

RéfleXions

Ophthalmologiques

147

septembre
2011
Tome 16



Glaucome

Glaucome congénital



Onco ophtalmologie

Prises en charge et suivi
des manifestations oculaires
des hémangiomes capillaires
de Von Hippel Lindau



Rétine

Les néovaisseaux choroïdiens
du myope fort aujourd'hui



Focus

Lettre d'un patient



2^{ème} Congrès ROI - Lyon

Réflexions Ophthalmologiques
en Inflammation
9 et 10 Décembre 2011 - Lyon

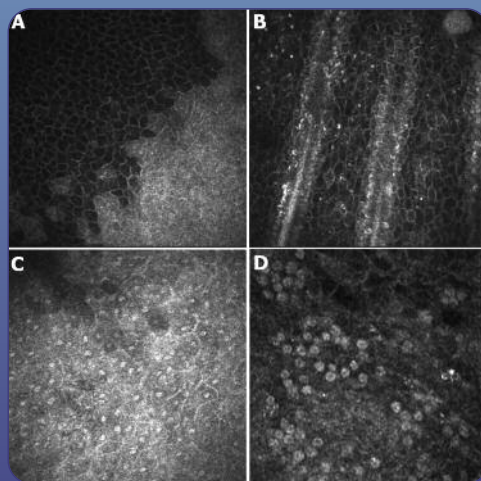


1^{er} Congrès Sud Rétine

11 et 12 Novembre 2011 - Nice

Dossier

Quoi de neuf à la surface oculaire ?



Coordination scientifique :
Serge Doan

ISSN : 1274-5243

4
Crédits
FMC
par an

Quoi de neuf à la surface oculaire ?

La surface oculaire est toujours en mouvement, comme le montre ce dossier de mise au point sur les avancées dans le domaine.

L'imagerie, avec surtout la microscopie confocale in vivo, est d'une aide précieuse dans les abcès de cornée ou les dystrophies cornéennes par exemple. Comme nous le montre Antoine Labbé dans son chapitre, cet examen est en train de devenir la méthode diagnostique de référence dans de nombreuses pathologies de la surface oculaire.

Les inflammations de la surface oculaire sont également de mieux en mieux comprises, en particulier grâce à la biologie moléculaire. Yannick Nochez nous dresse un état des lieux des connaissances dans ce domaine, et abordera les implications thérapeutiques présentes et à venir.

Bruno Mortemousque nous fait partager sa grande expérience en **allergie oculaire** et nous rappelle les fondamentaux dans le traitement de ces pathologies si invalidantes. A noter que l'arrivée des antihistaminiques et multi action sans conservateur va peut être profondément modifier notre prise en charge des allergies oculaires en particulier chroniques.

Les abcès de cornée sous lentilles ont été récemment l'objet d'une étude nationale coordonnée par **Arnaud Sauer et Tristan Bourcier**. Les auteurs nous rapportent les résultats de cette étude basée sur un questionnaire et qui en dit long sur les habitudes des porteurs de lentille et les facteurs de risque d'infection.

J'aborderai enfin **les possibilités thérapeutiques actuelles dans les cas difficiles de pathologie de la surface oculaire**. Il faut rendre hommage aux pharmacies hospitalières et en particulier à celle du CHNO des Quinze-Vingts qui rend accessible des collyres essentiels comme la ciclosporine, le sérum autologue, la mitomycine, l'interféron alpha, ... Le dynamisme de plusieurs laboratoires permet également de proposer de nouveaux traitements antibiotiques, anti-inflammatoires, lubrifiants, ou encore des verres scléraux, qui facilitent la prise en charge de nombreuses maladies de la surface oculaire.
Bonne lecture.

ERRATUM :

Nous tenons à préciser que les Drs Aude Couturier et Olivier Calvetti, rédacteurs de l'article « Citicoline et neuroprotection » paru dans Réflexions Ophtalmologiques (Tome 15 - n°145 - mai 2011, pages 43 à 47) n'étaient pas, au moment de la publication de leur article, affiliés au Service du Pr J.A. Sahel, CHNO des XV-XX.

Dans ce cadre, cet article n'a en aucun cas été validé par le Pr J.A. Sahel.

Nous prions le Pr Sahel de bien vouloir nous excuser pour cette erreur.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

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

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

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

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

Imprimerie GYSS
ISSN : 1274-5243
Commission paritaire : 0112 T 81079
Dépôt légal : 3^{ème} trim. 2011

SOMMAIRE

5 Editio : Quoi de neuf à la surface oculaire ? — Serge Doan

DOSSIER

QUOI DE NEUF À LA SURFACE OCULAIRE ?

- 9 Microscopie confocale *in vivo* et surface oculaire,
applications cliniques — A. Labbé, B. Dupas, Ch. Baudouin
- 14 Les inflammations de la surface oculaire — Y. Nochez, P.J. Pisella
- 19 Stratégies thérapeutiques dans les allergies oculaires — B. Mortemousque
- 24 Les infections sous lentilles de contact :
quoi de neuf en 2011 ? — A. Sauer, J. Letsch, T. Bourcier
- 29 Avancées dans le traitement des cas difficiles
de pathologies de la surface oculaire (hors chirurgie) — Serge Doan

GLAUCOME

- 33 Glaucome congénital — Arnaud Sauer, Claude Speeg-Schatz

ONCO OPHTHALMOLOGIE

- 38 Prises en charge et suivi des manifestations oculaires
des hémangiomes capillaires de Von Hippel Lindau — J. Gambrelle, L. Kodjikian

RÉTINE

- 43 Les néovaisseaux choroïdiens du myope fort aujourd'hui — W-M. Haddad

SYMPOSIUM

- 50 Glaucome et inflammation — Florent Aptel, Philippe Denis

FOCUS

- 53 Lettre d'un patient — Alain Bron

CONGRÈS AU WGC

- 57 Symposium Healaflo®
au World Glaucoma Congress 2011 - Paris — Audrey Subilia, Benoît Guignier

LES RÉFLEXIONS DU G.E.M.O.

- 59 Micronutrition et DMLA :
pourquoi et à quelles doses ? — Thomas Desmettre, Jean-Michel Lecerf

66 ABONNEMENT
63,66 AGENDA
49,64,65 RENCONTRES...

3 éléments joints : N° Spécial ReSTOR et 2 jetés Giba Vision

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

Microscopie confocale *in vivo* et surface oculaire, applications cliniques

ANTOINE LABBÉ ⁽¹⁻³⁾, BÉNÉDICTE DUPAS ⁽¹⁾, CHRISTOPHE BAUDOUIN ⁽¹⁻³⁾

1 : Service d'Ophtalmologie 3, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris, France.

2 : Service d'Ophtalmologie, Hôpital Ambroise Paré, AP-HP, Boulogne; Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Versailles, France.

3 : INSERM, U968, Paris, F-75012, France; Université Pierre et Marie Curie Paris 6, UMR S 968, Institut de la Vision, Paris F-75012, France; CNRS, UMR 7210, Paris F-75012, France.

résumé

Initialement réservées au domaine de la recherche, plusieurs techniques d'imagerie de la cornée sont maintenant devenues accessibles aux cliniciens grâce aux progrès technologiques qui ont amélioré leur résolution mais aussi simplifié leur utilisation. La microscopie confocale *in vivo* (IVCM) offre aujourd'hui une résolution de l'ordre du micron, reproduisant une véritable histologie *in vivo* de la cornée, mais aussi du limbe et de la conjonctive. De nombreuses pathologies cornéennes mais aussi les traitements chirurgicaux impliquant la surface oculaire ont bénéficié de cette technique d'imagerie.

mots-clés

Surface oculaire,
Microscopie confocale *in vivo*,
Cornée,
Conjonctive

Points Forts

- La microscopie confocale *in vivo* est une technique d'imagerie non invasive de la surface oculaire offrant une résolution quasi-histologique.
- De nombreuses applications cliniques ont été développées pour la microscopie confocale *in vivo* en particulier dans le domaine des kératites infectieuses, dans les dystrophies de la cornée, en chirurgie réfractive ou encore dans des pathologies complexes de la surface oculaire.

Introduction

L'analyse de la surface oculaire en pratique clinique est largement dominée par la biomicroscopie. Néanmoins, limitée par son principe optique et par sa résolution, l'examen ophtalmologique à la lampe à fente ne permet pas toujours d'appréhender les modifications tissulaires pathologiques mais aussi physiologiques de la surface oculaire. Initialement réservée au domaine de la recherche, la microscopie confocale *in vivo* (IVCM, *In Vivo Confocal Microscopy*) est maintenant devenue accessible aux cliniciens grâce aux progrès technologiques qui ont amélioré sa résolution mais aussi simplifié son utilisation. De très nombreuses applications cliniques de cette technique d'imagerie ont ainsi été développées.

Les principes de la microscopie confocale *in vivo*

Le principe de microscopie confocale a été décrit la première fois par Marvin Minsky en 1955⁽¹⁾. Il a proposé que les systèmes d'observation et d'illumination soient focalisés en un même point, d'où le nom de microscopie confocale. Ainsi, la lumière réfléchie par les éléments situés en dehors du point focal est exclue

de l'image finale ce qui réduit les interférences lumineuses et augmente considérablement la résolution et le contraste. Grâce à des systèmes numériques performants, l'IVCM offre aujourd'hui une résolution de l'ordre du micron et ceci malgré les mouvements souvent involontaires du patient.

La surface oculaire normale



La cornée

Trois types de cellules épithéliales sont observés au niveau de l'épithélium cornéen en IVCM: les cellules superficielles (*Figure 1A*), intermédiaires (*Figure 1B*) et basales (*Figure 1C*). Les plexus nerveux sous épithéliaux situés entre la membrane de Bowman et la couche basale de l'épithélium apparaissent comme de fines structures linéaires hyper-réflexives avec de nombreuses bifurcations et branchements (*Figure 1D*)⁽²⁾. La membrane de Bowman correspond à une couche amorphe située entre les cellules basales de l'épithélium et le stroma.

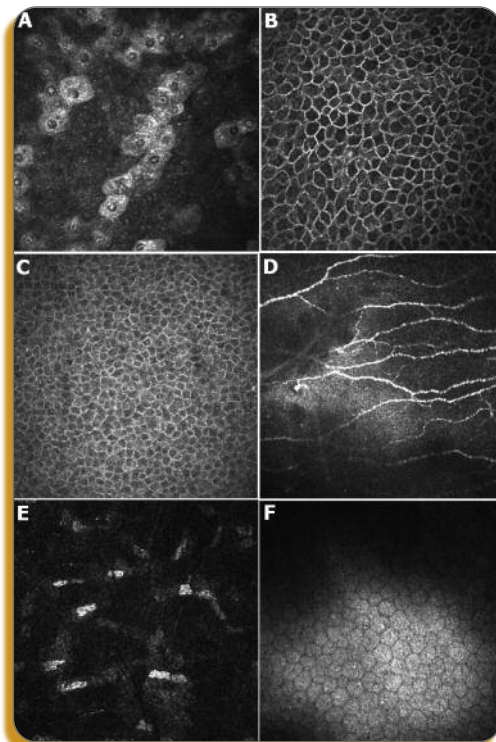


Figure 1 : Image de microscopie confocale *in vivo* (HRT-RCM®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne) de la cornée normale (400 µm × 400 µm). A, cellules épithéliales superficielles. B, cellules épithéliales intermédiaires. C, cellules épithéliales basales. D, plexus nerveux sous-épithéliaux. E, stroma postérieur. F, endothélium.

Au niveau du stroma cornéen, seuls les nerfs et les noyaux des kératocytes sont observés en IVCM (*Figure 1E*)⁽²⁾. L'endothélium cornéen apparaît sous la forme d'une monocouche de cellules hexagonales réfléchives avec des limites hyporéflexives et sans noyau visible, disposées en nid d'abeilles. Des images de la cornée vue en coupe peuvent être aussi obtenues (*Figure 1F*).



Le limbe

Au niveau du limbe, on observe au niveau superficiel une jonction entre les cellules conjonctivales hyper-réflexives et les cellules épithéliales cornéennes bien limitées et hyporéflexives (*Figure 2A*)⁽²⁾. Plus en profondeur, cette zone de jonction est aussi caractérisée par la présence de palissades de Vogt représentées comme des structures fibrillaires hyper-réflexives digitiformes et parallèles, entourées de cellules hyper-réflexives qui s'étendent de la conjonctive à l'épithélium cornéen (*Figure 2B*)⁽²⁾.



La conjonctive

L'épithélium conjonctival est constitué de cellules épithéliales hyper-réflexives de formes variables et avec un noyau visible (*Figure 2C*). Les cellules à mucus apparaissent sous la forme de cellules rondes également hyper-réflexives sans noyau visible (*Figure 2D*)⁽²⁾. Enfin, le stroma conjonctival correspond à un tissu hyper-réflexif de densité variable.

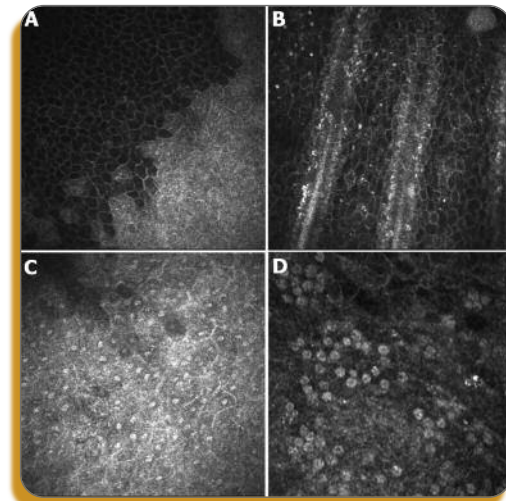


Figure 2 : Image de microscopie confocale *in vivo* (HRT-RCM®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne) du limbe et de la conjonctive (400 µm × 400 µm). A, aspect du limbe au niveau superficiel ; les cellules cornéennes sont hyporéflexives et les cellules conjonctivales hyper-réflexives. B, palissades de Vogt. C, épithélium conjonctival superficiel. D, cellules à mucus au niveau conjonctival.

Applications cliniques

Compte tenu de la résolution des images obtenues en IVCM et du caractère non invasif de cette technique d'imagerie, de très nombreuses applications cliniques ont été développées ou sont en cours de développement dans le domaine de la surface oculaire.



Les kératites infectieuses

Un diagnostic ou la simple suspicion d'un agent infectieux responsable étant important pour la prise en charge et le pronostic des kératites infectieuses, ces pathologies constituent une des utilisations cliniques les plus importantes de l'IVCM⁽³⁾. En permettant une visualisation directe des micro-organismes responsables, l'IVCM a un rôle important dans le diagnostic mais aussi le suivi de certaines kératites infectieuses notamment amibiennes et fongiques.

L'IVCM permet ainsi de visualiser les champignons filamenteux et certaines levures dans la cornée de patients atteints de kératites fongiques (*Figures 3A, B*)⁽³⁾. Dans les kératites amibiennes, les kystes qui correspondent à la forme quiescente du parasite, sont l'élément le plus couramment observé en IVCM (*Figures 3C, D*)⁽³⁾. De très nombreuses publications ont analysé et démontré l'intérêt de l'IVCM comme méthode diagnostique dans les kératites amibiennes et fongiques mais aussi pour leur suivi⁽³⁾. L'IVCM reste encore limité pour le diagnostic des kératites bactériennes et virales car la résolution actuelle des appareils ne permet pas la visualisation directe de la très grande majorité des bactéries ainsi que des

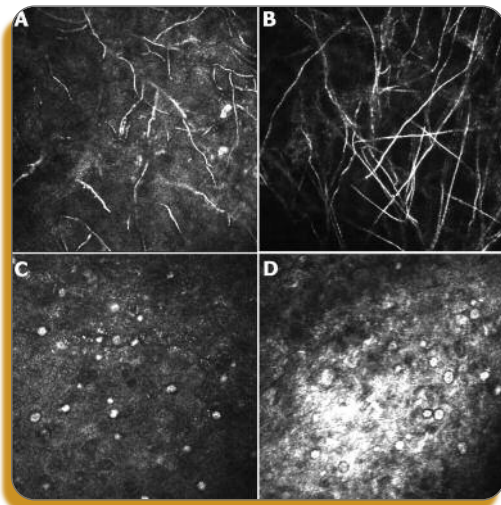


Figure 3 : Image de microscopie confocale *in vivo* (HRT-RCM®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne) dans les kératites infectieuses (400 µm × 400 µm). A, B, champignons filamenteux au sein du stroma cornéen d'une kératite fongique. Kystes amibiens au sein de l'épithélium (C) et du stroma (D) dans une kératite amibienne.

virus. Seules les modifications tissulaires induites par ces micro-organismes seront donc éventuellement analysées et suivies grâce à cette technique d'imagerie⁽³⁾.



