d'écoulement de l'humeur aqueuse diminue pendant la nuit, cette diminution ne permettait pas d'expliquer l'élévation nocturne de la PIO. Il est possible que d'autres facteurs, tels que des modifications de la pression veineuse épisclérale ou de la filtration uvéo-sclérale jouent un rôle. Ceci reste encore à explorer.

### ■ Glaucome et cellules cornéennes endothéliales

Gandolfi et. al. (Italie, poster n°1282) ont retrouvé une densité de cellules endothéliales plus faible dans les cornées de patients ayant un glaucome traité que dans les cornées de patients ayant un glaucome récemment

découvert, non encore traité. La densité cellulaire serait inversement proportionnelle à la durée du traitement. On pourrait donc penser que le traitement anti glaucomateux pourrait entraîner une baisse de la densité de cellules endothéliales. Cependant, chez les patients ayant un glaucome découvert récemment, la densité cellulaire était également plus faible que dans une population saine du même âge. Il y avait une faible corrélation entre le nombre de cellules et la PIO moyenne. La PIO pourrait donc être un cofacteur responsable de la diminution du nombre de cellules endothéliales, mais probablement pas le seul. Le rôle des conservateurs dans la diminution du nombre de cellules endothéliales a été envisagé.

### ■ Baisse de la PIO après chirurgie de la cataracte

Après chirurgie de la cataracte, Parikh et. al. (Etats-Unis, Illinois, poster n°1269) ont mesuré une baisse de la PIO chez les sujets normaux, hypertones et glaucomateux. Cette baisse de la PIO était significative dans tous les groupes (respectivement 2.5, 2.8 et 3.7 mm Hg) et perdurait au moins 4 ans après la chirurgie. Malgré cela, dans cette étude, le nombre de traitement utilisés chez les patients glaucomateux restait le même après chirurgie.

D'autre part, 3 mois après chirurgie de la cataracte, Suzuki et. al. (poster n°1273) ont également retrouvé une baisse de la PIO, ainsi que du pic de PIO mesuré après WDT dans les yeux normaux.

### ■ Modification de la PIO en plongée

Van de Veire et. al. (Belgique, poster n°1278) ont cherché à évaluer les modifications de la PIO liées à la plongée. Ils ont pour cela mesuré la PIO de sujets sains avant et après passage dans un caisson hyperbarre. Pour eux, la

plongée sous-marine à 10 m de profondeur entraînerait une baisse significative de la PIO chez le sujet sain. Cette baisse serait indépendante de la température.

### ■ Estrogènes et glaucome

Différentes anomalies métaboliques ont été incriminées dans la pathogénie du glaucome, et il semble que les estrogènes puissent jouer un rôle. Plusieurs études épidémiologiques ont ainsi recherché l'existence d'une relation entre une modification du taux hormonal et le glaucome.

Teraï et. al. (Allemagne, poster n°4819) ont comparé le taux d'estrogène d'un groupe de patientes glaucomateuses avec celui d'un groupe de patientes saines. Les taux d'estrogènes étaient plus de deux fois plus élevés chez les patientes saines. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en terme d'âge pouvant expliquer ces résultats, même si l'âge moyen du groupe glaucome (50 ans) était plus important que l'âge moyen du groupe contrôle (46 ans). Les auteurs supposent que le rôle protecteur possible des estrogènes sur le métabolisme cellulaire puisse être diminué chez les patients glaucomateux. Un traitement par estrogène chez les patients glaucomateux pourrait donc influencer positivement le cours de la maladie.

Spoeri et. al. (Allemagne, poster n°3299) ont mis en évidence une meilleure distensibilité de la lamina cribrosa dans les yeux de porcs incubés durant 7 jours dans un milieu enrichi en estradiol. La plus grande distensibilité permettrait une diminution des lésions subies au niveau de la tête du nerf optique. Par ce mécanisme, les estrogènes pourraient protéger les axones du nerf optique lorsque la pression intraoculaire augmente. Cet effet biomécanique des estrogènes a déjà été retrouvé pour le cartilage, la peau, la cornée, et les vaisseaux sanguins.

### ■ Glaucome et syndrome d'apnée du sommeil

Plusieurs études ont retrouvé une corrélation positive entre le glaucome et le syndrome d'apnée du sommeil (SAS). Azrak et al. (Louisiane, poster n°1236), n'ont pas retrouvé de corrélation entre les variations nocturnes de la PIO et l'hypoxie dans le SAS. Le mécanisme responsable des lésions du nerf optique dans le SAS reste encore à explorer.

### ■ Effet de la trabeculectomie sur l'œil controlatéral

Après trabeculectomie avec utilisation de mytomycine C, Nomura et al. (Japon, poster n°1263) ont retrouvé, dans l'œil controlatéral, une baisse non significative de la PIO, et une diminution significative des variations de la PIO sur 24 heures.

### ■ Trabeculectomie et glaucome à pression normale

Aoyama et al. (poster n°1265) ont étudié rétrospectivement l'intérêt de la trabeculectomie dans le glaucome à pression normale. Selon eux, une baisse de la PIO de 20% au moins ou une PIO  $\leq 10$  mm Hg devraient être obtenues pour stabiliser les patients qui présentaient une aggravation préopératoire de leur CV. ■

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

### Nutrition rétinienne : l'engagement de Théa avec Nutrof Total

Premier groupe européen indépendant en ophtalmologie, **Théa** est ainsi tout naturellement concerné par la prise en charge des patients présentant une DMLA atrophique.

Aussi, dès la publication en 2002 de l'étude **AREDS**, Théa commercialisa avec rigueur pharmaceutique son premier complément alimentaire à visée rétinienne : Nutrof.

Avec **Nutrof Total**, le dernier né, Théa est le numéro 1 des compléments alimentaires à visée rétinienne, en France comme dans plusieurs pays d'Europe.

Cette réussite tient en quatre points :

**1) Nutrof Total est total**, avec les trois familles de nutriments qui ont fait la preuve de leur intérêt, au travers d'études cliniques ou épidémiologiques : les antioxydants, les acides gras oméga-3, et les pigments maculaires.

**2) Nutrof Total sera toujours total**. Chaque fois qu'une étude validera un nutriment, la formule de Nutrof Total sera adaptée en conséquence, la marque Nutrof Total étant, elle, conservée.

A plusieurs reprises, la formule de Nutrof Total a ainsi été améliorée : en 2006 l'adjonction de resveratrol, cet antioxydant responsable du « French Paradox », et en 2007 avec l'ajustement des doses de lutéine et de zéaxanthine sur celles testées dans l'étude AREDS 2.

**3) Nutrof Total est simple** : à prescrire, « tout en un », comme à prendre, grâce à sa prise unique quotidienne.

**4) Nutrof Total est peu onéreux** : le prix d'une capsule est de l'ordre moyen de 40 centimes € (enquête juin 2007) soit à dosage équivalent en lutéine, 30 à 50 % de moins que son principal concurrent.

Mais c'est aussi l'engagement de Théa dans la recherche et dans les services aux patients qui font le succès de Nutrof Total.

En matière de recherche, Théa est engagé aux côtés des équipes de l'Inserm de Bordeaux dans la vaste étude épidémiologique Alienor (1000 patients sur plus de 10 ans). Théa est par ailleurs engagé dans plusieurs études cliniques interventionnelles portant sur les pigments maculaires, tant en France qu'à l'étranger. Dès l'automne, Théa mettra d'ailleurs à notre disposition le **Xanthoscan**, premier appareil permettant au cabinet une mesure simple et rapide de la densité des pigments maculaires, permettant ainsi de définir l'intérêt ou non d'une supplémentation spécifique. Citons encore le prix « Nutrition et Œil », créé à l'initiative de Théa, et qui récompense deux lauréats de travaux originaux, cliniques ou épidémiologiques, dans ce domaine.

Enfin Théa est largement engagé dans **les services aux patients** souffrant de pathologies rétinienues, comme en témoigne son engagement de longue date aux côtés de l'association Rétina France. Citons :

- Le premier site internet dédié à la nutrition à visée rétinienne ([www.nutrof.fr](http://www.nutrof.fr)).
- Un service « consommateurs » (N° Azur 0.810.688.763).
- L'édition et la diffusion de nombreux documents d'information grand public.
- La fourniture aux ophtalmologistes et orthoptistes de tests de lecture.
- Des séances de dépistage de la DMLA et de mesure des pigments maculaires lors de réunions régionales de Rétina France.

*D'après une conférence de presse de Théa*

PUB

OPHTALMIC  
SS SILICONE

page

46



# La vision en plongée subaquatique

EMMANUEL EMOND

Grenoble



## Introduction

La plongée subaquatique est une activité qui nécessite une bonne acuité visuelle car la vue est le sens qui permet la communication entre plongeurs.

- Bonne vision de proximité (observation du milieu et surveillance entre plongeurs).
- Bonne vision de près (lecture des tables de décompression, de l'ordinateur de plongée et du manomètre).



## Modification de la vision sous l'eau

### ■ Sans masque

Il existe une modification de la puissance réfractive de l'œil car les indices de réfraction de la cornée ( $N_2 = 1.37$ ) et de l'eau ( $N_1 = 1.33$ ) sont proches.

- Dans l'air (indice de réfraction  $N_1 = 1$ ), la puissance réfractive de la cornée est de l'ordre de 46 Dioptries ( $N_2 - N_1 / r^*$  \*  $r$  = rayon de courbure de la cornée en mètres).
- Dans l'eau cette puissance réfractive n'est plus que de l'ordre de 5 dioptries d'où une hypermétropie induite importante d'environ 4 dioptries, ce qui explique la très mauvaise vision sous l'eau sans masque ni lunette.

### ■ Avec masque

Il se crée un nouvel interface air-cornée d'où une diminution de cette hypermétropie induite. Il existe toutefois des

modifications de la vision à savoir un grossissement des objets de 1/3 et un rapprochement de 1/4.

- **Le champ visuel** est réduit du fait du masque (90 à 100° contre 170 à 180° normalement).
- **La vision des contrastes** est perturbée du fait de la diffusion de la lumière sur les particules en suspension.
- **La luminosité** diminue rapidement. La vision est de ce fait plutôt de type scotopique avec une action prédominante des bâtonnets :

- **A 5 mètres** : 25% de la lumière incidente
- **A 15 mètres** : 12 à 15% de la lumière incidente
- **A 40 mètres** : seulement 2 à 3% de la lumière incidente
- **Les couleurs** disparaissent très rapidement ; en premier lieu les couleurs de grandes longueurs d'onde (le rouge est la première couleur à disparaître vers une profondeur de 10 mètres). A 30 mètres ne persistent que les couleurs de faibles longueurs d'onde comme le bleu et le vert. L'éclairage artificiel permet de rétablir les couleurs réelles.



## Correction des amétropie par le masque de plongée

Le principe du masque est tout d'abord de créer un interface air-cornée et donc de rétablir le pouvoir de convergence



de la cornée. Il est possible de lui adjoindre une correction optique. La plupart des amétropies peuvent être corrigées.

Il n'est pas indispensable de corriger les faibles amétropies, et compte tenu d'une vision prédominante de proximité et de près, un myope pourra rester sous corrigé, par contre un hypermétrope devra être corrigé au mieux.

> **Avantages** : en cas de contre indication au port de lentilles de contact.

> **Inconvénients** : risque de perte accidentelle du masque avec baisse brutale de l'acuité visuelle surtout en

cas de fortes amétropies et risque de panique voire d'accident de plongée surtout pour les plongeurs débutants.



## Correction des amétropies par lentilles de contact

### ■ Les lentilles rigides perméables à l'oxygène

#### > Avantages :

- peuvent corriger la plupart des amétropies
- en cas de contre indication au port de lentilles souples hydrophiles

#### > Inconvénients :

- risque de perte ( diminution brutale de l'acuité visuelle )
- risque de déplacement avec gêne fonctionnelle voire douleur pouvant entraîner l'arrêt de la plongée
- risque de kératite ponctuée superficielle liée à la formation de micro bulles d'azote au sein du film lacrymal lors de la remontée.