Les dystrophies cornéennes et les pathologies endothéliales

L'utilisation de l'IVCM a permis une meilleure description, la localisation précise de l'atteinte au sein de la cornée ou encore l'analyse de la progression des dystrophies cornéennes. Parmi les dystrophies épithéliales et stromales étudiées en IVCM on retrouve: la dystrophie de Cogan (*Figure 4A*), la dystrophie de Meesman, de Reis-Bücklers, de Thiel-Behnke, la dystrophie antérieure en « mosaïque », la dystrophie de François, les dystrophies grillagées, granulaires, d'Avellino, la dystrophie maculaire de Groenouw II et la dystrophie cristalline de Schnyder^(4,5). Les pathologies endothéliales comme la dystrophie de Fuchs (*Figure 4B*), la dystrophie postérieure polymorphe ou encore les syndromes irido-cornéo-endothéliaux (*Figure 4C*) ont également bénéficié de l'analyse en IVCM.

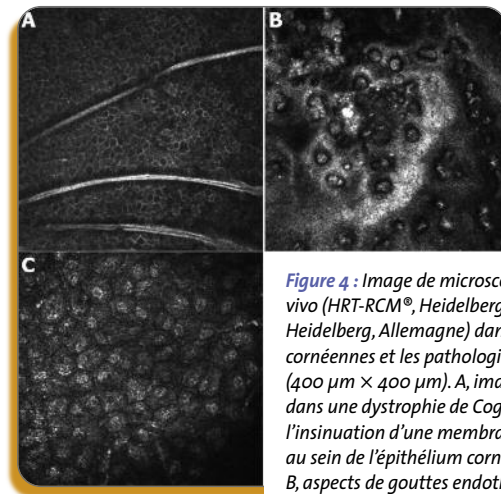


Figure 4 : Image de microscopie confocale *in vivo* (HRT-RCM®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne) dans les dystrophies cornéennes et les pathologies endothéliales (400 µm × 400 µm). A, image de la cornée dans une dystrophie de Cogan montrant l'insinuation d'une membrane basale anormale au sein de l'épithélium cornéen. B, aspects de gouttes endothéliales dans une dystrophie de Fuchs. C, aspect épithélioïde des cellules endothéliales dans un syndrome irido-cornéo-endothélial.



Les chirurgies cornéennes

La chirurgie réfractive cornéenne est un des domaines où l'IVCM a été très largement utilisée pour caractériser *in vivo* les modifications cellulaires associées au traitement et à sa cicatrisation, pour comparer différentes techniques chirurgicales ou pour aider dans la prise en charge de certaines complications⁽⁶⁾. L'IVCM serait également une technique d'imagerie utile pour l'analyse préopératoire ou pour évaluer les changements tissulaires cornéens liés à une greffe transfixiante^(7,8) ou lamellaire de cornée⁽⁹⁾, une greffe de membrane amniotique ou encore un *cross-linking*⁽¹⁰⁾.



Autres applications cliniques

La microscopie confocale a aussi été utilisée pour caractériser les modifications tissulaires cornéennes associées à de très nombreuses pathologies systémiques et ophtalmologiques comme dans le diabète, la maladie Fabry, la cystinose⁽¹¹⁾ (*Figure 5A*), le syndrome de Marfan, le kératocône, les syndromes secs oculaires, la kérato-conjonctivite atopique, les néoplasies intra-épithéliales⁽¹²⁾, les kératopathies secondaires à l'utilisation de traitements systémiques comme l'amiodarone (*Figure 5B*) ou la chloroquine, ou encore les uvéites.

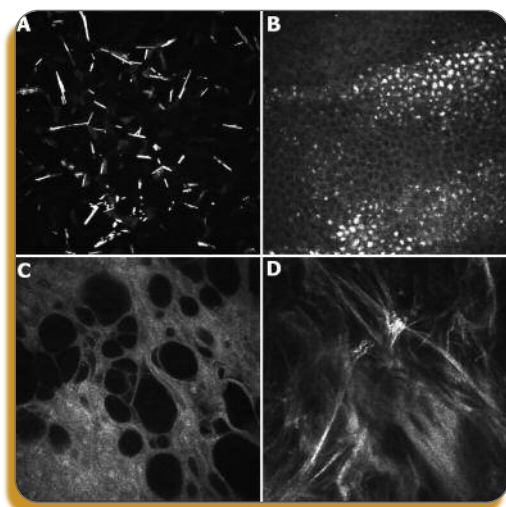


Figure 5 : Image de microscopie confocale *in vivo* (HRT-RCM®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne) (400 µm × 400 µm). A, aspects de dépôts de cristaux de cystine dans le stroma cornéen. B, dépôts épithéliaux d'amiodarone au niveau des cellules épithéliales basales. C, microkystes au sein de l'épithélium conjonctival dans une bulle de filtration. D, tissu sous-conjonctival lâche dans une bulle de filtration.

Les changements cornéens induits par le port de lentilles de contact ont été décrits en IVCM, permettant ainsi de comparer différents types de matériau ou encore de diagnostiquer certaines complications⁽¹³⁾.

Enfin, l'évaluation de la conjonctive a également bénéficié de l'IVCM dans le domaine de la chirurgie filtrante du glaucome afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de la filtration (*Figure 5C*) ou de son échec (*Figure 5D*)⁽¹⁴⁾, mais aussi pour l'évaluation des tumeurs conjonctivales.



Les limites

L'IVCM pour être véritablement utile doit être réalisée mais aussi interprétée par un opérateur expérimenté. Compte tenu de la taille des images (400 µm × 400 µm), un balayage de l'ensemble de la zone étudiée doit être réalisé afin d'obtenir le plus d'informations de cette analyse. Enfin, la résolution actuelle et l'absence de coloration utilisable *in vivo* chez l'homme, limite l'exploration en IVCM de la surface oculaire à une analyse morphologique en niveaux de gris.

Conclusions

L'IVCM est une technique d'imagerie particulièrement performante pour l'évaluation de l'ensemble des tissus qui composent la surface oculaire. A la fois non invasive et offrant une résolution proche de l'histologie, l'IVCM a trouvé de très nombreuses applications en pratique clinique. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Minsky. Memoir on inventing the confocal scanning microscope. *Scanning* 1988;10:128-38.
2. Guthoff R, Baudouin C, Stave J. Atlas of Confocal Laser Scanning In-vivo Microscopy in Ophthalmology. Berlin, Springer-Verlag; 2006.
3. Labbe A, Khammari C, Dupas B, Gabison E, Brasnu E, Labetoulle M, et al. Contribution of in vivo confocal microscopy to the diagnosis and management of infectious keratitis. *Ocul Surf* 2009;7:41-52.
4. Jalbert J, Stapleton F, Papas E, Sweeney DF, Coroneo M. In vivo confocal microscopy of the human cornea. *Br J Ophthalmol* 2003;87:225-36.
5. Niederer RL, McGhee CN. Clinical in vivo confocal microscopy of the human cornea in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:30-58.
6. Kaufman SC, Kaufman HE. How has confocal microscopy helped us in refractive surgery? *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17:380-8.
7. Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, McGhee CN. Corneal innervation and cellular changes after corneal transplantation: an in vivo confocal microscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:621-6.
8. Niederer RL, Sherwin T, McGhee CN. In vivo confocal microscopy of subepithelial infiltrates in human corneal transplant rejection. *Cornea*. 2007 May;26(4):501-4.
9. Borderie VM, Werthel AL, Touzeau O, Allouch C, Boutboul S, Laroche L. Comparison of techniques used for removing the recipient stroma in anterior lamellar keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 2008;126:31-7.
10. Mazzotta C, Balestrazzi A, Baiocchi S, Traversi C, Caporossi A. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopy evaluation. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:580-2.
11. Labbe A, Niaudet P, Loirat C, Charbit M, Guest G, Baudouin C. In vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography analysis of the cornea in nephropathic cystinosis. *Ophthalmology* 2009;116:870-6.
12. Gabison EE, Labbe A, Brignole-Baudouin F, Nourry H, Putterman M, Malecaze F, et al. Confocal biomicroscopy of corneal intraepithelial neoplasia regression following interferon alpha 2b treatment. *Br J Ophthalmol* 2010;94:134-5.
13. Jalbert J, Stapleton F. Effect of lens wear on corneal stroma: preliminary findings. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999;27:211-3.
14. Amar N, Labbe A, Hamard P, et al. Filtering blebs and aqueous pathway an immunocytological and in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology* 2008;115:1154-61.

Les inflammations de la surface oculaire

Y. NOCHEZ, P.J. PISELLA

Service d'Ophthalmologie, CHU Bretonneau,
Faculté de Médecine François Rabelais, Tours.

résumé

La recherche dans les maladies inflammatoires de la surface oculaire a progressé ces dernières années et ouvre la voie à de nouvelles explications physiopathologiques et donc à de nouvelles options thérapeutiques. Nous nous proposons de passer en revue les diverses pathologies.

mots-clés

Métalloprotéinase,
Syndrome sec,
Thérapeutique anti-inflammatoire.

Les états inflammatoires aigus

Les pathologies infectieuses conjonctivales ou cornéennes donnent lieu à des réactions inflammatoires aiguës dues à la présence d'un stimulus inflammatoire à la surface oculaire. En effet, la présence d'un ulcère épithélial permet aux antigènes bactériens d'activer directement les cellules épithéliales par l'intermédiaire de « Toll-récepteurs » et de déclencher ainsi une véritable cascade inflammatoire (libération de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL1, le TNF α et l'IL6, permettant le recrutement de polynucléaires neutrophiles). Les cellules inflammatoires (macrophages et polynucléaires neutrophiles) vont exacerber la réponse inflammatoire en libérant des médiateurs cytotoxiques (radicaux libres et métalloprotéinases, MMP)⁽¹⁾. Les métalloprotéinases sont des enzymes protéolytiques jouant un rôle clef dans l'inflammation cornéenne, la néovascularisation cornéenne, la régénération épithéliale, et la cicatrisation de l'interface épithélio-stromale⁽²⁾. Nous savons par exemple que la MMP-2 et la MMP-9 sont des collagénases capables de remodeler la matrice extracellulaire stromale en clivant le collagène dénaturé et les membranes basales. Alors que la MMP-2 est présente à de très faibles concentrations après une infection, la MMP-9 augmente considérablement lors des kératites bactériennes⁽³⁾. Ainsi, un inhibiteur de la MMP-9 pourrait permettre d'accélérer la cicatrisation épithélio-stromale en évitant la pérennisation de l'ulcère. Les tétracyclines orales, connues pour inhiber les MMP sont à l'essai dans la prise en charge des kératites infectieuses. De même, la caspase-1, inhibitrice de l'IL-1 couplée à une antibiothérapie (ciprofloxacine) a démontré son efficacité pour traiter les kératites infectieuses bactériennes⁽⁴⁾. Les mêmes molécules sont à l'étude pour traiter les ulcères inflammatoires stériles.

Enfin, **le rôle des nerfs sensitifs cornéens** est à l'étude car il semble que la présence de substances pro-inflammatoires neurogéniques comme la substance P soit un facteur pérennisant le cycle inflammatoire de la surface oculaire. Le film lacrymal, véhiculant les diverses protéines, immunoglobulines, peptides antimicrobiens, enzymes ou facteurs du complément, est lui aussi un remarquable acteur dans la modulation de la réponse inflammatoire et dans la cicatrisation épithéliale.

Les états inflammatoires chroniques

Les macrophages présents à la phase aiguë deviennent de véritables cellules présentatrices d'antigènes, permettant la différenciation de lymphocytes T naïfs en lymphocytes T effecteurs, capables de sécréter des cytokines inflammatoires (de la voie Th1 ou Th2). La voie Th2 est plutôt responsable des réponses allergiques, du recrutement de polynucléaires éosinophiles et de la production d'IgE. La voie Th1 est elle plutôt dirigée vers l'activation macrophagique, la néoangiogenèse et la sécrétion de facteurs de croissance (responsable notamment de fibrose stromale).

D'ailleurs, les métalloprotéinases stromales, jouant un rôle dans la régulation de l'inflammation de la surface oculaire, participent directement dans la régulation de l'angiogenèse cornéenne. Normalement, la cornée est angiostatique alors que la conjonctive est angiogénique. Une anomalie dans le rapport entre les métalloprotéinases peut aboutir à une dégradation excessive de la matrice extracellulaire stromale et à une prolifération endothéliale néovasculaire. Les tétracyclines, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les greffes de membrane amniotique sont les trois moyens judicieux pour prévenir une baisse d'acuité visuelle liée à une revascularisation cornéenne lors des pathologies inflammatoires chroniques de la surface oculaire⁽⁵⁾. Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt des immunosuppresseurs dans certaines pathologies inflammatoires (rituximab dans les pemphigoides par exemple)⁽⁶⁾.

Le syndrome sec

Les substituts lacrymaux sont la pierre angulaire du traitement du syndrome sec oculaire. Néanmoins, l'utilisation de **molécules anti-inflammatoires** joue un grand rôle dans l'arsenal thérapeutique. Malgré les récentes avancées dans la compréhension du syndrome sec oculaire, le diagnostic repose toujours sur l'histoire de la maladie et l'examen clinique. En effet, les symptômes de brûlures, d'irritation, de grattage, de sensation de corps étranger le matin au réveil doivent faire **rechercher une blépharite**. Un lien avec une exposition à des allergènes ou à un environnement particulier doit faire suspecter une association du syndrome sec avec une conjonctivite allergique. Il convient ainsi lors de l'examen clinique de ne pas oublier **l'examen de la marge palpébrale et l'évaluation précise de la sécrétion meibomienne**. On s'attachera à rechercher des télangiectasies du bord libre palpébral, une inflammation du bord libre, un meibum visqueux et dense voire même une fibrose conjonctivale. L'examen s'attachera également à retrouver des éléments en faveur de l'allergie : hyperhémie

conjonctivale, papilles ou follicules, œdème palpébral ou chémosis.

L'arrivée d'un marqueur biologique d'une inflammation de la surface oculaire serait une grande avancée et serait très utile dans le diagnostic et le traitement du syndrome sec. Le syndrome sec et l'hyperosmolarité qui en résulte, vont entretenir un état inflammatoire majeur de la surface oculaire (production de médiateurs de l'inflammation : IL-1 α et IL-1 β , TNF α ou MMPs) elle-même associée à une diminution d'expression des mucines de surface (MUC16 et MUC5AC) et à une apoptose des cellules à mucus⁽⁷⁾. Ainsi, l'hyperosmolarité, associée au syndrome sec, pourrait être corrélée à la sévérité du syndrome sec mais la reproductibilité de la mesure et ses limites pathologiques au sein d'une population sont encore en cours d'évaluation.