### ■ Les lentilles souples hydrophiles

#### > Avantages :

- possibilité de corriger une grande partie des amétropies
- moins de risque de perte ou de déplacement
- diminution du risque infectieux grâce aux lentilles journalières
- port occasionnel possible

#### > Inconvénients :

- le risque infectieux existe surtout en piscine
- modification de la géométrie des lentilles en fonction de la salinité de l'eau :
  - **en eau douce** : les lentilles se « resserrent » avec sensation d'inconfort
  - **en eau de mer** : les lentilles se « relâchent » entraînant une instabilité et risque de déplacement
  - **en piscine** : risque de kératite ponctuée superficielle liée à la toxicité du chlore largué par le matériau des lentilles

### ■ L'orthokératologie (ou correction par modelage cornéen)

La mise en place d'une lentille rigide nocturne spécialement adaptée permettra ainsi la pratique de la plongée sans correction.

Elle permet une correction d'une myopie pouvant atteindre - 4 à - 4.50 dioptries plus ou moins associée à un léger astigmatisme.



## Accidents ophtalmologiques de plongée

#### > Accidents barotraumatiques

(Loi de Mariotte :  $P \times V = \text{constante}$ )

Ils sont représentés essentiellement par

le placage de masque lors de la descente. La pression P augmente au fur et à mesure de la profondeur, donc d'après la loi de Mariotte le volume V diminue avec risque d'œdème palpébral, conjonctival ou d'hémorragie sous conjonctivale voire rétinienne. Pour prévenir ce type d'accident il faut souffler régulièrement par le nez à l'intérieur du masque pour équilibrer les pressions.

#### > Accidents de décompression

Ils surviennent lors de remontées trop rapides et sont liés à la formation de bulles d'azote dans l'organisme. Au niveau ophtalmologique, peuvent survenir des thromboses vasculaires ou des troubles neurologiques.

La prévention se fait par une remontée lente et le respect strict des paliers de décompression. Il faut d'autre part éviter de monter en altitude (avion, montagne etc ...) après une plongée.

#### > Accidents toxiques

Risque de kératite ponctuée superficielle du fait de l'utilisation de produit anti-buée pour le masque.

Toxicité de l'oxygène hyperbare utilisé dans les caissons de décompression après accidents de décompression.



## Contre-indications ophtalmologiques à la plongée

### ■ Contre-indications temporaires

- Toutes pathologies oculaires aiguës non traitées.
- Après chirurgie à globe fermé : contre indication pendant environ 3 semaines.
- Après chirurgie du segment antérieur : contre indication de 1 à 6-8 mois selon l'intervention.
- Après chirurgie du segment postérieur : contre indication de

minimum 2 mois (et tant qu'il existe du gaz dans l'œil après chirurgie d'un décollement de rétine).

- Risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle : contre indication jusqu'au traitement préventif.

#### ■ Contre-indications définitives

- Toutes pathologies vasculaires rétinienues, choroïdiennes et de la papille.

- Le kératocône est plus sujet à discussion. La contre-indication est variable selon le stade du kératocône :

- pas de contre-indication mais surveillance pour les stades I et II

- contre-indication définitive pour les stades III et IV (par risque de perforation spontanée même si cette complication reste exceptionnelle) Il existe fréquemment une mauvaise acuité visuelle et le port de lentilles peut être difficile : inconfort et risque de perte important).

- Toutes prothèses ou implants creux.
- Toutes atteintes majeures du champ visuel (GCAO, rétinite pigmentaire ...).



#### Correction des amétropies par chirurgie réfractive

Toute chirurgie réfractive entraîne une inaptitude temporaire à la plongée subaquatique variable selon le type de chirurgie (de 1 à 3 mois minimum).



#### Conclusion

Une acuité visuelle satisfaisante est indispensable en plongée subaquatique d'une part pour le plaisir des yeux et d'autre part et surtout pour une question de sécurité du plongeur.



Pour la correction des différentes amétropies, on donnera la préférence aux lentilles souples hydrophiles, (si possible à renouvellement fréquent voire journalier), qui procurent :

- bonne acuité visuelle
- confort et sécurité maximum

que ce soit pour la plongée (éviter tout risque de baisse brutale d'acuité visuelle, de gêne fonctionnelle) ou que ce soit pour l'œil (éviter tout risque d'irritation, source d'inconfort et d'infection). ■

## RENCONTRES...



### La Sécurité Menicon en lentilles silicone hydrogel : Menicon PremiO

Menicon se positionne dans le double développement de lentilles hyper-sécurisantes en silicone hydrogel (Menicon PremiO) comme en lentilles rigides Hyper Dk (Menicon Z)

**Menicon PremiO with MeniSilk™ & Nanogloss™ Technology** est l'aboutissement de recherches chimiques très innovantes.

Ce nouveau matériau en silicone hydrogel associe une très forte perméabilité à l'oxygène (129 ISO) à une excellente hydratation (40 %) grâce au nouveau composant (MeniSilk™) pour un confort absolu.

Le nouveau traitement de surface (Nanogloss™ Technology) garantit une qualité de vision parfaite avec des surfaces parfaitement reproductibles, une meilleure mouillabilité et plus de résistance aux dépôts lipidiques.

Menicon PremiO, les « Plus » Sécurité Menicon :

- Renouvellement toutes les deux semaines
- Liberté de port journalier ou prolongé (jusqu'à 6 nuits ...)
- 2 rayons 8.60 mm et 8.30 mm
- Transmissibilité exceptionnelle (Dk/e : 161)

Service PremiO de Menicon :

Tél : 01 41 40 19 19 - Fax : 01 41 40 19 20 - serviceclients@menicon-france.fr

D'après un communiqué de presse de Menicon

## AGENDA

**eurokératocône 2007**  
First European congress on keratoconus  
TOULOUSE

**Kératocône et ectasies post-chirurgicales**  
**Keratoconus and post-surgery ectasias**

**TOULOUSE**  
**Vendredi 30 Novembre 2007**  
**Hôtel-Dieu Saint-Jacques 2, Rue Viguerie - Toulouse**

**Organisateurs :**  
**Pr. François MALECAZE**  
**Pr. Joseph COLIN**  
**Pr. Jean-Louis ARNE**

**Renseignements et inscriptions :**  
[www.keratocone.eu](http://www.keratocone.eu)  
**ou Secrétariat du Professeur F. MALECAZE**  
 Service d'Ophthalmologie CHU PURPAN  
 Place du Dr J. Baylac 31059 TOULOUSE Cedex 9  
 Tél. : + 33 5 61 77 92 72 Fax : + 33 5 61 77 77 96  
 E-Mail : malecaze.sec@chu-toulouse.fr

PUB

BANQUE POPULAIRE

page

50

## Les approches thérapeutiques récentes en inflammation oculaire



### Examens cliniques et biologiques dans les inflammations de la surface oculaire

(C. Baudouin, Paris)

Les examens permettant d'évaluer l'inflammation de la surface oculaire s'effectuent *in vivo* avec par exemple l'imagerie confocale *in vivo*, ou *ex vivo* par étude de prélèvements (étude des larmes, empreintes conjonctivales, biopsies...).