Qu'elle soit primitive ou secondaire, **la réaction inflammatoire** est donc une composante essentielle des **syndromes secs**. Il est essentiel de la suspecter et de la rechercher systématiquement, même lorsque l'œil est blanc, apparemment peu inflammatoire, afin de ne plus considérer la sécheresse oculaire comme une affection accessoire, bénigne et unifactorielle. Ce traitement anti-inflammatoire (par corticoïdes topiques) doit être prescrit en cure courte de quelques jours à dose rapidement dégressive. L'instauration d'un traitement au long cours expose aux effets secondaires (cataracte et glaucome) et pose le problème de la corticodépendance. Néanmoins, la kératoconjonctivite sèche (KCS) fait véritablement partie des affections sensibles aux stéroïdes topiques en cure courte. Dans ce cadre, la ciclosporine A topique à 0,05 % est intéressante sur les syndromes secs modérés à sévères, avec une diminution de la kératite, une diminution des marqueurs de l'inflammation (inhibition de la production d'IL-2 et blocage de la prolifération de lymphocytes T) et enfin une augmentation significative du nombre de cellules à mucus⁽⁸⁾. Elle permet donc une immunosuppression locale en diminuant les coopérations cellulaires entre les cellules inflammatoires. Outre l'effet validé aux Etats-Unis dans le syndrome sec primitif, l'efficacité clinique de la ciclosporine 0,05 % a été démontrée dans de nombreuses études randomisées en double aveugle⁽⁹⁾. L'efficacité de la ciclosporine sur ces paramètres cliniques et biologiques fait d'elle une arme thérapeutique majeure dans le traitement des syndromes secs sévères corticodépendants et dans les pathologies sévères de la surface oculaire (kératoconjonctivite vernale ou atopique, pour une meilleure épargne cortisonnée^(10,11)). Enfin, il convient de prévenir le patient d'une possible sensation de brûlure à l'instillation dans 10 % des cas (plus fréquente aux dosages supérieurs de ciclosporine), d'une efficacité au delà de 1 mois de traitement et de la nécessité d'un traitement chronique de plus de 6 mois. Il est actuellement prescrit en France sous forme d'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation). Il est néanmoins assez

Sévérité du syndrome sec	Stade 1 : minime à modéré	Stade 2 : modéré à sévère	Stade 3 : sévère	Stade 4 : très sévère
Temps de rupture du film lacrymal	variable	< 10 secondes	< 5 secondes	immédiat
Atteinte cornéenne	Aucune	Kératite ponctuée superficielle (KPS) minime	KPS marquée, kératite filamenteuse	Ulcère cornéen
Options thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> -Education patient -Modification facteurs environnementaux -Agents mouillants (collyres/ gels/ pommades) -Eviter conservateurs et médicaments systémiques aggravants -Traitement allergie -Traitement de la maladie palpébrale (meibomite) 	<ul style="list-style-type: none"> -Mesures précédentes -Agents mouillants -Acide hyaluronique -Stéroïdes topiques en cure courte -Ciclosporine A topique 0,05 % -Compléments nutritionnels -Tétracyclines orales pour meibomite et rosacée - Lunettes à chambre humide 	<ul style="list-style-type: none"> -Mesures précédentes -Ciclosporine A topique 0,05% -Lunettes à chambre humide - Occlusion des points lacrymaux discutée 	<ul style="list-style-type: none"> -Mesures précédentes -Anti-inflammatoires systémiques - Chirurgie (palpébrale, tarsorrhaphie, greffe de membrane amniotique)

Tableau 1 : Options thérapeutiques du syndrome sec en fonction de sa sévérité clinique.

aisé de s'en procurer, les pharmacies hospitalières pouvant parfois en réaliser localement. Pour être parfaitement complet, il faut noter que l'administration systémique de tétracycline est largement reconnue pour son action anti-inflammatoire et bénéfique sur la rosacée

Le **Tableau 1** résume les options thérapeutiques du syndrome sec en fonction de sa sévérité : les traitements anti-inflammatoires précédemment cités sont présents et utilisés dans la plupart des stades. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Johnson AC, Heinzel FP, Diaconu E, et al. Activation of Toll-like receptor (TLR)2, TLR4, and TLR9 in the mammalian cornea induces MyD88-dependent corneal inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:589-595.
- Gabison EE, Huet E, Baudouin C, Menashi S. Direct épithélial-stromal interaction in corneal wound Healing : rôle of EMMPRIN/CD147 in MMPs induction and beyond. *Prog Retin Eye Res* 2009;28:19-33.
- Xue ML, Wakefield D, Willcox MD, et al. Regulation of MMPs and TIMPs by IL-1beta during corneal ulceration and infection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2020-2025.
- Thakur A, Barrett RP, Hobden JA, Hazlett LD. Caspase-1 inhibitor reduces the severity of *Pseudomonas aeruginosa* keratitis in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3177-3184.
- Castro MR, Lutz D, Edelman JL. Effect of COX inhibitors on VEGF-induced retinal vascular leakage and experimental corneal and choroidal neovascularization. *Exp Eye Res* 2004;79:275-285.
- Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Alexandre M, et al. Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol* 2001;147:843-849.
- Paulsen F, Jager K, Worlitzsch D, et al. Regulation of MUC16 by inflammatory mediators in ocular surface epithelial cell lines. *Ann Anat* 2008;190:59-70.
- Pflugfelder SC, De Paiva CS, Villarreal AL, Stern ME. Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor-beta2 production. *Cornea* 2008;27:64-69.
- Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 study Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:631-639.
- Doan S, Gabison E, Abitbol O, Gatineau D, Chast F, Hoang-Xuan T. Efficacy of topical 2% cyclosporine A as steroid-sparing agent in steroid-dependent vernal keratoconjunctivitis. *J Fr Ophthalmol* 2007;30:697-701.
- Nochez Y, Denoyer A, Pisella PJ. 0.05% cyclosporine A for treatment of chronic severe ocular surface disease. *Can J Ophthalmol* 2009;44:406-411.
- Huet E, Vallee B, Delbé J, et al. Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer modulates epithelial barrier function through a matrix metalloproteinase-9 mediated occludin cleavage : implications in dry eye disease. *Am J Pathol* 2001.

Stratégies thérapeutiques dans les allergies oculaires

BRUNO MORTEMOSQUE

Service d'Ophtalmologie pédiatrique, CHU-Bordeaux

résumé

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

mots-clés

Conjonctivites allergiques, kératoconjonctivites vernoales, kératoconjonctivites atopiques, bilan allergologique, traitement anti-allergiques.

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

Les moyens

■ Prévention de l'allergie

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

■ Eviction, élimination et évitement de l'allergène

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

■ Traitement médicaux

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

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

Ces dernières années sont apparues sur le marché des nouvelles molécules (kétotifen, épinastine, olopatadine) associant à leur effet AH1 (ces molécules sont d'ailleurs classées dans la famille des anti H1), d'autres effets pharmacologiques comme des propriétés AH2 (épinastine), anti-dégranulantes (kétotifen, épinastine, olopatadine) et « anti-inflammatoires » par inhibition de certaines interleukines (olopatadine). Il s'agit de molécules à effets multiples et non comme pour le glaucome d'association de familles thérapeutiques. Ces actions multiples ont été démontrées dans de nombreuses études *in vitro* pour les trois, et *in vivo* pour l'une d'entre elles (olopatadine). On note également, toujours dans la même classe, la mise à disposition de collyres non conservés (Kétotifen en flacon ABAK et Lévocabastine en unidose). Ces nouvelles galéniques ouvrent de nouvelles perspectives pour la prise en charge des conjonctivites allergiques. En effet, leur utilisation de façon prolongée voire chronique était jusqu'alors limitée en raison du conservateur et de ses effets toxiques. Cet obstacle se trouve aujourd'hui balayé. Comme cela s'est passé dans les autres spécialités, il est alors légitime de s'interroger sur la

place future des anti-dégranulants qui risquent d'être supplantés par ces anti-H1 non conservés.

Les corticostéroïdes en inhibant la voie de la phospholipase A2, diminuent la synthèse d'acide arachidonique et de ses dérivés (prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes). Ils n'ont aucun effet sur la phase aiguë (n'empêchent pas l'histamino-libération), mais essentiellement à la phase tardive en réduisant l'infiltration tissulaire leucocytaire. A concentration élevée ils modifient directement la perméabilité vasculaire et l'œdème, et inhibent la néovascularisation cornéenne. Ces propriétés en feraient le traitement de choix de toutes les conjonctivites allergiques si, malheureusement, ils n'étaient pas dépourvus d'effets secondaires potentiellement cicatrisants.

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

La ciclosporine, dont l'efficacité en collyre à 2% dans la KCV a été montrée dès 1986. Depuis, de nombreuses études ont confirmé cette efficacité, soit seule dans les formes peu sévères, soit en tant qu'épargneur de corticoïdes dans les formes corticodépendantes. Après arrêt du traitement, il existe une rémanence d'effet de 2 à 4 mois selon les études. La tolérance locale du collyre à la ciclosporine est très bonne chez l'enfant, avec parfois des picotements à l'instillation.

La ciclosporine par voie orale (3-5 mg/kg/j) est réservée aux inflammations oculaires sévères. Elle peut être utilisée lors de KCA grave. Cependant, les effets secondaires importants (insuffisance rénale, hypertension artérielle, hépatotoxicité, hypertrichose, hyperplasie gingivale et lymphome) en limitent ses indications.

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

L'immunothérapie a pour but d'induire une tolérance de l'organisme vis-à-vis d'un allergène, mais son efficacité sur les manifestations oculaires est inconstante. Elle consiste en une

administration répétée de l'allergène à dose croissante. Son administration par voie générale comporte des risques de réactions anaphylactiques qui restent rares. Cependant une exacerbation de la symptomatologie oculaire peut être observée lors de l'augmentation des concentrations devant faire moduler celle-ci.

■ Les traitements chirurgicaux

Le traitement chirurgical est avant tout celui des plaques vernoales. La plaque doit être « grattée » si l'on veut obtenir la cicatrisation de l'ulcère. En cas d'échec, une greffe de membrane amniotique dans le lit de l'ulcère peut être très efficace mais laisse souvent des cicatrices opaques. La cryothérapie conjonctivale qui fut souvent le seul moyen thérapeutique des formes sévères de vernoale est actuellement à proscrire en raison des dégâts conjonctivaux qu'elle provoque.

■ Les stratégies en fonction des formes cliniques

■ Conjonctivites allergiques IgE médiées aiguës

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

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

Le traitement de ces conjonctivites passe dans un premier temps par l'identification et l'éviction de ou des allergènes responsables. Si cela n'est pas possible, l'évitement du contact avec l'allergène sera prôné (ex : reclassement professionnel). L'adjonction de larmes artificielles ou de solution de lavage oculaire sera fortement conseillée. Ces manifestations étant liées à un mécanisme d'hypersensibilité immédiate, IgE médiées, la symptomatologie est habituellement modérée, avec un

risque de séquelles oculaires à long terme extrêmement faible. Les anti-H1 généraux ou locaux et les antidégranulants mastocytaires seront à privilégier dans la prise en charge des épisodes aigus et dans le traitement de fond de la pathologie en l'absence d'efficacité suffisante des consignes d'éviction et de lavages. Là aussi les molécules à effets multiples apparaissent comme les traitements de choix, associant efficacité, instillations limitées et meilleure observance. Leur caractère rarement isolé, souvent associé à une rhinite et/ou un asthme allergique, va conduire le plus souvent à l'utilisation des anti-H1 par voie générale. Ceci ne dispense pas de leur utilisation locale, majorant ainsi leur effet. En cas de forme plus sévère, l'instillation de corticoïdes pourra se faire. Ils devront être utilisés en cure courte et doses importantes afin de prévenir une dépendance. L'immunothérapie spécifique ne sera que rarement proposée dans les formes oculaires pures. Elle sera débutée en période de calme en cas de rhinoconjonctivite et/ou d'asthme.

■ Kératoconjonctivite vernoale

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

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

Un ulcère vernal nécessite une corticothérapie locale utilisant un corticoïde puissant de type dexaméthasone ou bétaméthasone, à forte dose (une goutte 8 à 12 fois par jour). Une couverture par un antibiotique local est souvent asso-

ciée en raison du risque de surinfection. La surveillance de la fermeture de l'ulcère doit être quasi-quotidienne, à la recherche d'une surinfection ou d'un amincissement cornéen. Les doses de corticoïdes seront diminuées progressivement dès la cicatrisation de l'ulcère. Les traitements locaux à visée cicatrisante n'ont que peu d'intérêt, car l'ulcère est plus d'origine inflammatoire que mécanique.

Une plaque vernale nécessite un grattage chirurgical, sous anesthésie générale si l'enfant n'est pas coopérant, ou parfois à la lampe à fente sous anesthésie topique chez les plus grands. Ensuite, le traitement instauré est celui de l'ulcère vernal. Une membrane amniotique peut être utilisée dans les cas rebelles. Dans les formes sévères corticodépendantes avec complication cornéenne, plusieurs traitements épargneurs de corticoïdes sont proposés, seuls ou en association. La ciclosporine en collyre, à concentration de 0,5% à 2% est certainement la meilleure indication aujourd'hui. Elle ne s'envisage que pendant les périodes inflammatoires et représente un agent épargneur de corticoïdes. En cas d'asthme associé, les anti-leukotriènes oraux comme le montelukast (Singulair®) peuvent être efficaces. L'aspirine orale semble efficace, mais les doses nécessaires sont très élevées (25-50 mg/kg/j), ce qui limite la durée d'utilisation du traitement. Il faut également éliminer une allergie médicamenteuse possible sur un terrain atopique. La cryothérapie des papilles géantes, la résection des papilles et l'utilisation de la mitomycine doivent être réservées aux cas les plus rebelles et limités en nombre de réalisations sous peine d'altérer de façon irréversible la surface oculaire du patient (risque de syndrome sec secondaire invalidant). Les corticoïdes par voie orale peuvent être nécessaires dans les très rares formes rebelles à tout autre traitement avec menace visuelle. La durée du traitement devra être la plus courte possible en raison des risques de corticodépendance et de complications iatrogènes systémiques chez l'enfant. Les immunosuppresseurs par voie systémique ne sont pas indiqués dans la KCV.

■ Kératoconjonctivite atopique

Forme sévère de manifestation allergique oculaire, elle est souvent associée à des manifestations systémiques nécessitant une prise en charge. L'éviction des allergènes et des substances toxiques et/ou irritantes est capitale. Lors d'éviction impossible les anti-dégranulants mastocytaires associés aux anti-H1 oraux sont proposés comme traitement de fond. Les blépharites souvent associées doivent être prise en charge, le tacrolimus y trouve une place particulière en application locale. Le recours aux lavages des culs-de-sac conjonctivaux et l'apport de substituts lacrymaux, apportent souvent un traitement adjuvant fort utile. En période inflammatoire, les corticoïdes sont souvent nécessaires comme pour les KCV.

Ils doivent être utilisés en cure courte. En cas de corticodépendance, la ciclosporine collyre peut être administrée. Malheureusement, le traitement local est souvent insuffisant. Le traitement général consiste à des Anti-H1 généraux. La ciclosporine A per os a tout son intérêt dans les formes sévères. Les complications seront à prendre en charge comme les perforations cornéennes et les kératocônes (qui nécessitent la réalisation de kératoplasties transfixiantes ou lamellaires) ou les cicatrices palpébro-conjonctivales (chirurgie des symblépharons).

■ Conjonctivites gigantométopapillaires

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

Conclusion

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

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

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

Les infections sous lentilles de contact : quoi de neuf en 2011 ?

ARNAUD SAUER, JONATHAN LETSCH, TRISTAN BOURCIER

Ophtalmologie – Hôpitaux Universitaires de Strasbourg,
Nouvel Hôpital Civil, BP 426, 67091 Strasbourg Cedex, France.

résumé

Les kératites infectieuses constituent une préoccupation majeure de santé pour les millions de porteurs de lentilles de contact, ainsi que pour leurs ophtalmologistes. Certains facteurs de risque infectieux sont bien connus (défaut d'hygiène, port permanent des lentilles...), d'autres sont seulement évoqués voire méconnus et gagneraient ainsi à être démontrés. Nous avons ainsi développé un questionnaire standardisé afin de préciser ces facteurs de risque.

Points Forts

- Les abcès de cornée sont une complication rare mais redoutable du port de lentilles de contact.
- Les bases d'hygiène concernant le maniement et l'entretien des lentilles de contact doivent sans cesse être répétées aux patients.
- Les lentilles cosmétiques constituent un facteur de risque très important d'abcès sous lentilles de contact.

Introduction

Les kératites infectieuses constituent une préoccupation majeure de santé pour les millions de porteurs de lentilles de contact, ainsi que pour leurs ophtalmologistes. De nombreux facteurs de risque de kératite infectieuse ont été décrits lors d'études précédentes comme le port de lentilles souples comparé aux lentilles rigides perméables au gaz ; les kératites infectieuses ont une incidence de 1.1 : 10000 pour les lentilles rigides, 2 : 10000 pour les lentilles souples à renouvellement journalier et 3.5 : 10000 pour les lentilles souples vendues avec un délai de renouvellement de 1 à 4 semaines. Le port permanent a aussi été identifié comme un facteur de risque de kératite infectieuse. Bien évidemment, le non-respect des mesures d'hygiène et d'entretien des lentilles de contact constitue un élément majeur de leur contamination. De plus, le développement des lentilles en silicone hydrogel semble avoir permis une diminution du risque infectieux. Parallèlement à ces études épidémiologiques menées essentiellement en Grande-Bretagne ou en Australie, de nombreux cas reportés de kératite infectieuse sous lentilles de contact mettent en lumière divers facteurs de risque potentiels comme le port de lentilles cosmétiques ou des erreurs grossières dans le maniement et l'entretien des lentilles... Cependant, la puissance de ces « cas reportés » est faible.