La technique des empreintes conjonctivales est apparue dans les années 70. Elle consiste à recueillir des cellules superficielles de la conjonctive ou de la cornée sur une rondelle de papier buvard. On peut alors analyser l'empreinte au niveau histo-cytologique, ou réaliser des immunomarquages qui sont ensuite évalués directement sur l'empreinte ou, après séparation, par cytométrie de flux.

Il a été ainsi découvert que les cellules épithéliales conjonctivales pouvaient jouer un rôle amplificateur dans l'inflammation. Ce rôle insoupçonné a été en particulier bien mis en évidence dans les allergies, blépharites, mais aussi dans les sécheresses oculaires et après traitement par collyres antiglaucomeux. Parmi les marqueurs intéressants, l'antigène HLA DR et les récepteurs de chémokines CCR4 et CCR5 sont utiles pour détecter et distinguer le type d'inflammation en cause.

SERGE DOAN

Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild et Hôpital Bichat, Paris

L'imagerie confocale *in vivo* donne une vision quasi histologique de la cornée et de la conjonctive *in vivo* : cellules épithéliales, dendritiques, leucocytes, cellules à mucus, nerfs... Il est ainsi possible d'explorer facilement de nombreuses pathologies inflammatoires de la surface oculaire sans avoir recours aux techniques de prélèvement plus agressives.



### Activité antidégranulante mastocytaire de l'olopatadine

(A. Leonardi, Italie)

Plusieurs maladies allergiques oculaires ont comme point commun la dégranulation des mastocytes. Ce sont les conjonctivites allergiques saisonnières et perannuelles, et les kératoconjunctivites vernoales et atopiques. Dans ces deux dernières pathologies, les mécanismes sont plus complexes et impliquent d'autres cellules dont les lymphocytes. Les mastocytes des conjonctivites allergiques sont différents de ceux impliqués dans les rhinites et dans l'asthme.

Les molécules à double action antidégranulante mastocytaire et antihistaminique sont aujourd'hui disponibles en collyre pour le traitement des conjonctivites allergiques. Ce sont l'olopatadine (Opatanol®), le ketotifène

(Zaditen®), l'épinastine (Purivist®) et l'azélastine (Alerdual®). Leur action antihistaminique permet un soulagement rapide de la crise alors que l'effet antidégranulant prévient les crises suivantes.

L'effet inhibiteur de la dégranulation mastocytaire par l'olopatadine a été évaluée *in vitro* et *in vivo*.

Les études *in vitro* ont montré que l'olopatadine inhibait à 100% la libération d'histamine, alors que pour les autres antidégranulants testés, le taux était de 30%. Il existe par ailleurs, un effet biphasique des antidégranulants classiques sur les mastocytes lié à un dommage de membrane non spécifique : au delà d'une certaine concentration, l'effet inhibiteur se transforme en effet libérateur d'histamine par destruction membranaire. Ce phénomène n'a pas été retrouvé avec l'olopatadine.

Une étude réalisée *in vivo* a évalué l'effet de l'olopatadine chez des patients allergiques soumis à une stimulation allergénique oculaire.

L'histamine a été choisie comme marqueur de dégranulation mastocytaire et a été mesurée 10 minutes après stimulation allergénique. Il a été montré qu'un traitement préventif par olopatadine réduisait significativement les taux d'histamine dans les larmes. De même, l'infiltration cellulaire était



réduite par l'olopatadine, en particulier celle des éosinophiles au cours de la phase tardive (5 heures après la provocation). L'efficacité biologique s'est bien sûr associée à l'efficacité clinique qui avait déjà été démontré par de nombreuses études contre placebo et contre d'autres molécules actives comme le cromoglycate de sodium, le kétotifène, la lévocabastine, etc....

### ● ● ● ● ● Evolution actuelle de la prophylaxie de l'endophtalmie postopératoire de la cataracte

(I. Barequet, Israël)

L'endophtalmie est une complication majeure de la chirurgie de la cataracte. Elle reste rare (1/1000 interventions), même si une série récente rapporte une incidence de 1/400. Les facteurs de risques reconnus sont la flore conjonctivale du patient ainsi que le type d'incision, une incision temporale en cornée claire non suturée étant statistiquement plus fréquemment associée à une endophtalmie.

En l'absence de suture, des études ont montré des modifications de l'incision avec défaut d'étanchéité dans la première heure après la chirurgie.

Il semble donc nécessaire de diminuer la flore conjonctivale préopératoire, et la charge infectieuse intra et extra oculaire postopératoire.

La désinfection préopératoire par povidone iodée à 5% dans les culs de sacs conjonctivaux et à 10% au niveau cutané est un geste fondamental.

Les fluoroquinolones sont les antibiotiques les plus populaires pour la prophylaxie. Cependant, il existe une augmentation des résistances aux fluoroquinolones de 2<sup>ème</sup> génération que nous utilisons. De nouvelles fluoroquinolones locales dites de 4<sup>ème</sup> génération ont été mises récemment sur le marché américain. Elles ont un spectre élargi

par rapport aux anciennes générations, couvrant en particuliers les streptocoques et pneumocoques, ainsi que les germes mutés résistants aux anciennes fluoroquinolones. La moxifloxacin (Vigamox®) semble avoir le spectre le plus large et la puissance la plus importante par rapport à ses concurrents de 2<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération. Elle bénéficie également d'un taux de pénétration intra-oculaire élevé, supérieur aux autres fluoroquinolones. Les concentrations en chambre antérieure après instillation topique sont ainsi 3,8 fois plus élevées avec la moxifloxacin qu'avec la gatifloxacin, dépassant ainsi largement les taux bactéricides pour les germes de l'endophtalmie. Ceci semble donc particulièrement intéressant, en prophylaxie pré et postopératoire.

Une grande étude récente montre un bénéfice majeur à l'utilisation de céfuroxime injectée en chambre antérieure en fin d'intervention de la cataracte (ESCRS 2007). Sachant que cet antibiotique présente une efficacité incomplète entre autres vis-à-vis de certains staphylocoques résistants à la méthicilline, l'instillation topique de moxifloxacin avant et après la chirurgie pourrait apporter un effet additif qui a été suggéré par des études *in vitro*.

### ● ● ● ● ● Importance de la stabilité du film lacrymal (F. Goes, Belgique)

La stabilité du film lacrymal est sa capacité à s'accrocher sur les cellules superficielles de la surface oculaire, et à former une couche uniforme protégeant la surface oculaire. Elle est compromise en cas de souffrance des cellules épithéliales superficielles, d'anomalie des mucines ou des lipides lacrymaux.

Une méthode simple d'évaluation de la stabilité du film lacrymal est le temps de rupture des larmes (BUT). Celui-ci

n'a cependant de sens que si l'on prend en compte la fréquence de clignement des paupières. En effet, ce n'est que si l'intervalle entre 2 clignements de paupières (ICP) est supérieur au BUT que la surface oculaire souffrira réellement. L'indice de protection oculaire (OPI), défini comme le rapport BUT/ICP, est alors un bon marqueur d'instabilité lacrymale pathologique s'il est inférieur à 1.

Plusieurs études ont montré l'efficacité du Systane® pour améliorer de façon prolongée la stabilité du film lacrymal chez des patients souffrant de sécheresse oculaire.

### ● ● ● ● ● Prévention de l'œdème maculaire dans la chirurgie de la cataracte (J. Colin, Bordeaux)

L'œdème maculaire est une complication classique de la chirurgie de la cataracte, survenant en moyenne 4 à 6 semaines après chirurgie. Sa fréquence varie de 2% à 12%, étant plus importante en angiographie.

Les facteurs de risque sont l'existence avant l'opération d'une inflammation intraoculaire, d'une membrane épirétinienne, d'une rétinopathie diabétique, d'une rétinite pigmentaire et d'une maladie cardiovasculaire. Une étude récente a également retrouvé comme facteur associé la présence d'une occlusion veineuse ou d'un traitement par collyre de prostaglandines (Henderson 2007). L'arrêt de ce traitement antiglaucomateux semble donc important en péri-opératoire, même si les études sont contradictoires. Un traitement par corticoïdes et AINS accélère la disparition de l'œdème (82 jours avec traitement contre 249 jours sans).

Les AINS locaux sont très utilisés en France pour prévenir l'inflammation, la douleur et l'œdème maculaire postopératoires, et aussi pour améliorer la

mydriase per opératoire. Malgré les risques d'effets secondaires (sensations de brûlure, kératite ponctuée et exceptionnellement perforation), il a clairement été montré qu'il existait un bénéfice à ajouter un AINS aux corticoïdes. Ainsi, en l'absence de facteurs de risques, il est conseillé de débiter l'AINS 1 à 2 jours avant l'opération et de le maintenir 4 semaines. En présence de facteurs de risques, le traitement sera débuté

1 semaine avant l'opération et durera 8 semaines après l'opération.

Un nouvel AINS a récemment été approuvé par la FDA américaine dans cette indication. Il s'agit du nepafenac (Nevanac®). Cette prodrogue pénètre par voie transcornéenne dans l'œil où elle est transformée en sa forme active l'amfenac. Sa pénétration intraoculaire est plus importante que celle des autres AINS disponibles, respectivement 4 fois et 38 fois plus que le diclofenac et le

ketorolac. Les concentrations intraoculaires sont ainsi plus importantes. Une étude juste publiée confirme sa supériorité par rapport à la prednisolone dans la prévention de l'œdème maculaire postopératoire (Wolf 2007). Dans cette série, aucun cas d'œdème n'est survenu sous nepafenac (0/210) contre 5 cas sous prednisolone (5/240). ■

## RENCONTRES...



### Varilux Physio Fit™

Essilor commercialisera dès le 1<sup>er</sup> trimestre 2008, dans tous les matériaux Essilor disponibles, **Varilux Physio Fit™**.

Il s'agit du premier verre progressif double-face qui maîtrise les aberrations du front d'onde dans 5 dimensions du système verre-œil, en fonction des paramètres de port propres à chacun, pour un meilleur respect de la physiologie oculaire, quelle que soit la direction du regard et la position du verre devant la pupille.

*D'après un communiqué de presse de Essilor*



De nombreuses études récentes ont démontré l'intérêt d'un apport d'Oméga 3 et particulièrement de DHA pour les patients atteints de DMLA.

C'est pourquoi, **NaturOptha Macula** est désormais formulé avec des acides gras (Oméga 3), enrichis en DHA à 70% et purifiés par un procédé enzymatique pour respecter leurs propriétés physico-chimiques et biochimiques.

Sont bien sûr conservées les idées maîtresses de la composition de NaturOptha Macula :

- une formule complète (filtres de la lumière bleue, Oméga 3 et antioxydants)
- une concentration optimisée en Lutéine (10 mg) et Zéaxanthine
- le respect des AJR
- 1 prise par jour
- une galénique originale (capsule + gélule).

*D'après un communiqué de presse de Horus Pharma*

### Macula-Z



**Macula-Z** est un complément alimentaire destiné à lutter contre le stress oxydatif et le vieillissement oculaire.

**Macula-Z**, c'est une formule :

- Globale et équilibrée
- Optimisée en caroténoïdes avec Zéaxanthine 2mg et Lutéine 10mg
- Simple d'utilisation avec 1 capsule par jour
- Economique : 19€ par mois (prix public conseillé).