Devant les nombreuses sources d'infection (prouvées, supposées ou méconnues) qui s'imposent aux porteurs de lentilles de contact, une étude visant à leur identification semble indispensable. Nous avons ainsi développé un questionnaire standardisé anonyme, remis à des patients présentant un abcès sous lentilles et à des témoins sains, afin de mettre en évidence les principaux facteurs de risque de kératite infectieuse sous lentilles de contact. Nous présentons dans cet article les principaux résultats de l'étude.

mots-clés

Kératites infectieuses
Port de lentilles

Les principaux résultats

Au 1^{er} mai 2011, 357 cas (kératites infectieuses survenues sous lentilles de contact) et 410 témoins (porteurs sains de lentilles de contact) ont participé à cette étude. Les données démographiques des cas et des témoins sont résumées dans le **tableau 1**. Les indications de lentilles de contact sont présentées dans le **tableau 2**. Le port de lentilles de contact cosmétiques apparaît donc comme un facteur de risque majeur d'abcès de cornée sous lentilles de contact (**Tableau 2**). Concernant le matériau et le rythme de renouvellement des lentilles de contact, un sur-risque d'abcès de cornée est observé lors du port de lentilles souples à renouvellement journalier ou bimensuel comparé aux lentilles souples à renouvellement mensuel et surtout aux lentilles rigides (**Tableau 3**). L'adaptation de lentilles de contact par un non-ophtalmologiste, de même qu'un défaut d'information et d'éducation du patient au bon maniement des lentilles de contact entraînent aussi une augmentation significative du risque de

kératite infectieuse (**Tableau 4**). Les bases d'hygiène doivent toujours être rappelées aux patients comme en témoigne les effets délétères de l'absence de lavage des mains ou la négligence du massage-rinçage des lentilles (**Tableau 5**).

	Porteur sain	Kératite infectieuse
Nombre de patients	410	357
Age (années)	31,0	29,9
Sexe (% femmes)	77%	73%
Age 1 ^{ères} lentilles	19,5	20,9
Nombres d'années de port	11,6	9,0

Tableau 1 : Données démographiques des cas (abcès cornéen sous lentilles de contact) et des témoins (porteurs sains de lentilles de contact).

	Porteur sain	Kératite infectieuse	OR	p
Lentilles rigides	12%	4%	0,3 [0,2 – 0,6]	< 0,0001
Lentilles souples	88%	16%	3,3 [1,8 – 6,1]	< 0,0001
Lentilles souples				
Renouvellement traditionnel	12%	3%	0,2 [0,1 – 0,4]	< 0,0001
Renouvellement fréquent	88%	97%	4,3 [2,2 – 8,3]	< 0,0001
Lentilles à renouvellement fréquent				
Journalières	6%	11%	2 [1,2 – 3,3]	0,01
Bimensuelles	10%	19%	2,1 [1,4 – 3,2]	0,0004
Mensuelles	72%	67%	0,8 [0,6 – 1,1]	0,13 (ns)

Tableau 3 : Type d'adaptation et rythme de renouvellement des lentilles de contact chez le porteur sain et chez le porteur présentant une kératite infectieuse. Risque relatif calculé et seuil de significativité (ns = non significatif). En vert : facteur protecteur ; en rouge : facteur favorisant.

	Porteur sain	Kératite infectieuse	OR	p
Indication cosmétique	2%	12%	6,88 [3,19 – 14,85]	< 0,0001
Pathologie cornéenne	2%	1%	0,57 [0,17 – 1,91]	0,39 (ns)
Indication réfractive	96%	87%	0,14 [0,07 – 0,31]	< 0,0001
Myopie	65%	69%	1,21 [0,88 – 1,66]	0,26 (ns)
Durée moyenne de port (h)		13,3		
Nombre moyen de jours de port / semaine		6,5		
Hypermétropie	6%	2%	0,30 [0,12 – 0,75]	0,0078
Durée moyenne de port (h)		10,4		
Nombre moyen de jours de port / semaine		5,7		
Astigmatisme	24%	19%	0,74 [0,51 – 1,09]	0,12 (ns)
Durée moyenne de port (h)		12,5		
Nombre moyen de jours de port / semaine		5,9		
Presbytie	5%	10%	2,07 [1,15 – 3,71]	0,0184
Durée moyenne de port (h)		12,6		
Nombre moyen de jours de port / semaine		6,5		

Tableau 2 : Indication du port de lentilles de contact chez le porteur sain et chez le porteur présentant une kératite infectieuse. Risque relatif calculé et seuil de significativité (ns = non significatif). En vert : facteur protecteur ; en rouge : facteur favorisant.

	Porteur sain	Kératite infectieuse	OR	p
Adaptation par ophtalmo	93,7%	63,5%	0,11 [0,07 – 0,17]	<0,0001
Adaptation par non-ophtalmo	6%	32,5%	9,14 [5,78 – 14,46]	<0,0001
Internet, autres	0,3%	4%	16,69 [2,18 – 127,7]	0,0002
Absence d'informations	12%	37%	4,27 [2,97 – 6,16]	<0,0001

Tableau 4 : Modalités d'adaptation des lentilles de contact chez le porteur sain et chez le porteur présentant une kératite infectieuse. Risque relatif calculé et seuil de significativité. En vert : facteur protecteur ; en rouge : facteur favorisant.

	Porteur sain	Kératite infectieuse	OR	p
Absence de lavage des mains	26,1%	34,7%	1,51 [1,11 – 2,06]	0,0115
Utilisation de salive	3,4%	2,5%	0,73 [0,31 – 1,71]	0,53 (ns)
Utilisation d'eau du robinet	29,6%	41,1%	1,67 [1,24 – 2,26]	0,0008

Tableau 5 : Défauts d'hygiène chez le porteur sain et chez le porteur présentant une kératite infectieuse. Risque relatif calculé et seuil de significativité (ns = non significatif).

Discussion

L'analyse des données démographiques nous permet de décrire le « profil-type » des porteurs de lentilles de contact français : il s'agit d'une femme (environ trois quart des patients), jeune (environ 30 ans), ayant une première adaptation de lentilles vers l'âge de 20 ans. Il est à noter que, comme dans les autres études épidémiologiques, l'épisode infectieux est généralement survenu après une longue période de port des lentilles (environ 9 ans). Ainsi, on peut supposer un petit relâchement des habitudes dans le maniement et l'hygiène des lentilles après plusieurs années de port sans complication. L'information et la prévention du risque infectieux doivent donc être régulièrement répétées, notamment à l'occasion d'un épisode infectieux bénin. **Les résultats de notre étude montrent aussi que le respect des règles de base en termes d'hygiène, comme le lavage des mains, permet de diminuer le risque d'abcès sous lentilles de contact.** Ce questionnaire trouve aussi un grand intérêt individuel. En effet, son analyse rapide lors de la consultation ou l'hospitalisation du patient permet de mettre en évidence les erreurs manifestes dans le maniement ou l'entretien des lentilles de contact, telle que l'utilisation d'eau du robinet, et d'y remédier par un temps pédagogique. Un élément marquant de notre étude est la **très forte incidence des abcès sous lentilles cosmétiques** (planes colorées) entraînant un risque relatif d'infection de 6,88. Il s'agit en général d'une population très jeune et mal informée commettant des erreurs manifestes dans le maniement et l'entretien des lentilles. Cependant, la responsabilité des patients est discutable dans la mesure où les lentilles cosmétiques sont très facilement accessibles en France (internet, supermarché) car non reconnues comme des dispositifs médicaux. **Par ailleurs, le risque d'abcès sous lentilles de contact diminue très largement lorsque l'adaptation et le suivi régulier sont assurés par les ophtalmologistes**, probablement plus au fait des complications liées au port des lentilles, renforçant encore une fois la nécessité de l'encadrement de la prescription des lentilles de contact.

L'adaptation par des lentilles de contact souples en « silico-hydrogel » ne semble pas permettre une diminution du risque infectieux, en comparaison aux lentilles souples « hydrogels », pourtant supposées réduire ce risque par un meilleur respect de la surface et de la physiologie cornéennes (meilleure transmissibilité à l'oxygène).

Les lentilles bénéficiant de la plus grande sécurité de port en matière de kératites infectieuses sont les lentilles rigides perméables au gaz (LRPG). La clairance lacrymale par un renouvellement lacrymal permanent sous LRPG est en effet un gage de respect de la physiologie cornéenne. Celles-ci apportent par ailleurs au porteur des performances optiques inégalables, tout particulièrement pour les fortes amétropies ou les astigmatismes réguliers ou irréguliers. Le ménisque de larmes, comblant l'espace entre la face postérieure de la LRPG

et la face antérieure de la cornée, a en effet un impact réfractif très important.

Le port de lentilles de contact souples en renouvellement bimensuel constitue un facteur de risque dans la survenue d'abcès de cornée sous lentilles, comme les lentilles journalières. Une analyse supplémentaire semble nécessaire afin d'évaluer si l'augmentation de ce risque est lié à une mauvaise utilisation des lentilles de contact (dépassement de la durée de port, non-respect des règles d'hygiène de base, pratique du « *rub and rinse* », correspondant au massage doux des lentilles et à leur rinçage par la solution d'entretien) ou aux lentilles elles-mêmes. Ces règles sont effectivement oubliées par nombre de porteurs et doivent être régulièrement rappelées lors de chaque consultation.

Conclusion

Les abcès de cornée liés au port de lentilles de contact représentent l'étiologie la plus fréquente des infections cornéennes dans les pays développés. Le questionnaire standardisé présenté en annexe constitue une base intéressante pour dépister les erreurs manifestes des patients en consultation de contactologie. Ce questionnaire semble être un outil épidémiologique performant dans l'étude des facteurs de risque infectieux des porteurs de lentilles de contact. ■

Remerciements

A tous les participants du French Study Group of Contact Lenses-related Microbial Keratitis: Julien BEY-NAT, Alain BRON et Catherine CREUZOT-GARCHER (Dijon), Mélanie BRISARD et Bertrand VABRES (Nantes), Aurélie COMBEY de LAMBERT et Christophe CHIQUET (Grenoble), Bernard DELBOSC (Besançon), Joseph COLIN et Florence MALET (Bordeaux), Laurent KODJIKIAN et Carole BURILLON (Lyon), Louis HOFFART (Marseille), Marc LABETOUILLE et Gaël GENDRON, (Paris Kremlin Bicêtre), Jean-Paul BERROD (Nancy), Pierre-Yves ROBERT (Limoges), Harold MERLE et Angélique DONNIO (Fort-de-France), Guilhem CARTRY (Perpignan), Florence ABRY (Epinal - Vosges), Julie BLAVIN, Tristan BOURCIER, Jonathan LETSCH, Roland PAGOT, Arnaud SAUER et Claude SPEEG-SCHATZ (Strasbourg).

Conflits d'intérêts :

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt ou aucun intéressement financier en rapport avec l'étude.

RÉFÉRENCES

- Sauer A, Bourcier T; the French Study Group for Contact Lenses Related Microbial Keratitis. Microbial keratitis as a foreseeable complication of cosmetic contact lenses: a prospective study. *Acta Ophthalmol* 2011; 89: e439-e442.
- Sauer A, Abry F, Berrod JP, Bron A, Burillon C, Chiquet C, Colin J, Creuzot-Garcher C, Delbosc B, Hoffart L, Kodjikian L, Labetoulle M, Malet F, Merle H, Robert PY, Vabres B, Beynat J, Brisard M, Combey de Lambert A, Donnio A, Gendron G, Pagot R, Saleh M, Gaucher D, Speeg-Schatz C, Bourcier T. Study and prevention of contact lens-related microbial keratitis with a standardized questionnaire. *J Fr Ophthalmol* 2010; 33: 701-9.
- Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 834-8.
- Bourcier T. Infections cornéennes. Diagnostic et traitement. Editions Elsevier, Paris, 2004.
- Bourcier T, Bodaghi B, Bron A. Les infections oculaires. Rapport annuel des sociétés d'ophtalmologie de France. Edition Ciel, Marseille, 2010.
- Dart JK, Radford CF, Minassian D, Verma S, Stapleton F. Risk factors for microbial keratitis with contemporary contact lenses: a case-control study. *Ophthalmology* 2008; 115: 1647-54.

Avancées dans le traitement des cas difficiles de pathologies de la surface oculaire (hors chirurgie)

SERGE DOAN

Praticien Hospitalier, Hôpital Bichat et Fondation A de Rothschild.

résumé

Les pathologies de la surface oculaire répondent le plus souvent bien à un traitement conventionnel topique comme par exemple des larmes artificielles dans le syndrome sec, les soins des paupières dans la blépharite, ou les corticoïdes locaux dans l'inflammation aiguë. Les cas les plus sévères nécessitent cependant l'utilisation de traitements plus complexes, que nous allons aborder dans cet article.

mots-clés

Surface oculaire
Larmes artificielles
Couche lipidique

Les larmes artificielles et autres collyres lubrifiants

Les larmes artificielles et les collyres lubrifiants sont nombreux, avec des propriétés physico-chimiques variées. Il reste cependant difficile de recréer un film lacrymal sain, avec ses 3 couches mucinique, aqueuse et lipidique. **La substitution de la couche lipidique** est particulièrement difficile du fait de la complexité de cette structure. Plusieurs produits commercialisés (Aquarest®, Cationorm®, Lipimix®, Liposic®, Vyseo®) ou à l'étude tentent d'améliorer la stabilité lacrymale en jouant sur la couche lipidique.

Parmi les traitements non commercialisés encore en France, une nouvelle classe de collyres dits « **osmoprotecteurs** » semble également intéressante (Optive®, Tréhalose, L Carnitine, ...). Il s'agit de traitements visant à protéger les cellules épithéliales du stress osmotique lié à l'hyperosmolarité lacrymale caractérisant toute sécheresse oculaire.

De nouveaux agents topiques dits **sécrétagogues** comme le diquafosol (non commercialisé en Europe) visent à induire une sécrétion lacrymale, mais également une synthèse de meibum par les glandes de meibomius et de mucus par les cellules caliciformes conjonctivales. L'efficacité clinique semble cependant assez limitée pour le moment. La ciclosporine en collyre aurait peut-être également un effet sécrétagogue en améliorant le test de Schirmer.

On sait que la fonction et la trophicité des glandes lacrymales et des glandes de meibomius sont directement liées aux androgènes, comme en témoigne la sécheresse post ménopausique. Plusieurs **collyres aux androgènes** (testostérone ou aux estrogènes) ont fait l'objet d'essais cliniques pour la sécheresse et les blépharites, mais pas de commercialisation pour le moment.

Les blépharites et dysfonctionnements meibomiens nécessitent des soins d'hygiène des paupières souvent contraignants qui peuvent être facilités par l'utilisation de lunettes chauffantes (Blephasteam®), dont l'effet est parfois très intéressant même s'il semble varier selon les patients. La compliance est en pratique bien meilleure (en particulier chez l'enfant).

Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires topiques sont avant tout représentés par les corticoïdes dont on connaît les effets délétères. Plusieurs formes locales de **corticoïdes « soft »**, ayant moins d'effets secondaires oculaires, sont à l'étude.

En cas de corticodépendance, la **ciclosporine en collyre** est aujourd'hui très utile. Dans les sécheresses rebelles, c'est la ciclosporine en collyre à 0,05% qui est utilisée. La ciclosporine commerciale (Restasis®, disponible dans le syndrome de Gougerot via une autorisation transitoire d'utilisation) ou en préparation magistrale dans certaines pharmacies hospitalières, a souvent un effet notable dans les sécheresses modérées à sévères. L'effet peut être retardé (jusqu'à 6 mois). Le problème majeur reste la tolérance qui est souvent médiocre, chez ces patients qui ne tolèrent d'ailleurs pas grand-chose...

La ciclosporine locale à doses plus concentrées (0,5-2%) est également très utile dans de nombreuses pathologies inflammatoires de la surface oculaire lorsqu'il existe une corticodépendance : kératoconjonctivite vernale ou atopique, rosacée inflammatoire avec infiltrats catarrhaux ou kératoconjonctivite phlycténulaire, infiltrats cornéens post kératite à adénovirus, kératite herpétique récidivante, kératite de Thygeson, kératoconjonctivite limbique supérieure de Thygeson, sclérites/épiscélrites, ulcère de (pseudo)Mooren....