*D'après un communiqué de presse de Horus Pharma*



### Lancement de Ricrolin® et lampe UVA (Horus Pharma)

Il s'agit d'une méthode non invasive destinée à la prévention de l'évolution des kératocônes et des ectasies cornéennes par une méthode de photopolymérisation (Cross-Linking) du collagène cornéen.

Le traitement par photopolymérisation UV de la cornée est une nouvelle méthode de traitement basée sur le Cross-Linking moléculaire du collagène cornéen. En effet, les propriétés biomédicales de la cornée sont déterminées par les fibres de collagène et par la densité des liens entre celles-ci.

Cette technique consiste à **utiliser de la riboflavine** (solution photosensible et non toxique de vitamine B2) **associée à un rayon UV** pour créer des liens supplémentaires entre les fibres de collagène de manière à augmenter la résistance mécanique des tissus.

Horus Hi-Tech met à la disposition du corps médical, en corollaire, une lampe UV conçue de façon spécifique pour cette procédure : le CBM X Linker. **Ricrolin® et le CBM X Linker** sont des dispositifs médicaux.

*D'après un communiqué de presse de Horus Pharma*

# L'haptiplug : bouchon intracanaliculaire pour traitement de l'œil sec

PIERRE BIGÉ

Marseille



## Introduction

Comme nous pouvons le constater en pratique quotidienne dans nos cabinets, le syndrome de l'œil sec est une pathologie fréquente qui est en augmentation constante.

Les étiologies sont nombreuses, allant du véritable syndrome de gougerot-sjögren à la simple sécheresse aux manifestations mineures ou modérées qui finissent par perturber la vie quotidienne et le moral de nos patients. L'augmentation constante de cette pathologie est vraisemblablement liée à la modification de notre mode de vie et de notre environnement : utilisation de l'air conditionné en voiture, dans les bureaux ainsi qu'au domicile, rejet de polluants industriels dans l'atmosphère et bien sûr réchauffement de la planète ! La prise en charge des patients, se fait grâce au traitement médical alliant toutes sortes de collyres gel, pommade....., et/ou au traitement par

obturation des voies lacrymales faisant appel le plus souvent à l'utilisation de bouchons lacrymaux (l'occlusion chirurgicale étant exceptionnelle).

Depuis de nombreuses années les bouchons lacrymaux ont montré une efficacité incontestable. Ils permettent la guérison des syndromes secs résistants au traitement médical voire l'allègement d'un traitement.

Jusqu'à ce jour le bouchon a positionnement méatique est la référence, notamment le bouchon développé par J.A. Bernard et B. Fayet. Ils reprennent le même principe d'obturation du méat par un implant en silicone qui se fixe au niveau du méat par l'intermédiaire d'une collerette.

D'autres bouchons a positionnement intracanaliculaire (herrick, smartplug) ont vu le jour au fil des années, mais du fait de leur migration non contrôlée, n'ont pas séduit.



Figure 1

Depuis plus d'un an nous avons à notre disposition un nouveau bouchon intracanaliculaire l'Haptiplug (Laboratoire OphtaFlash distribué par OphtaFrance), avec un nouveau concept de fixation et d'obturation.



## Matériel et méthode

### Le bouchon lacrymal Haptiplug (Figure 1)

Il s'agit d'un bouchon composé de deux parties.

- La première est représentée par un disque en silicone de deux millimètres de diamètre très souple destiné à faire l'occlusion une fois à l'intérieur du canalicule.
- La seconde partie ayant pour but de maintenir le bouchon dans le canalicule est composée de trois paires d'haptique en nylon insérées sur le corps du bouchon en silicone. Ces haptiques vont se déplier dans le canalicule de la même manière que les haptiques de l'implant intraoculaire dans le sac capsulaire.

L'haptiplug est présenté prêt à l'emploi, inséré sur guide pour sa mise en place. Il est composé d'une tige métallique de deux diamètres différents réalisant un repère à leur jonction. A l'extrémité opposée du bouchon un manchon cylindrique permet une meilleure préemption.

### Technique de pose :

De part l'extrême souplesse du silicone et sa taille réduite il n'a pas été nécessaire dans la majorité des cas de réaliser une dilatation méatique.

Dans quelques cas d'atrésie méatique marquée (méat inférieur à 0,2-0,3 mm) une dilatation légère a été nécessaire.

A l'aide du guide on introduit le bouchon dans le canalicule jusqu'à ce que le repère soit au niveau du méat, de ce fait le bouchon sera placé au niveau du tiers distal du canalicule.

Lors de l'ablation de la tige métallique nous avons pu constater dans quelques cas une adhérence entre l'introducteur et le bouchon ce qui a eu pour conséquence un léger retour du bouchon vers le méat. Un simple repositionnement du bouchon à l'aide du même instrument a pu être réalisé très facilement.

### La population

L'étude porte sur 50 cas, 88 % de femmes et 24 % d'hommes.

L'âge moyen est de 65 ans, allant de 27 ans à 83 ans.

Les étiologies retrouvées sont : syndrome de gougerot sjögren 12 %, syndrome sec idiopathique 48 %, traitement par anxiolytiques et antidépresseurs 20 %, post chirurgie réfractive (lasik) 20 %.

Tous les patients présentaient une symptomatologie invalidante pour la vie quotidienne, avec brûlure, difficulté à la fixation plus ou moins associée à un larmoiement.

L'examen clinique mettait en évidence dans tous les cas une kératite superficielle chronique, et dans 5 cas une kératite filamenteuse malgré un traitement local maximal.

### Les résultats

Tous les patients ont été revu à J10, J30, J90, J180.

Un traitement antiseptique a été instauré pendant la semaine qui a suivi la pose. Les résultats seront classés en trois catégories :

**A** : disparition des signes cliniques et des symptômes.

**B** : amélioration des signes cliniques et des symptômes.

**C** : Aucune amélioration.

Ils seront jugés sur l'interrogatoire et le test à la fluo à la LAF.

**A J10 :** **A** : 4 %  
**B** : 60 %  
**C** : 36 %

**AJ30 :** **A** : 54 %  
**B** : 29 %  
**C** : 16 %

**A J90 :** **A** : 52 %  
**B** : 35 %  
**C** : 13 %

**A J180 :** **A** : 48 %  
**B** : 35 %  
**C** : 8,5 %

Au total les résultats montrent une amélioration ou une disparition des symptômes et signes cliniques dans plus de 80 % des cas ( 86 % à 3 mois, 83 % à 6 mois).