Certains **antibiotiques** (locaux ou généraux) peuvent également avoir une activité anti-inflammatoire intéressante, comme les cyclines ou l'azithromycine. On les utilise surtout dans les blépharites, et éventuellement dans les sécheresses d'autre origine. Pour avoir un effet anti-inflammatoire, les doses orales de cyclines nécessaires sont plus faibles que pour un effet antibiotique (par exemple 50 mg /j pour la doxycycline). L'azithromycine en collyre (Azyter®) semble être un traitement intéressant des blépharites et est actuellement étudiée dans cette indication. Sa demi-vie longue permet des schémas discontinus et simplifiés (par exemple 3 jours tous les 10-15 jours, ou 6 jours par mois). La tolérance peut cependant être médiocre dans notre expérience. Dans la rosacée de l'enfant, ce traitement a cependant une efficacité remarquable s'il est prescrit suffisamment longtemps (4-6 mois en cures discontinues).

Les biothérapies (anticorps monoclonaux anti-TNF, anti-CD20, ...) révolutionnent la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques réfractaires comme la polyarthrite rhumatoïde. Sur le plan oculaire, une sclérite ou un ulcère de Mooren peuvent nécessiter un traitement systémique par anti-TNF, ou encore par anti-CD20 (rituximab, un anti-lymphocytes B) dont la rapidité d'action est remarquable, même si les effets secondaires (en particulier infectieux) sont parfois difficiles à gérer. Ces mêmes traitements ont également été utilisés avec succès en cas de pemphigoïde cicatricielle sévère.

Les collyres trophiques

Les agents trophiques comme la pommade à la vitamine A, mais surtout **le collyre au sérum autologue**, peuvent avoir un effet spectaculaire en cas d'épithéliopathie chronique ou de trouble de la cicatrisation cornéenne. Son efficacité est vraisemblablement liée à la multitude de facteurs de croissance (Vit A, EGF, NGF, TGF) et anti-inflammatoires (TIMP, IL1r, TNFsr) présents dans ce collyre. Il est bien toléré, mais sa préparation nécessite de nombreux déplacements du patient au CHNO des Quinze-Vingts, seul endroit où il est actuellement disponible en France à notre connaissance. Si le risque infectieux est classique, peu de cas ont été observés.

Les verres scléaux

Ces lentilles de grande taille sont un concept ancien mais reviennent à la mode grâce aux nouveaux matériaux perméables à l'oxygène. Il révolutionnent aujourd'hui la prise en charge de ces pathologies cornéennes où l'épithélium est défaillant et où il existe un facteur mécanique irritatif. C'est en particulier le cas des syndromes de Stevens-Johnson/Lyell et des pemphigoïdes cicatricielles, mais également de toutes les kératopathies chroniques symptomatiques. Ils permettent de diminuer les symptômes, et également d'améliorer l'acuité visuelle. De grand diamètre, ils prennent appui sur la conjonctive bulbaire à distance du limbe et passent en pont sur la cornée, maintenant un film aqueux pré-cornéen. Leur disponibilité est cependant limitée par leur caractère artisanal (fabrication sur mesure pour les lentilles Spot®) et le peu de centres les utilisant. La manipulation de tels verres est également parfois un facteur d'échec. Le risque infectieux est difficile à évaluer vu le faible nombre de cas, mais serait peut être inférieur aux lentilles classiques.

Les antitumoraux

La mitomycine C en collyre est particulièrement efficace dans les carcinomes limbiques, que ce soit après chirurgie d'exérèse pour diminuer le risque de récurrence, ou seule en première intention. La tolérance peut être médiocre surtout pour les traitements prolongés.

Les interférons $\alpha 2$ sont des immunomodulateurs qui augmentent l'activité des cellules immunitaires en particulier mononucléées. Dans **les carcinomes in situ**, le collyre à l'interféron $\alpha 2a$ a montré son efficacité, alors que **les papillomes** conjonctivaux nécessitent un traitement par interféron $\alpha 2b$ topique. ■

Conflits d'intérêts :

L'auteur est consultant pour les laboratoires Alcon, Bausch&Lomb, Thèa.

Auto-évaluation

QUOI DE NEUF À LA SURFACE OCULAIRE ?

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

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

Oui ☐ ou Non ☐

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

Oui ☐ ou Non ☐

3 Un homme de 52 ans présentant un syndrome sec oculaire associé à une rosacée oculaire peut bénéficier d'un traitement oral par Doxycycline.

Vrai ☐ ou Faux ☐

4 Une conjonctivite allergique, une kératoconjonctivite limbique supérieure, une blépharite, une inflammation de surface due à l'utilisation de conservateurs sont les quatre pathologies à rechercher en présence d'un syndrome sec pouvant aggraver les symptômes.

Vrai ☐ ou Faux ☐

Réponses :

1 : Non, l'utilisation des corticoïdes dans ces circonstances devra être se faire en utilisant de forte dose sur des périodes courtes (2 semaines au maximum) et sous surveillance ophtalmologique.
2 : Non, bien au contraire, il a été démontré que les AH1 locaux associés aux AH1 généraux améliorent la qualité de vie des patients des patients souffrant de rhinocconjunctivites IgE médées
3 : Vrai. Un traitement oral par Doxycycline 100 mg par jour pendant 1 mois peut être prescrit pour traiter les rosacées oculaires et les dysfonctionnements méibomiens persistants après mesure d'hygiène palpébrale. A noter que le traitement est contre-indiqué chez la femme enceinte et chez l'enfant de moins de 8 ans.
4 : Vrai.

Glaucome congénital

ARNAUD SAUER ET CLAUDE SPEEG-SCHATZ

Service d'Ophtalmologie. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg, France.

Points forts

- La classique triade « Larmoiement-Blepharospasme-Photophobie », certes non spécifique, est cependant suggestive du diagnostic et peut être présente avant l'apparition d'un œdème de cornée.
- Un ratio Cup/Disc supérieur à 0.3 avant 1 an et supérieur à 0.5 chez l'enfant plus grand ou une asymétrie du ratio C/D évoquent très fortement un glaucome congénital.
- Le traitement du glaucome congénital est essentiellement chirurgical.

Introduction

Le glaucome congénital est une affection rare et potentiellement cécitante. Il est lié à de nombreuses causes dont la principale est l'élévation de la pression intraoculaire (PIO), dont les manifestations cliniques sont variables.



Figure 1 : Signes cliniques évocateurs d'un glaucome congénital : larmoiement et buphthalmie.

Le contrôle de la pression intraoculaire, obtenu chirurgicalement et souvent entretenu médicalement, est le principal challenge thérapeutique offert au clinicien. Cependant, la correction d'une amétropie sous-jacente, la rééducation de l'amblyopie et le développement harmonieux de la relation parents-enfant sont des éléments indissociables de la prise en charge.

Classification, épidémiologie et génétique

On désigne sous le nom de glaucome congénital les hypertonies oculaires présentes à la naissance. Par extension, les hypertonies apparaissant plus tardivement dans l'enfance, comprenant les glaucomes infantiles et les glaucomes juvéniles sont souvent rattachés. Le glaucome congénital peut être primitif, lié à une anomalie isolée du développement de l'angle.

Le glaucome congénital primitif, touche plus souvent les garçons (ratio 2 à 2.5:1), de manière bilatérale dans 70 à 80% des cas et les signes cliniques existent dès la naissance ou sont diagnostiqués au cours de la première année de vie. L'incidence est extrêmement variable de 1 naissance sur 10.000 à 20.000 en France ou aux Etats-Unis, à 1/5000 dans les Pays du Maghreb, voire à 1/1000 dans certaines populations tziganes sédentarisées en Slovaquie.

Le glaucome congénital est habituellement primitif. Cependant, une histoire familiale est reportée dans 10 à 40% des cas selon les séries. Dans ces cas familiaux, des mutations sur le gène CYP1B1 codant pour une enzyme (Cytochrome P4501B1) intervenant dans le développement de l'œil situé sur le locus CGL3A sont retrouvées dans 85 à 90% des cas. Une consultation chez un généticien peut ainsi s'avérer informative. Au niveau histopathologique, le glaucome congénital se caractérise par un angle immature avec un arrêt du développement précoce des tissus dérivés de la crête neurale crâniale au cours du troisième trimestre de la grossesse. Le glaucome congénital est responsable de 5 à 15% des cécités de l'enfant selon les séries.

Le glaucome congénital peut aussi être secondaire à une dysgénésie oculaire ou à une maladie systémique (Tableau 1).

Symptomatologie et signes à l'examen clinique

Les circonstances du diagnostic sont de trois types : manifestations cliniques d'une hypertonie oculaire (buphthalmie, « regard trouble », larmoiement...), dépistage systématique dans le cadre d'une anomalie prédisposante (aphakie par exemple) et dépistage dans le cadre d'une histoire de glaucome congénital

Classification des glaucomes congénitaux secondaires

Dysgénésie du segment antérieur	Dysgénésies iriennes: Hypoplasie de l'iris ou aniridie, ectropion uvéal
	Dysgénésies cornéennes Périphériques (Axenfeld), périphériques et paracentrales (Rieger), centrales (Peter), liées à la taille (mégaloconée et microconée)
Autres maladies oculaires et anomalies acquises chirurgicalement ou après traumatisme	Aphakie, ectopie cristallinienne, microsphérphakie Persistance du vitré primitif Rétinopathie du prématuré Post-traumatiques (recul de l'angle, hyphema)
Phacomatoses	Syndrome de Sturge Weber (<i>Facial nevus flammeus</i> ou Klippel Trenaunay), Neurofibromatose (Von Recklinghausen), Naevus d'Ota, Syndrome de Von Hippel Lindau
Maladies infectieuses et inflammatoires	Syphilis congénitale, Infections virales (CMV, HSV, Rubéole), Arthrite juvénile
Tumeurs oculaires	Bénignes: kystes iriens, xanthogranulome juvénile Malignes: rétinoblastome, leucémie
Maladies métaboliques	Syndrome oculo-cérébro-rénal (Lowe) Homocystinurie, Mucopolysaccharidoses, cystinose
Chromosomiques	Trisomie 21, Trisomie 13-15 (Patau), Turner (XO), syndrome de Prader Willi
Connectivites	Marfan, Weil-Marchesiani, Homocystinurie, Ehler-Danlos, Osteogénèse imparfaite
Autres maladies congénitales	Rubinstein-Taybi, Pierre Robin, <i>Cutis marmorata telangiectasia congenita</i>

Tableau 1 : Principales étiologies des glaucomes congénitaux secondaires.

familial. Les manifestations cliniques sont bien évidemment dépendantes du niveau d'élévation de la PIO et du délai de consultation.

La classique triade « Larmoiement-Blépharospasme-Photophobie » doit toujours être recherchée. Ces signes, certes non spécifiques, sont cependant suggestifs du diagnostic et peuvent être présents avant l'apparition d'un œdème de cornée (signe physique le plus souvent présent au moment du diagnostic) ou d'opacités cornéennes.

De manière plus anecdotique, dans les formes de diagnostic tardif, une myopie progressive ou un strabisme ou des difficultés scolaires sont souvent notés. Ils doivent inciter à un examen complet du nouveau-né ou du nourrisson sous anesthésie générale le plus souvent. L'examen permettra de mesurer les diamètres cornéens à la recherche d'une mégaloconée ou d'une buphtalmie (diamètre cornéen normalement inférieur à 10.5 mm à la naissance et 12 mm à un an, jamais retrouvées dans les formes tardives car les cornées ne sont plus distensibles après 3 ans), de rechercher des stries de Haab (stries

cornéennes concentriques horizontales présentes en général lorsque la pathologie débute avant 18 mois) et un œdème cornéen. L'examen devra être complété par une mesure de la PIO en s'affranchissant des pièges liés à l'anesthésie générale et à l'épaisseur cornéenne centrale. En effet, les gaz

halogénés abaissent artificiellement la PIO de 10 à 30% selon la profondeur de l'anesthésie tandis que la kétamine la majore de 15 à 25%. De même, une épaisseur centrale cornéenne augmentée pourrait faire surestimer la PIO. Les valeurs normales de la PIO sont inférieures à 10 mmHg de la naissance et 12 mmHg à 12 mois. La gonioscopie retrouve un angle immature. L'examen de la papille à la recherche d'une excavation optique réversible est l'examen le plus sensible à la fois pour le diagnostic et le suivi de la pathologie glaucomateuse de l'enfant. Un ratio Cup/Disc supérieur à 0.3 avant 1 an et supérieur à 0.5 chez l'enfant plus grand ou une asymétrie du ratio C/D évoquent très fortement un glaucome congénital. De plus, la variation de la mesure du ratio C/D est un excellent indicateur du contrôle de la maladie glaucomateuse chez l'enfant. Un OCT papillaire peut permettre de chiffrer la perte de fibre du nerf optique. L'examen clinique sera complété par une mesure de la longueur axiale en échographie qui diminuera sensiblement en cas de traitement chirurgical efficace.

Principaux diagnostics différentiels		Signes cliniques discriminants
Augmentation du diamètre cornéen	Mégaloconée Mégaloptyalmie	Touche les garçons (90%) Symétrique et non progressif PIO et papilles normales Stries de Haab absentes
	Myopie congénitale	Choroïdose et conus myopique PIO normale
Opacités cornéennes	Scéléroconée	Opacités périphériques Association possible à un glaucome par goniodysgénésie
	Dystrophies cornéennes congénitales	PIO et diamètre cornéens normaux Histoire familiale positive fréquente dans les dystrophies cornéennes
	Traumatismes obstétricaux (Forceps)	Pathologie souvent unilatérale Stries centrales, d'orientation verticale sans augmentation du diamètre cornéen
Epiphora, Photophobie et « œil rouge »	Imperforation des voies lacrymales	Pas de photophobie, ni de blépharospasme Larmoiement sale par poussée
	Conjonctivite	Pathologie aiguë Larmoiement sale
Anomalie de la papille	Excavation physiologique	Pas d'élargissement des diamètres cornéens PIO normale Reproductibilité familiale

Tableau 2 : Diagnostic différentiel du glaucome congénital.

Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels et leurs caractéristiques cliniques sont listés dans le **tableau 2**. En cas de doute diagnostique, un examen sous anesthésie générale est toujours indiqué afin de mesurer le diamètre cornéen et la PIO, de rechercher des stries de Haab, de réaliser une gonioscopie et un examen de la papille.

Prise en charge du glaucome congénital

La prise en charge d'un glaucome congénital primitif est en règle générale d'emblée chirurgicale. Les traitements médicaux sont prescrits dans l'attente de la chirurgie ou en cas de cible pressionnelle non atteinte par la chirurgie.

Traitement chirurgical

Le traitement du glaucome congénital est principalement chirurgical. Une revue de la littérature permet de trouver de nombreuses méthodes chirurgicales avec leurs défenseurs et leurs détracteurs. La procédure de choix est souvent fonction de la sévérité du glaucome, de l'expérience du chirurgien et du nombre d'interventions préalables. Les avan-

tages et inconvénients des principales techniques chirurgicales sont colligés dans le **tableau 3**.

En cas de cornée claire, la goniotomie est une technique relativement efficace avec un taux de succès (Critère principal des études : PIO inférieure à 18-20 mmHg sans médication adjuvante) à 5 ans de 70 à 90% selon les séries, mais nécessitant une longue courbe d'apprentissage et une cornée claire laissant un doute sur le diagnostic de glaucome congénital. La trabéculotomie est plus aisée à réaliser et présente des résultats supérieurs à la goniotomie (90% de succès à 10 ans dans certaines séries). Pour de nombreux auteurs anglo-saxons, la trabéculotomie présente des résultats plus probants lorsqu'elle est associée d'emblée à une trabéculéctomie. Pour la trabéculotomie, comme pour la goniotomie, le pronostic est favorable en cas de diagnostic du glaucome entre 3 mois et 1 an, de diamètre cornéen inférieur à 14 mm et face à une forme primitive non familiale de la maladie.

La chirurgie filtrante par trabéculéctomie est classiquement indiquée en cas de forme sévère (diagnostic à la naissance ou très tardif après 1 an, excavation sévère, œdème de cornée), de glaucome secondaire ou d'échec d'une chirurgie de l'angle. Le taux de succès est extrêmement variable selon les séries : moyen en cas de glaucome secondaire, de forme très sévère ou

d'intervention préalable (40 à 75%) et bon en cas de premier geste (85 à 100%). Dans tous les cas, le taux de succès au long cours est moins bon que chez l'adulte du fait d'une importante fibrose de la capsule de Tenon qui va contrarier la filtration. L'association aux traitements antifibrotiques (Mitomycine C) et antimétabolites (5FU) n'est pas indiquée en première intention du fait d'un taux très élevé de complications (nécrose sclérale et jusqu'à 15% d'endophtalmie dans une cohorte avec Mitomycine C).