### Effets secondaires et complications

Sur l'ensemble des patients étudiés nous n'avons pas observé de véritables complications.

Nous avons eu chez un patient qui présentait un syndrome sec suite à une chirurgie réfractive, un cas d'épiphora

important persistant avec guérison de la kératite ce qui a nécessité l'ablation des deux bouchons. L'ablation s'est réalisée sans difficulté par sondage jusqu'au contact osseux puis lavage des voies lacrymales.

Un mauvais positionnement trop proximal a provoqué chez un patient une légère rougeur locale cutanée sans douleur spontanée à J10, un simple repositionnement dans le tiers distal du canalicule a permis la résolution de cette rougeur.

Aucune migration n'a été observée sur l'ensemble des patients.

### Discussions

Le premier point à valider lors de cette étude était l'efficacité de ce produit. Avec des patients améliorés dans près de 80 % des cas on peut dire que l'Haptiplug est aussi efficace que les bouchons méatiques les plus utilisés.

Le deuxième point important était de quantifier l'apparition d'éventuelles complications.

A ce jour avec un recul de 6 mois on ne retrouve aucune véritable complication. L'inflammation canaliculaire locale passagère retrouvée chez un patient est due à un positionnement trop proximal du bouchon comme le confirme la disparition des symptômes après repositionnement ( apprentissage de la pose ).

Nous conseillons donc de vérifier systématiquement le bon positionnement du bouchon au niveau du tiers distal du canalicule, cette vérification se fera par la réintroduction systématique du guide métallique jusqu'au repère afin de repousser le bouchon si celui ci est resté adhérent au guide.

Les complications inflammatoires ou/et infectieuses des voies lacrymales (dacryocystite) que l'on a observé dans le passé, avec les précédents bouchons notamment intracanaliculaires, n'ont pas été observé ici. Ceci s'explique

vraisemblablement par une absence de migration de l'haptiplug.

La facilité de pose par l'absence de dilatation et sa taille unique rendent l'utilisation de l'haptiplug très simple par rapport au bouchon méatique.

L'impossibilité de frottement et de perte est un confort pour les patients et les médecins !



## Conclusion

De cette première étude il ressort que l'haptiplug est aussi efficace que les bouchons méatiques existants, tout en étant plus simple d'utilisation pour le médecin et plus confortable pour le patient.

L'Haptiplug par son nouveau concept d'occlusion et de fixation à la manière d'un implant intraoculaire est une réelle innovation. ■

# PUB HAPTIPLUG page 56

## RENCONTRES...



### Ophthalmic HydroFeel Toric Un essai gagnant, un patient transformé !

La gamme HydroFeel s'élargit encore : après HydroFeel et HydroFeel 1day, le Laboratoire Ophthalmic propose Ophthalmic HydroFeel Toric.

Toujours conçue dans un matériau biomimétique de la mucine des larmes, ce nouveau muco-hydrogel innove avec la présence d'un filtre anti-UV. Cette lentille présente également une géométrie très proche de l'Ophthalmic 55 Toric et garantit ainsi le « succès au 1<sup>er</sup> essai » !

La technologie NanoForm permet d'engendrer une surface douce, sans jonction entre les zones, et assure une stabilisation ultra-rapide de la lentille sur l'œil.

Ses performances optiques ont également été optimisées puisqu'Ophthalmic HydroFeel Toric est dotée d'une zone optique asphérique qui assure au porteur une vision nette même dans des conditions de luminosité difficile.

Elle est déjà disponible dans une gamme complète allant de -8,00 à +6,00 D avec des cylindres de (-0,75), (-1,25), (-1,75), (-2,25) de 0° à 180° par 10°.

Commandes : Tél : 0 800 333 476 / Fax : 0 820 777 515

E mail : [commandes@ophthalmic.fr](mailto:commandes@ophthalmic.fr)

Site : [www.ophthalmic.fr](http://www.ophthalmic.fr)

*D'après un communiqué de presse d'Ophthalmic*

## ACTUALITÉS...

### Théa acquiert Europhtha

Les **Laboratoires Théa** ont pris le contrôle (à 100%) du **Laboratoire Pharmaceutique Europhtha** dont le siège est à Monaco ainsi que de sa filiale **Ophthalmis** (entreprise de R et D en biotechnologie ophtalmologique).

Le chiffre d'affaires 2007 d'Europhtha (collyres) devrait atteindre 12 millions d'euros. Europhtha sera une filiale autonome avec son organisation, sa force de vente, son identité. La création de filiales dans certains pays est envisagée.

Basé à Clermont-Ferrand, Théa est devenu depuis 1994 la 8<sup>ème</sup> entreprise mondiale et la 1<sup>ère</sup> société indépendante en Europe dans le domaine de l'ophtalmologie (source Eurostaf). Le chiffre d'affaires 2007 (groupe hors Europhtha) est estimé à 128 millions d'euros.

Pour plus d'informations : [www.laboratoires-thea.com](http://www.laboratoires-thea.com)

*D'après un communiqué de presse de Théa*

Congrès

**Réunion Plénière**  
**des Sociétés d'Ophthalmologie de France**  
sous la présidence des Prs Ch. Baudouin et G. Coscas

## Rapport annuel 2007 : Allergie oculaire

Rapporteurs : Pr Pierre-Jean Pisella (Tours) et Dr Jean-Luc Fauquert (Clermont-Ferrand)

**Samedi 17 Novembre 2007** (Entrée gratuite)  
8h30 à 13h00 - Salons Hoche - 9, avenue Hoche 75008 Paris

### Allergie oculaire



Pr Pierre-Jean Pisella et Dr Jean-Luc Fauquert

**Avec la collaboration de :**

Christophe Baudouin,  
Anne Blanchard,  
Thomas Bourrier,  
Dominique Bremond-Gignac,  
Michel Castelain,  
Philippe Chatron,  
Frédéric Chiambaretta,  
Evelyn Collet,  
Catherine Creuzot-Garcher,  
Alexandre Denoyer,  
Serge Doan,  
Bénédicte Dupas,