La sclérectomie profonde reste très discutée dans le glaucome congénital. De nombreux auteurs rapportent un fort niveau de complication et un taux de succès limité pour certains. D'autres auteurs l'indiquent en première intention arguant d'une forte efficacité et d'une « conversion » possible en trabéculéctomie en cas de réintervention.

La cyclodestruction au laser diode est en général indiquée pour les yeux non-voyants et douloureux, en cas d'échec de la chirurgie ou en cas d'impossibilité technique à une intervention chirurgicale. Le taux de succès à court terme est médiocre de l'ordre de 30 à 60%.

Traitement médical

Les antiglaucomateux doivent être utilisés avec prudence chez l'enfant du fait d'un risque plus élevé d'effets indésirables systémiques. Les niveaux sanguins de ces drogues après instillation locale peuvent approcher voire excéder ceux obtenus après administration orale. L'apprentissage aux parents de la compression du point lacrymal après instillation est la règle. Les agents parasymphomimétiques, comme la pilocarpine 1 à 4%, augmentent la résorption d'humeur aqueuse par le trabéculum et ont une toxicité systémique limitée (diarrhée, transpiration, bradycardie, bronchospasme). Ils sont souvent prescrits en première intention par les anglo-saxons.

Techniques chirurgicales	Avantages	Inconvénients
Goniotomie	Peu traumatique, rapide et sûre Épargne conjonctivale Possibilité de répétition	Uniquement pour glaucome primitif Visualisation nécessaire de l'angle Instrumentation spécifique Longue courbe d'apprentissage
Trabéculotomie	Peu traumatique, rapide et sûre Possibilité de répétition Possible même en cas d'opacités cornéennes	Domages conjonctivaux Beaucoup de complications (Hyphéma ++) Hypotonie post-opératoire potentiellement sévère
Trabéculéctomie	Technique familière Très efficace	Domages conjonctivaux Hypotonie post-opératoire Complications fréquentes en cas d'association aux antimétabolites (endophtalmie, nécrose sclérale)
Cyclodestruction au laser	Temps chirurgical court Peu de complications Bonne réponse à court terme Facilité technique	Interventions itératives souvent nécessaires et pourvoyeuses de phthisie Faible efficacité au long cours

Tableau 3 : Avantages et inconvénients des techniques chirurgicales du glaucome congénital.

Les bêta-bloquants permettent une diminution très efficace de la PIO par réduction de la production d'humeur aqueuse. Ils sont à éviter chez le nouveau-né et le prématuré et sont contre-indiqués en cas d'asthme ou de cardiopathie (même non arythmogène). Afin de dépister un asthme du nourrisson, le signe le plus sensible à rechercher est la présence d'une toux nocturne (bien plus que le classique sifflement). Les bêta-bloquants à faible concentration (0.10% et 0.25%) sont considérés comme le traitement de première intention, en l'absence de contre-indication.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique permettent de diminuer la production ciliaire d'humeur aqueuse. Les effets secondaires sont principalement locaux en cas d'administration topique pouvant aller jusqu'à une décompensation cornéenne. Le dorzolamide ou le brinzolamide sont ainsi indiqués en association ou en première intention en cas de contre-indication aux bêta-bloquants. L'acetazolamide par voie orale est extrêmement efficace pour diminuer la PIO, cependant son maniement au long cours est peu aisé du fait des nombreux effets indésirables systémiques rencontrés chez l'enfant : acidose métabolique, retard de croissance, hyperactivité, énurésie. De fait, il ne devrait être utilisé que sur une courte durée.

Les analogues des prostaglandines permettent une diminution de la PIO en améliorant principalement la résorption uvéosclérale d'humeur aqueuse. Leur efficacité chez l'enfant est moindre que chez l'adulte. Les parents doivent systématiquement être informés de la possible survenue d'un épaississement et d'un allongement des cils, d'une hyperpigmentation cutanée et d'une décoloration de l'iris. Ses indications dans le glaucome congénital restent limitées du fait de l'absence de recul en terme d'effets indésirables notamment sur les mélanocytes.

Les sympathomimétiques, comme les alpha-agonistes, sont à proscrire chez

l'enfant en raison d'effets secondaires potentiellement très sévères de type apnée, coma, bradycardie et hypotension.

■ Prise en charge des erreurs réfractives et de l'amblyopie

Le but ultime de la prise en charge du glaucome congénital est une acuité visuelle suffisante tout au long de la vie du patient. L'atteinte de cet objectif passe évidemment par un bon contrôle de la PIO. Mais une PIO adéquate n'est d'aucun intérêt si une amétropie associée, un strabisme ou une amblyopie ne sont pas correctement traités. De fait, l'amblyopie est fréquente dans le glaucome congénital en raison de la fréquence des taies cornéennes, des strabismes et des anisométries. Ainsi, la prescription d'une correction adaptée et la rééducation de l'amblyopie sont une partie indissociable de la prise en charge des enfants glaucomateux. Par ailleurs, tous les enfants malvoyants doivent bénéficier d'aides scolaires et sociales.

patients devront être suivis toute leur vie car la PIO peut ré-augmenter même très tardivement. A la mesure de la PIO s'ajoute une évaluation régulière du rapport C/D, car l'excavation papillaire est réversible chez l'enfant. La mesure du diamètre cornéen et de la longueur axiale renseignent sur l'équilibre de la PIO. La mesure de l'épaisseur cornéenne centrale permet de suivre objectivement un œdème de cornée. La réalisation d'un OCT papillaire peut être une aide utile pour chiffrer et suivre la perte de fibres, mais ne peut être réalisé couramment qu'à un certain niveau de maturité de l'enfant. Un suivi de la longueur axiale peut être utile : une diminution de celle-ci après chirurgie efficace et une augmentation en cas de rechute sont en effet observées. Les parents et les enfants doivent aussi être informés sur les risques majeurs d'un traumatisme sur un œil buphtalme : luxation cristallinienne, hémorragie intraoculaire, rupture du globe et décollement de rétine. Les lunettes de protection sont ainsi à recommander.

■ Suivi et pronostic

Les pertes d'acuité visuelle chez l'enfant glaucomateux résultent des facteurs suivants : perte des fibres optiques, taies cornéennes, erreurs réfractives non corrigées et amblyopie et complications de la chirurgie. Ces

■ Conclusion

Pour conclure, toutes les études ont montré que le pronostic final est essentiellement influencé par trois éléments :

- le délai entre les premiers symptômes, le diagnostic et la chirurgie,
- le bon contrôle de la PIO,
- et la correction d'une amétropie et le traitement de l'amblyopie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Choudhary D, Jansson I, Schenkmann JB. CYP1B1, a developmental gene with a potential role in glaucoma therapy. *Xenobiotica* 2009; 39: 606-15.
- De Laage de Meux P, Caputo G, Arndt C, Bergès O. Glaucomes congénitaux. *Encyclopédie médico-chirurgicale* 2001; 21: 280 C-10.
- Denis D, Pommier S, Coste R, Fogliarini C, Benso C, Cornand E. Deep sclerectomy in congenital glaucoma: results of a study lasting more than 3 years. *J Fr Ophtalmol* 2008; 31: 173-9.
- Dureau P. Congenital glaucoma and trabeculodysgenesis. *Clinical and genetic aspects. J Fr Ophtalmol* 2006; 29: 198-215.
- Ho CL, Walton DS. Management of childhood glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15: 460-4.
- Papadopoulos M, Khaw PT. Advances in the management of paediatric glaucoma. *Eye* 2007; 21: 1319-25.
- Sauer A, Abry F, Blavin J, Saleh M, Gaucher D, Meyer N, Bourcier T, Speeg-Schatz C. Sedated intraocular pressure and corneal thickness standards in children from birth to 10 years of age. *J Fr Ophtalmol*, sous presse.
- Tanimoto SA, Brandt JD. Options in pediatric glaucoma after angle surgery has failed. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 132-7.
- Taylor D, Hoyt CS. *Pediatric Ophthalmology and strabismus* (3rd Edition). *Childhood Glaucoma, Section 4, Chapitre 48*. Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2005.

Prises en charge et suivi des manifestations oculaires des hémangiomes capillaires de Von Hippel Lindau

JOËL GAMBRELLE ⁽¹⁾, LAURENT KODJIKIAN ⁽²⁾

1 : Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire de Brest, France

2 : Service d'Ophtalmologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France

Introduction

La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) est une affection héréditaire caractérisée par la survenue de tumeurs multiples malignes et bénignes caractéristiques au niveau d'organes cibles : hémangiomes capillaires rétiens ou du système nerveux central (cervelet en particulier), carcinomes à cellules rénales (CCR), phéochromocytomes pour les plus caractéristiques. La maladie a été classée parmi les phakomatoses ⁽¹⁾.

La prévalence est estimée à 1/53 000 et l'incidence à la naissance à 1/36 000. Le sex-ratio est de 1. L'âge moyen au diagnostic est 26 ans. La pénétrance de la maladie à 65 ans est supérieure à 90% ⁽¹⁾.

Génétique

La maladie de VHL est une maladie génétique à transmission autosomique dominante liée à une mutation du gène VHL. Environ 80% des cas surviennent

dans un contexte familial tandis que 20% des patients présentent une mutation de novo ⁽¹⁾.

VHL est un gène suppresseur de tumeur localisé au niveau du bras court du chromosome 3 (3p25-26).

La maladie de VHL répond à l'hypothèse de tumorigenèse « en 2 coups » de Knudson selon laquelle le développement tumoral ne survient que lorsque les 2 allèles du gène VHL sont mutés ⁽¹⁾. La plupart des malades présentent une mutation germinale du gène VHL héritée du parent atteint et un allèle sain hérité du parent indemne. L'allèle muté est présent dans toutes les cellules de l'individu. Seules les cellules au sein desquelles ⁽¹⁾ va survenir la mutation de l'allèle sain restant et qui ⁽²⁾ sont localisées dans un des organes cibles de la maladie de VHL (Rétine, SNC, rein, glande mésentérique, pancréas, épiphyse) vont développer des tumeurs ⁽¹⁾.

Principales manifestations cliniques de la maladie de VHL

Les principales manifestations cliniques de la maladie de VHL sont présentées Figure 1 ⁽¹⁾.

Diagnostic positif de la maladie de VHL

La majorité des cas est diagnostiquée par identification de la mutation germinale de VHL sur simple prise de sang. Les tests génétiques détectent la mutation dans près de 100% des familles documentées. Les mutations connues responsables de la maladie de VHL sont répertoriées et disponibles en ligne (<http://www.umd.necker.fr/>). Un diagnostic anténatal par analyse moléculaire des amniocytes ou des cellules

mots-clés

Maladie de von Hippel-Lindau,
Gène VHL,
Hémangiome capillaire rétinien

	Age moyen au diagnostic (écart)	Fréquence (%)
SNC		
Hémangiomes rétiens	25 (1-67)	25-60%
Tumeurs du sac endolymphatique	22 (12-50)	10%
Hémangiomes cérébro-médullaires		
Cervelet	33 (9-78)	44-72%
Tronc cérébral	32 (12-46)	10-25%
moelle épinière	33 (12-66)	13-50%
Viscérales		
Carcinomes à cellules rénales, ou kystes rénaux	39 (16-67)	25-60%
Phéochromocytomes	30 (5-58)	10-20%
Tumeurs ou kystes pancréatiques	36 (5-70)	35-70%
Cystadénomes de l'épiphyse	Inconnu	25-60%

Figure 1 :
Principales manifestations cliniques de la maladie de VHL ⁽¹⁾

du trophoblaste est proposé lorsqu'une mutation responsable de la maladie a été précédemment identifiée dans la famille. Un conseil génétique est proposé aux patients et à leurs familles⁽¹⁾.

Le diagnostic est plus difficile, pour les cas de novo chez qui la mutation peut être présente sous forme de mosaïque (certains tissus mais pas tous sont porteurs de la mutation). Ces patients peuvent avoir les signes cliniques de la maladie de VHL mais des tests génétiques négatifs parce que les leucocytes du sang circulant sont indemnes de la mutation⁽¹⁾.

En l'absence d'analyse moléculaire disponible, le diagnostic peut être posé cliniquement. En cas d'antécédents familiaux, la découverte d'un hémangiome rétinien ou du SNC, d'un phéochromocytome ou d'un carcinome à cellules rénales suffit à affirmer le diagnostic. En l'absence d'antécédents familiaux, la découverte de 2 tumeurs caractéristiques dont au minimum 1 hémangiome rétinien ou du SNC sera nécessaire au diagnostic. Les kystes rénaux et de l'épididyme fréquents dans la population générale ne permettent pas d'affirmer le diagnostic⁽¹⁾.

Des corrélations spécifiques entre génotype et phénotype ont été mises en évidence dans les familles atteintes. Quatre phénotypes familiaux de la maladie de VHL sont maintenant reconnus permettant d'affiner le suivi et le conseil des patients affectés (Figure 2)⁽¹⁾.

Type 1	Hémangiomes rétiniens Hémangiomes du SNC Carcinomes à cellules rénales Tumeurs et kystes pancréatiques
Type 2A	Phéochromocytomes Hémangiomes rétiniens Hémangiomes du SNC
Type 2B	Phéochromocytomes Hémangiomes rétiniens Hémangiomes du SNC Carcinomes à cellules rénales Tumeurs et kystes pancréatiques
Type 2C	Phéochromocytomes seuls

Figure 2 : Caractéristiques des différents phénotypes familiaux déterminés dans la maladie de VHL⁽¹⁾

Test	Age de début (fréquence)
Fond d'œil	5 ans (annuel)
Angiographie à la fluorescéine	10 ans (annuelle)
Mesure de la tension artérielle	5 ans (Semestrielle)
Dosage des catécholamines urinaires	5 ans (Annuel)
IRM cérébro-médullaire	15 ans (tous les 3 ans jusqu'à 50 ans puis tous les 5 ans)
Echographie abdominale	15 ans (annuelle)
Scanner abdominal	15 ans (tous les 3 ans)
Audiogramme	Si symptômes
IRM des conduits auditifs	

Figure 3 : Protocole de « Cambridge » pour la surveillance des patients atteints de maladie de VHL⁽²⁾.

Surveillance

Une fois le diagnostic posé, une surveillance régulière à vie est nécessaire. Différents protocoles existent. Nous rapportons ici le protocole de Cambridge (Figure 3)⁽²⁾.

Hémangiome Capillaire Rétinien (HCR)

L'HCR est une des manifestations les plus fréquentes de la maladie de VHL survenant dans environ 60% des cas. Il s'agit également d'une des manifestations les plus précoces de la maladie, l'âge moyen au diagnostic étant de 25 ans⁽¹⁾.

Dans la plupart des cas les HCR sont asymptomatiques aux stades précoces et ne sont dépistés qu'à l'examen du fond d'œil dilaté. L'atteinte rétinienne est souvent multifocale et bilatérale dans plus d'1 cas sur 2.

Bien que l'HCR soit assimilé à un hamartome, il n'est pas congénital. L'apparition d'HCR au niveau de zones préalablement indemnes est classique. L'aspect histologique des HCR et des HC du SNC est similaire. La lésion est composée d'un réseau capillaire de diamètre irrégulier associé à de nombreuses cellules stromales à fort contenu lipidique. Les capillaires sont fenêtrés ce qui explique les complications exsudatives associées à cette tumeur⁽¹⁾.



Figure 4 : Hémangiome capillaire rétinien périphérique endophytique temporal supérieur compliqué de décollement de rétine exsudatif et de migration d'exsudats sous rétiniens au pôle postérieur.

Aspects cliniques

L'HCR est une lésion rétinienne arrondie, circonscrite, de couleur rouge orangée, parfois recouverte d'une membrane fibreuse (Figure 4). La lésion est associée à un couple de vaisseaux rétiniens nourriciers (artériole afférente et veine efférente) issues de la circulation normale. Ces vaisseaux vont progressivement se dilater et devenir plus tortueux au fur et à mesure de la croissance tumorale. Les HCR sont situés le plus souvent en moyenne périphérie rétinienne temporale (>65% des cas) mais peuvent également être juxtapapillaires (15% des cas). L'HCR est alors le plus souvent sur le bord temporal de la papille⁽³⁾.

En fonction de la situation de l'HCR au sein de la rétine, on distingue 2 formes

cliniques pour les HCR périphériques : exophytique (sous-rétinien) ou endophytique (à la surface de la rétine). Les HCR juxta-papillaires peuvent en outre être intra-rétiniens (HCR sessile).

■ Examens Paracliniques

L'angiographie à la fluorescéine apparaît l'examen le plus utile du fait de la localisation intrarétinienne de la tumeur et de sa nature vasculaire. Elle est en particulier intéressante pour dépister les HCR périphériques aux stades précoces avant la dilatation des vaisseaux nourriciers mais aussi pour confirmer le diagnostic des formes juxtapapillaires. Typiquement, l'HCR est caractérisée par une hyperfluorescence et une diffusion intense du colorant dès les temps précoces de l'angiographie et perdurant au temps tardifs. L'angiographie au vert d'indocyanine apporte peu d'éléments supplémentaires⁽³⁾.

L'OCT apparaît surtout utile pour le diagnostic et le suivi des complications exsudatives maculaires. Elle peut également être utile dans les formes juxtapapillaires pour faire le distinguo entre néovaisseau choroïdien pré-épithélial « visible » et HCR sessile (Figure 5).

■ Diagnostic différentiel

HCR périphérique : maladie de Coats, macroanévrisme artériel, hémangiome caveux de la rétine, anévrismes cirsoïdes, pseudo-tumeurs vasculaires de la rétine acquises de l'adulte.

HCR juxtapapillaire : néovaisseau sous-rétinien juxtapapillaire, hémangiome caveux papillaire, astrocytome juxtapapillaire, œdème papillaire, chorioretinite.

■ Evolution

L'évolution spontanée se fait vers la croissance progressive de la tumeur et la survenue de complications exsudatives.

Il est intéressant de distinguer l'évolution des formes exophytiques de celle des formes endophytiques. Dans les formes exophytiques, le décollement rétinien exsudatif associé à des plaques d'exsudats lipidiques prévaut. Dans les formes endophytiques, outre le décollement de rétine exsudatif, on peut observer une fibrose de l'interface vitréo-tumorale responsables de tractions qui peuvent aggraver le décollement de rétine. Les complications hémorragiques sont rares. Par contre, un décollement de rétine chronique peut induire un glaucome néovasculaire et la perte fonctionnelle du globe oculaire⁽³⁾.

■ Traitement

La stratégie thérapeutique va dépendre de la taille et de la localisation de la tumeur ainsi que de l'existence ou pas de complications associées.

Pour les HCR périphériques, le traitement est recommandé dès le diagnostic car ces lésions ont tendance à grossir rendant le traitement plus difficile et les résultats fonctionnels plus incertains⁽³⁾. Toutefois les HCR périphériques de moins de 500µm de diamètre, sans complication exsudative et ne menaçant pas directement la vision (localisation nasale) peuvent être surveillés⁽⁴⁾.

La destruction des HCR périphériques de dimensions petite (<1,5 mm de diamètre) ou moyenne (<4,5mm de diamètre) par photocoagulation laser et/ou cryoapplication est recommandée, l'objectif étant d'obtenir une cicatrice plane et atrophique. Des charges de photocoagulation élevées et des séances répétées sont souvent nécessaires. Les impacts sont appliqués sur la surface tumorale et l'artère nourricière. On privilégiera le traitement laser pour les localisations en arrière de l'équateur et pour les formes de plus petites dimensions. En cas de traitement par cryoapplication, le triple gel de la tumeur sous contrôle ophtalmoscopique est efficace. On privilégiera la cryothérapie pour les lésions les plus

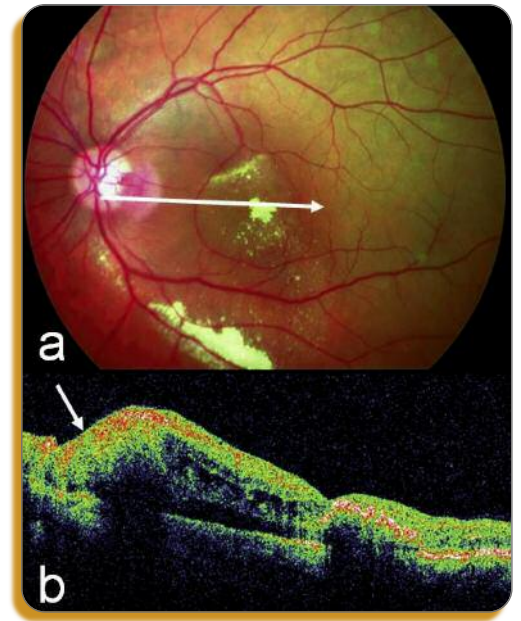


Figure 5 : Hémangiome capillaire rétinien juxta papillaire sessile compliqué d'un décollement de rétine exsudatif interpapillomaculaire et d'une migration d'exsudats maculaire.

a) Rétinophotocouleur (la flèche montre l'orientation de la coupe OCT).

b) Coupe OCT stratus de 6mm montrant le caractère intrarétinien de la tumeur (flèche) l'œdème et le décollement rétinien interpapillomaculaire ainsi que la migration d'exsudats maculaires.

antérieures, de plus grande dimensions (jusqu'à 4,5 mm de diamètre) et lorsqu'existe un décollement de rétine exsudatif modéré (risque de surdosage avec le laser). Les 2 traitements peuvent être combinés pour réduire les complications exsudatives induites par la cryothérapie et limiter les risques d'impact de laser surdosé en cas d'HCR associé à des complications exsudatives⁽⁴⁾.

Il n'y a pas de consensus pour le traitement des HCR périphériques de grandes dimensions (>4,5mm de diamètre) ou pour les HCR associés à des complications exsudatives majeures⁽⁴⁾. Dans cette dernière situation, les Anti-VEGF intravitréens seraient sans doute une option thérapeutique intéressante mais il n'y pas de donnée publiée. Pour les HCR jusqu'à 7,8mm de diamètre, la radiothérapie circonscrite par applicateur de ¹⁰⁶Ru/¹⁰⁶Rh

a démontré son efficacité. Toutefois la régression tumorale était associée à une augmentation de l'exsudation et une aggravation des tractions vitréo-rétiniennes⁽⁵⁾.

Pour les HCR juxtapapillaires, le traitement n'est recommandé qu'en cas de croissance documentée et de baisse significative de la vision. En effet, les HCR juxtapapillaires peuvent rester stables de nombreuses années et les traitements à notre disposition conduiront à des séquelles fonctionnelles importantes du fait de la proximité du nerf optique. En l'absence d'indication thérapeutique, la surveillance de la lésion 2 à 3 fois par an est recommandée⁽⁴⁾.

Il n'y a pas de consensus véritable quant à la méthode thérapeutique. Le traitement le plus employé reste la photocoagulation directe de la surface tumorale et des vaisseaux nourriciers. La thermothérapie transpupillaire a également été employée mais son efficacité reste incertaine dans cette indication. Récemment la photothérapie dynamique (PDT) a été employée⁽⁶⁾. L'efficacité est variable justifiant souvent plusieurs sessions et nécessitant pour certains auteurs de modifier les protocoles de traitement (réduction du temps de latence après la fin de la perfusion et augmentation du temps d'exposition). L'association de la PDT avec une injection d'anti-VEGF pourrait être une alternative intéressante⁽⁷⁾.

■ Pronostic visuel

20% des patients présentent une acuité visuelle <1/20 sur au moins 1 œil⁽⁴⁾.

Le risque cumulé de baisse visuelle permanente augmente progressivement au cours de la vie pour atteindre 60% à terme, le risque étant plus important au cours des 30 premières années de vie.

Facteurs de mauvais pronostic visuel : patient âgé, HCR symptomatique, diamètre de l'HCR > 4mm, lésions multiples, localisation juxtapapillaire.

Conclusion

Avant le développement des stratégies de surveillance de ces patients, la survie était inférieure à 50 ans principalement du fait des hémangiomes du système nerveux central et des carcinomes à cellules rénales. Les progrès diagnostiques et thérapeutiques ont permis une nette amélioration du pronostic vital. Au niveau oculaire le dépistage systématique des HCR par un fond d'œil (+/- une angiographie à la fluorescéine) annuelle limite le retentissement fonctionnel des HCR périphériques en permettant un traitement de ces lésions à un stade plus précoce. Le traitement des HCR juxtapapillaires reste décevant cependant la photothérapie dynamique et les injections intravitréennes d'anti-VEGF pourraient être des solutions intéressantes dans cette localisation. ■

▶▶▶▶ Que retenir

La maladie de VHL est une maladie génétique à transmission autosomique dominante caractérisée par le développement entre autre d'hémangiomes capillaires rétiniens et du système nerveux central, de phéochromocytome et de carcinomes à cellules rénales.

Le diagnostic repose le plus souvent sur la mise en évidence d'une mutation du gène VHL.

Le diagnostic de maladie de VHL impose une surveillance multidisciplinaire à vie. Au niveau ophtalmologique celle-ci repose sur un examen annuel du fond d'œil pour dépister l'apparition d'HCR qui constituent la manifestation la plus fréquente et la plus précoce de la maladie.

La prise en charge des HCR périphériques et postérieurs diffère. Dans les formes périphériques la destruction tumorale par cryoapplication ou photocoagulation laser est recommandée dès le diagnostic du fait d'une tendance spontanée à croître et induire des complications rétinienne exsudatives. Les séquelles fonctionnelles du traitement par photocoagulation laser justifient de surveiller les formes juxtapapillaires et de ne les traiter qu'en cas de baisse visuelle. L'apparition de nouvelles solutions thérapeutiques (PDT, anti-VEGF), qui restent à évaluer dans cette indication, modifiera peut être la prise en charge des HCR au moins pour les formes juxtapapillaires.

Conflits d'intérêts :

* No financial support.

No financial or proprietary interests.

* Joel Gambrelle had full access to all the data and takes responsibility for the integrity of the data.

RÉFÉRENCES

1. Lonser RR, Glenn GM, McClellan W, et coll. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 361: 2059-2067.
2. Maher ER, Yates JR, Harries R, et coll. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *QJM* 1990; 77: 1151-1163.
3. Zografos L. Tumeurs intraoculaires. *Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie* 2002.
4. Singh AD, Shields CL, Shields JA. von Hippel-Lindau Disease. *Surv Ophthalmol* 2001; 46: 117-142.
5. Kreusel KM, Bornfeld N, Lommatzsch A, et coll. Ruthenium-106 brachytherapy for peripheral retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology* 1998; 105: 1386-1392.
6. Wittenberg L, Ma P. Treatment of a von Hippel-Lindau retinal capillary hemangioma with photodynamic therapy. *Can J Ophthalmol* 2008; 43: 605-606.
7. Mennel S, Meyer CH, Callizo J. Combined intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (Avastin) and photodynamic therapy to treat retinal juxtapapillary capillary hemangioma. *Acta Ophthalmol* 2009. Epub ahead of print

Les néovaisseaux choroïdiens du myope fort aujourd'hui

WALID-MICHEL HADDAD

Centre Médico-Chirurgical d'Ophtalmologie, Polyclinique de la Baie, Avranches - Centre d'Ophtalmologie, Fougères

Résumé

Les néovaisseaux choroïdiens compliquant la myopie forte sont, de loin, les plus fréquents avant 50 ans et occupent la deuxième place après la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) tous âges confondus. Les données les plus récentes confirment le rôle majeur des ruptures de la membrane de Bruch et de l'atrophie rétinienne dans leur genèse mais évoquent aussi l'effet de l'amincissement choroïdien associé à la myopie forte. L'évolution spontanée de ces néovaisseaux est péjorative au long cours.

Leur prise en charge reste délicate, essentiellement en raison de l'efficacité limitée des traitements traditionnels (photocoagulation laser et thérapie photodynamique) et de leur impact socio-professionnel majeur du fait de leur survenue chez des patients jeunes et actifs. La révolution thérapeutique représentée par l'usage des anti-VEGF par voie intra-vitréenne dans le traite-

ment de la forme exsudative de la DMLA ces dernières années remet en question la conduite habituelle du traitement de ces néovaisseaux. Malgré l'absence pour l'instant d'étude randomisée en double insu comparant les anti-VEGF (en particulier Lucentis® et Avastin®) à la thérapie photodynamique chez le myope fort, les données déjà existantes incitent très fortement à inclure les anti-VEGF dans notre arsenal thérapeutique. Cependant, l'usage optimal de ces molécules sur ce terrain chez le myope fort peut soulever encore quelques questions à trancher dès que possible par de futures études...

Introduction et épidémiologie

La myopie forte (ou pathologique ou maligne ou encore dégénérative) affecte en moyenne 1 à 4% de la population générale⁽¹⁾ avec de fortes variations selon les pays et les groupes ethniques (en particulier elle est nettement plus élevée en Extrême-Orient). Sa définition est basée sur un étirement de la longueur axiale du globe oculaire (au-delà de 25,5 à 26,5mm) associée à la présence de lésions typiques du pôle postérieur (conus, choroïdose, staphylome myopique).^(2,3) Les néovaisseaux se développant dans le cadre de la myopie forte demeurent un problème relativement courant en pratique

clinique, touchant environ 5%⁽²⁾ à 10%⁽⁴⁾ des yeux myopes forts. Une étude française a montré que la myopie forte était de loin la principale étiologie (62%) des néovaisseaux choroïdiens survenant avant 50 ans.⁽⁵⁾ L'apparition de ces néovaisseaux choroïdiens est traditionnellement considérée comme un tournant évolutif majeur dans l'évolution de la myopie forte, 40 à 73% des yeux atteints étant en état de cécité légale 3 à 4 ans plus tard⁽⁶⁻⁹⁾ et jusqu'à 96% 10 ans plus tard.⁽¹⁰⁾

Tout progrès thérapeutique permettant d'améliorer cette évolution spontanée d'autant plus dramatique qu'elle survient chez des patients jeunes et actifs est donc particulièrement appréciable. L'exposé qui suit fera le point sur les derniers développements concernant le diagnostic, le suivi et la prise en charge des néovaisseaux choroïdiens chez le myope fort.

Facteurs de risque et physiopathologie

Le rôle des facteurs génétiques dans le développement de la myopie est fortement suggéré par les études de jumeaux et de familles atteintes. Contrairement à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), aucun gène spécifique

mots-clés

Myopie forte,
Néovaisseaux,
Photocoagulation laser,
Injection intra-vitréenne,
Anti-VEGF,
Thérapie photodynamique

n'a été pour l'instant associé à l'apparition des néovaisseaux dans la myopie forte. Cependant, comme la DMLA, la myopie forte semble une maladie multifactorielle associée à une grande hétérogénéité sur le plan génétique.⁽³⁾ A noter qu'une récente étude japonaise n'a pas retrouvé de lien entre le polymorphisme génétique au niveau de 2 des principaux gènes impliqués dans la DMLA (CFH et ARMS2/HTRA1) et les néovaisseaux des myopes forts âgés de 50 ans ou plus.⁽¹¹⁾

Les facteurs de risque « classiques » d'apparition de néovaisseaux dans la myopie forte comprennent surtout la présence de ruptures de la membrane de Bruch, de plages d'atrophie focale, et un antécédent de néovaisseaux au premier œil. Le rôle des ruptures de la membrane de Bruch (RMB) et des plages d'atrophie est évoqué depuis longtemps.^(4,12-15) L'incidence des RMB dans les yeux myopes forts présentant des néovaisseaux atteint 94% en faisant appel à l'ICG confocale.⁽¹⁶⁾ Ces RMB peuvent évoluer vers l'apparition de plages focales d'atrophie (débutant souvent à leur extrémité) ou vers une atrophie diffuse ou encore vers l'apparition de néovaisseaux.⁽¹⁵⁾

Plus récemment, une étude japonaise basée sur l'OCT-SD retrouve, en plus du rôle des RMB, un lien entre l'apparition des néovaisseaux et la présence d'un amincissement choroïdien lié à l'augmentation de la courbure de l'épithélium pigmentaire et de la choroïde.⁽¹⁷⁾ Une autre étude japonaise très récente montre une progression de la maculopathie myopique dans 327 sur 806 yeux myopes forts (40.6%) au cours d'une période moyenne de 12,7 années.⁽¹⁸⁾ De manière intéressante, la progression semble s'effectuer de la simple choroïdose vers l'apparition de RMB et d'atrophie rétinienne diffuse, suivie par le développement de plages focales d'atrophie ayant tendance à s'élargir et à fusionner en envahissant la fovéola.