Guy Dutau,  
Stéphane Fauquier,  
Eric Gabison,  
Thanh Hoang Xuan,  
Daphné Hourvitz,  
Lionel Jouaville,  
Antoine Labbé,  
Henri Malandain,  
François Majo,  
Florence Malet,  
Bruno Mortemousque,  
Liem Trinh,  
Monika Voigt

Major Sponsors :



Couvrons pour un monde en meilleure santé



## Programme 2007

### Introduction

Pierre-Jean Pisella, Jean-Luc Fauquert

### Epidémiologie

Catherine Creuzot-Garcher

### La surface oculaire : théâtre de l'allergie

Pierre-Jean Pisella

### Environnement et mécanismes allergiques

Guy Dutau

### Environnement et mécanismes non allergéniques

En attente

### Exploration de l'hypersensibilité IgE médiée

Jean-Luc Fauquert

### Exploration de l'hypersensibilité retardée

Michel Castelain

## Pause

### Le test de provocation conjonctivale

Bruno Mortemousque

### Les conjonctivites allergiques bénignes

Dominique Bremond-Gignac

### Les conjonctivites allergiques graves

Serge Doan

### Les formes frontières

Christophe Baudouin

### Les traitements ophtalmologiques

Frédéric Chiambaretta

### Les traitements allergologiques

Jean-Luc Fauquert

### Les perspectives thérapeutiques

Pierre-Jean Pisella

## Conclusion

## CARTON-RÉPONSE RÉUNION DU 17 NOVEMBRE 2007 (Entrée gratuite)

NOM : .....

PRÉNOM : .....

ADRESSE : .....

CP - Ville : .....

Tél : .....

Fax : ..... e-mail : .....

Bulletin à retourner à : JBH Santé - 53, rue de Turbigo 75003 Paris Tél : 01 44 54 33 54 • Fax : 01 44 54 33 59 • E-mail : la@jbhsante.fr



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

**Jeudi 13 - Vendredi 14 - Samedi 15 Mars 2008**

*A la Cité des Sciences et de l'Industrie 30 Av. Corentin-Cariou - 75019 - Paris - La Villette*

Inscription et renseignements : JBH Santé - 53, rue de Turbigo - 75003 Paris

Tél. : 01 44 54 33 54 · Fax : 01 44 54 33 59 · E-mail : la@jbhsante.fr

## Bulletin d'inscription

A retourner à JBH Santé/JRO 2008

### Les journées de formation en Ophtalmologie

( Pré-programme ci-contre )

☐ M. ☐ M<sup>me</sup>

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

.....

Code Postal : .....

Ville : .....

Tél : ..... Fax : .....

Adresse E-mail : .....

### Catégorie professionnelle :

☐ Libéral ☐ Chef de clinique ☐ Hospitalier

☐ Orthoptiste, infirmier(e) ☐ Interne

### Frais d'inscription :

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

### Mode de règlement :

☐ Chèque bancaire (libellé à l'ordre de JBH Santé) ☐ Sur place

Désirez-vous un fichet de réduction Congrès : ☐ Air France ☐ S.N.C.F.

## Transport

### Tarifs spéciaux "Congrès"

#### Agence de voyage Océania

Tél. : 01 44 78 89 70

Fax : 01 42 78 50 18

Contact : Paul ou Béatrice - Référence du dossier : JRO

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

### Hébergement : (Hôtels à proximité)

#### • Holiday Inn\*\*\*\*

216 bd Jean Jaurès - 75019 Paris - 0 800 910850

#### • Forest Hill\*\*\*

28 Ter Av. Corentin Cariou - 75019 Paris - 01 44 72 15 30

#### • Libertel Référence\*\*\*

22 Av. Jean Lolive - Pantin - 01 42 06 62 00

#### • Cîtea La Vilette\*\*

28 bis Av. Corentin Cariou - 75019 Paris - 01 44 72 42 00

Ces hôtels sont cités à titre de référence sans aucun accord tarifaire.

*Un fichier informatique est établi conformément aux recommandations de la CNIL. Ce fichier personnel est accessible pour droit de rectification.*

*Toute demande d'annulation devra être formulée avant le 1<sup>er</sup> mars 2007 pour obtenir le remboursement.*

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

**Jeudi 13 - Vendredi 14 - Samedi 15 Mars 2008**

*A la Cité des Sciences et de l'Industrie 30 Av. Corentin-Cariou - 75019 - Paris - La Villette*

## Coordination Scientifique Générale

**Pr Christophe BAUDOUIN** (Paris),  
**Pierre-Yves SANTIAGO** (Nantes)

## Préprogramme scientifique

- **31 Sessions de Formation de 1h30**

*(2 amphi de 200 places, 3 salles de 80 places)*

- 5 Sessions "Glaucome"
- 5 Sessions "Chirurgie Réfractive"
- 5 Sessions "Rétine"
- 4 Sessions "Inflammation"
- 3 Sessions "Cataracte"
- 3 Sessions "Contactologie"
- 6 Sessions "Divers"

- **Chirurgie en direct**

transmission par satellite  
*(Jeudi 13 mars après-midi)*

- **2 Séances Plénières de 1h30**

*(Amphithéâtre de 900 places)*

- **2 Symposia-Déjeuner**

*(Amphithéâtre de 900 places)*

- **4 Symposia-Satellite de 1h30**

*(Amphithéâtre de 200 places)*

- **2 Soirées-Symposium**

*(Dont la Géode le vendredi)*

- **Espace Vidéos**

des films présélectionnés  
et proposés en permanence  
*(au sein de l'exposition)*

- **Espace Travaux Pratiques**

avec une vingtaine de Wetlab  
*(Salles de 20 places)*

**Inscription et renseignements : JBH Santé - 53, rue de Turbigo - 75003 Paris**

**Tél. : 01 44 54 33 54 · Fax : 01 44 54 33 59 · E-mail : la@jbhsante.fr**

## Frais d'inscription au programme scientifique

*( et incluant 1 an d'abonnement à Réflexions Ophtalmologiques )*

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

PUB  
COOPERVISION

page

60