Des néovaisseaux peuvent venir compliquer ce processus particulièrement lorsque les RMB et/ou une atrophie diffuse sont présentes lors de l'examen initial. Enfin, la présence d'un staphylome postérieur est plus fréquente dans les yeux présentant une progression de la maculopathie myopique. Ces nouvelles données sont en accord avec une étude en vélocimétrie doppler suggérant le rôle d'une diminution du débit rétinien dans le développement des plages d'atrophie, peut-être par diminution du calibre des vaisseaux rétiens dans la myopie forte.⁽¹⁹⁾ Ces études confortent l'hypothèse d'un rôle mécanique de l'étirement du globe oculaire, induisant un amincissement de la choroïde et de l'épithélium pigmentaire rétinien avec une ischémie choroïdienne résultante (potentiellement source de libération de VEGF et/ou d'autres facteurs vaso-prolifératifs) mais aussi des RMB et des plages d'atrophie rétinienues.⁽²⁾ L'ensemble constitue bien entendu un lit favorable au développement des néovaisseaux. Néanmoins, la participation d'autres facteurs environnementaux et/ou génétiques (avec par exemple une diminution de la résistance de la sclère à l'étirement mécanique) reste très possible. Un argument potentiel pour un rôle de ces facteurs est l'atteinte plus fréquente du 2^{ème} œil, aujourd'hui bien documentée. Une étude rétrospective de 218 patients myopes forts (325 yeux) avec un suivi minimal de 3 ans retrouve une bilatéralisation dans environ 35% des cas lorsque le premier œil présente initialement des néovaisseaux contre 6,1% en l'absence de néovaisseaux au premier œil.⁽⁴⁾ Le risque de bilatéralisation des néovaisseaux est accru en cas de présence préalable de RMB ou de plages d'atrophie. Une étude plus ancienne rapporte 40 à 52% de bilatéralisation avec un intervalle moyen de 2,4 ans.⁽²⁰⁾

Diagnostic des néovaisseaux chez le myope fort

Il reste basé sur l'examen clinique complété par l'angiographie rétinienne et l'OCT. Sur le plan clinique, le développement de néovaisseaux choroïdiens chez le myope fort s'accompagne, comme dans les autres étiologies de néovascularisation choroïdienne, d'un syndrome fonctionnel maculaire associant typiquement métamorphopsies et baisse d'acuité visuelle brutale (surtout en vision de près), voire parfois xanthopsies, micro ou macropsies et scotome. A l'examen biomicroscopique du fond d'œil, on note une lésion grisâtre de localisation souvent centrale, habituellement de petite taille, entourée d'un anneau pigmenté. Le décollement séreux rétinien associé est souvent minime. Chez les patients de moins de 50 ans, les hémorragies rétinienues sont en règle limitées et les exsudats absents.

L'angiographie en fluorescéine reste indispensable pour confirmer le diagnostic et l'indication thérapeutique éventuelle. Elle permet d'identifier les néovaisseaux et de préciser leur taille et leur localisation par rapport à la fovéola. Ils se présentent habituellement sous forme d'une touffe hyperfluorescente dès les temps précoces avec une diffusion généralement minime mais matérialisée par la disparition de l'anneau pigmenté hypofluorescent sur les clichés tardifs. L'angiographie permet également d'identifier les lésions associées (RMB et plages d'atrophie en particulier). A noter un intérêt potentiel de l'ICG, en particulier en cas d'hémorragies rétinienues associées et de doute diagnostique persistant sur la base de l'angiographie à la fluorescéine.⁽²¹⁾ L'ICG permet une meilleure identification des RMB qui paraissent hypofluorescentes contrairement aux néovaisseaux hyperfluorescents,

permettant dans une étude d'identifier les RMB dans 89% des yeux atteints contre seulement 28% sur la base de la seule angiographie à la fluorescéine.⁽²²⁾ Une autre étude récente faisant appel à un système ICG confocal (HRA-2, Heidelberg, Allemagne) révèle même des RMB dans 94% des yeux myopes forts (33 sur 35 yeux) présentant des néovaisseaux visibles.⁽¹⁶⁾ Ces RMB présentent le plus souvent une forme linéaire (62%) ou plus rarement stellaire (32%).⁽¹⁶⁾ L'OCT est aujourd'hui couramment utilisée pour le suivi des patients et les nouveaux OCT-SD ont indéniablement facilité l'exploration de la macula dans la myopie forte par rapport aux générations précédentes (OCT Stratus) mais l'analyse des coupes et des cartographies reste parfois très difficile, en particulier selon la localisation et l'importance du staphylome présent. A noter une étude effectuée avec l'OCT Stratus confirmant la présence d'une exsudation moindre dans les néovaisseaux du myope fort par rapport à ceux de la DMLA et l'absence virtuelle de décollement séreux de l'épithélium pigmentaire dans les néovaisseaux du myope fort.⁽²³⁾

Prise en charge actuelle des néovaisseaux du myope fort

En l'absence de traitement, l'évolution se fait habituellement vers une baisse sévère d'acuité visuelle, même si une amélioration secondaire transitoire est possible après la phase aiguë, contemporaine de la disparition de l'hémorragie et de l'exsudation ainsi que du possible développement d'une fixation excentrique.^(6-9,10,14,24-25) A long terme apparaît l'aspect caractéristique de tâche de Foerster-Fuchs, lié à la transformation gliale progressive de la lésion néovasculaire (par hyperplasie et migration rétinienne des cellules de l'épithélium

pigmentaire, éventuellement combinée à l'organisation de l'hémorragie).

Rappel historique

▶▶▶▶

La photocoagulation laser

Le premier traitement d'efficacité démontrée dans les néovaisseaux du myope fort a été la photocoagulation laser avec une étude randomisée française publiée en 1992⁽²⁶⁾ mais ce traitement ne s'adresse qu'aux néovaisseaux extrafovéolaires ($\geq 200\mu$ du centre fovéolaire). Cependant, l'efficacité de ce traitement est transitoire avec l'absence de différence statistiquement significative de l'acuité visuelle (AV) entre les yeux traités et non traités au bout de 5 ans en raison surtout de l'extension de la cicatrice de photocoagulation.^(8,27-28) Ceci est également retrouvé après une éventuelle photocoagulation des néovaisseaux juxtafovéolaires (entre 1 et 199μ du centre fovéolaire).⁽²⁹⁾ Par ailleurs, la grande majorité des néovaisseaux du myope fort est d'emblée rétrofovéolaire (58 à 74% des yeux).^(9,14)

▶▶▶▶

La thérapie photodynamique

L'arrivée de la thérapie photodynamique (PDT) utilisant la vertéporfine, dont l'efficacité a été démontrée par l'étude randomisée VIP publiée en 2001, a représenté un progrès notable en permettant de traiter les néovaisseaux rétrofovéolaires.⁽²⁴⁻²⁵⁾ L'effet favorable de la PDT apparaît dès le premier contrôle à 3 mois. A 12 mois, les résultats de l'étude VIP montrent une stabilisation de AV (définie par une perte inférieure à 1.5 lignes environ sur l'échelle ETDRS) dans 72% des yeux traités contre 44% des yeux non traités ($p < 0.01$). Une amélioration de l'AV (définie par le gain d'au moins une ligne sur l'échelle ETDRS) est observée dans 32% des yeux traités contre 15% des yeux non traités. Une amélioration plus

significative de l'AV (≥ 3 lignes) n'est retrouvée que dans 6% des yeux traités et 3% des yeux non traités. A côté de cet effet de « moindre baisse d'acuité visuelle » obtenu avec la PDT, on constate une action sur l'AV moyenne des yeux traités. Ainsi, l'AV moyenne initiale chiffrée à 20/64 dans chacun des 2 groupes (traité et placebo) reste stable à 12 mois dans le groupe traité mais baisse d'une ligne dans le groupe placebo.

Malheureusement, comme pour la photocoagulation laser, les résultats à plus long terme de la PDT sont encore plus modestes avec l'absence de différence statistiquement significative ($p=0.38$) à 24 mois entre yeux traités et groupe placebo concernant la perte ≥ 3 lignes d'AV ETDRS. Cependant, un gain d'au moins une ligne d'AV reste présent (toujours à 24 mois) dans 40% des yeux traités contre 13% des yeux non traités ($p=0.003$). L'effet bénéfique de la PDT se retrouve aussi au niveau de la vision des contrastes et en angiographie à la fluorescéine (diminution de la taille des néovaisseaux choroïdiens actifs). Ces effets, observés aussi dans la DMLA, sont obtenus avec un nombre moyen de 3.4 séances de thérapie photodynamique au cours de la première année de suivi, un chiffre similaire à celui noté dans la DMLA.⁽³⁰⁾ Cependant, il semble qu'un nombre moindre de séances soit requis chez les Asiatiques.⁽³¹⁾ Par ailleurs, l'efficacité de la PDT est aussi retrouvée pour les néovaisseaux juxtafovéolaires.⁽³²⁾ Quant à la tolérance de la PDT chez les myopes forts, elle semble très satisfaisante, avec l'absence de baisse sévère de l'AV rapportée dans les jours suivants une séance de PDT, contrairement à la DMLA.⁽²⁴⁻²⁵⁾ Les facteurs pronostics intervenant dans la réponse à la PDT sont surtout l'âge du patient (réponse plus favorable chez les plus jeunes) et l'AV initiale tandis que la taille de la lésion ou le degré de myopie ne semblent pas intervenir mais les séries publiées comprennent relativement peu

de patients (30 à 62 yeux).⁽³³⁻³⁵⁾ A noter une étude récente suggérant une efficacité identique de la PDT utilisée à mi-fluence (25 mJ/cm²) sur les néovaisseaux du myope, comme déjà rapporté dans la DMLA.⁽³⁶⁾



Approches chirurgicales

L'efficacité limitée de la PDT a entraîné la poursuite de la recherche d'autres voies thérapeutiques, en particulier chirurgicales. L'exérèse chirurgicale des néovaisseaux du myope fort a ainsi été proposée⁽³⁷⁻³⁸⁾ avec des résultats globalement limités en raison surtout de l'atrophie rétinienne résultante à plus ou moins long terme liée au traumatisme per-opératoire subi par l'épithélium pigmentaire rétinien.⁽³⁹⁾ Les résultats semblent plus satisfaisants lorsque les néovaisseaux sont bien localisés en avant du plan de l'épithélium pigmentaire sur les coupes OCT en pré-opératoire.⁽⁴⁰⁾ Cette approche est cependant aujourd'hui largement abandonnée depuis les résultats négatifs d'une grande étude randomisée américaine concernant l'exérèse des néovaisseaux dans la DMLA.⁽⁴¹⁾ C'est la translocation maculaire limitée qui paraît présenter le potentiel le plus intéressant parmi les approches chirurgicales pour les néovaisseaux de la myopie forte, permettant d'une part d'éloigner la fovéola des néovaisseaux et d'autre part de limiter les complications per et post-opératoires en évitant de réaliser une rétinotomie sur 360°. ^(42,43) Des résultats visuels largement supérieurs à ceux de la PDT ont été rapportés dans des séries rétrospectives avec une amélioration de l'AV ≥ 3 lignes dans 55% des yeux opérés à 2 ans contre seulement 10% dans les yeux traités par PDT.⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾ Si la translocation est envisagée suite à un échec de la PDT, l'indication opératoire doit être posée de préférence dans le mois suivant le traitement, avant l'évolution des néovaisseaux vers un bloc fibreux.

■ Et aujourd'hui les anti-VEGF?

La révolution thérapeutique engendrée par l'apparition des anti-VEGF dans la DMLA exsudative avec en particulier les résultats des études randomisées ANCHOR et MARINA concernant le ranibizumab (Lucentis®) et la très nette amélioration des résultats visuels obtenus avec le ranibizumab et le bevacizumab (Avastin®) par rapport à la PDT posent naturellement la question de la place de ces anti-VEGF dans le traitement des néovaisseaux du myope fort.⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾ Le problème majeur à l'heure actuelle est l'absence d'étude randomisée en double insu permettant de confirmer l'efficacité du ranibizumab et/ou du bevacizumab chez le myope fort. La situation est bien résumée dans une revue française⁽⁴⁸⁾ datant de 2009 reprenant les résultats de 14 études pilotes, toutes monocentriques (réalisées dans un seul centre à la fois) et sans groupe de contrôle, mais avec à chaque fois des résultats supérieurs à ceux rapportés avec l'étude VIP utilisant la PDT (notamment un gain d'au moins 2 lignes d'AV dans 10 études sur les 14 rapportées). Cette revue souligne les 3 raisons pouvant actuellement être avancées en faveur d'un recours aux anti-VEGF pour la prise en charge des néovaisseaux compliquant la myopie forte : une excellente tolérance des anti-VEGF (ranibizumab et bevacizumab) administrés par voie intra-vitréenne selon les données disponibles, les résultats visuels très encourageants rapportés dans les séries publiées et l'absence d'autre option thérapeutique satisfaisante avec en particulier les résultats relativement décevants au long cours avec la PDT comme avec la photocoagulation laser.⁽⁴⁸⁾ Depuis, d'autres études sont parues concernant les résultats des anti-VEGF dans les néovaisseaux compliquant la myopie forte, chaque mois (bibliographie analysée en juillet 2010) apportant pratiquement de nouvelles données mais avec toujours l'absence d'étude

randomisée en double insu ! Parmi les études récentes, on relève une autre étude française⁽⁴⁹⁾ rapportant une amélioration ≥ 3 lignes ETDRS dans 15 sur 32 yeux traités (47%) avec un recul médian de 17 mois (la médiane du nombre d'IVT requises sur cette durée étant de 3 injections). Cette amélioration fonctionnelle s'accompagne bien entendu d'une amélioration anatomique confirmée par une diminution de l'épaisseur centrale rétinienne moyenne en OCT et la régression des phénomènes de diffusion en angiographie. Aucun effet indésirable local ou systémique lié au traitement n'est rapporté. Parmi les autres études, soulignons plusieurs séries rapportant des résultats à plus long terme des anti-VEGF (sur 2 ans), semblant eux aussi satisfaisants.⁽⁵⁰⁻⁵³⁾ Une étude randomisée comparant l'efficacité de l'Avastin® et celle du Lucentis® chez 32 patients myopes ayant développé des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires n'a pas permis de retrouver une différence significative dans les résultats anatomiques ou fonctionnels mais le suivi des patients (ne dépassant pas 6 mois) et leur nombre limité ne permettent à l'évidence aucune conclusion définitive.⁽⁵⁴⁾ La plus grande série actuellement disponible concernant les anti-VEGF pour les néovaisseaux du myope fort est une étude coréenne rétrospective récente (mars 2010) comparant les résultats visuels chez 128 patients dont 51 ont été traités par PDT, 63 par des anti-VEGF et 28 par une combinaison des deux. Les auteurs rapportent une perte <15 lettres dans presque 99% des patients traités par les anti-VEGF seuls contre 93% des patients traités par une combinaison PDT+anti-VEGF et 73% de ceux ayant bénéficié de la PDT seule. En parallèle, une amélioration de plus de 3 lignes est notée dans 40% des yeux en cas de traitement par anti-VEGF contre seulement 18% avec la PDT seule et 21% avec un traitement combiné anti-VEGF+PDT.⁽⁵⁵⁾ Ces résultats corroborent ceux d'une série

japonaise de septembre 2009 comparant 42 patients traités par PDT et 43 par anti-VEGF de type Avastin. Dans plusieurs de ces séries, les auteurs rapportent une progression plus importante de l'atrophie chorio-rétinienne autour des néovaisseaux chez les patients traités par PDT, cette augmentation pouvant être liée à une moindre efficacité de la PDT sur la prolifération des néovaisseaux et la migration des cellules de l'épithélium pigmentaire (stimulées par le VEGF) et/ou à un effet délétère de la PDT sur l'épithélium pigmentaire.^(50,56) Pour certains, les néovaisseaux traités par les anti-VEGF continuaient généralement à diminuer de taille pendant la période de suivi alors que, dans le cas des néovaisseaux traités par PDT, aucune diminution de la taille des néovaisseaux n'est rapportée, y compris en cas d'amélioration visuelle.⁽⁵⁰⁾ Même si des différences de réponse entre les myopes Asiatiques et les myopes « Caucasiens » ont déjà été rapportées en particulier concernant la PDT,⁽³¹⁾ ces données ne peuvent que renforcer l'intérêt d'un recours aux anti-VEGF dès l'identification des néovaisseaux chez les myopes. Signalons aussi une série belge récente⁽⁵⁷⁾ suggérant qu'un nombre moindre d'IVT serait requis chez les myopes « jeunes » développant des néovaisseaux par rapport aux plus âgés (1,75 IVT pour un âge moyen de 39,5 ans contre 3,75 IVT pour un âge moyen de 68,5 ans avec un recul de 12 mois). Ceci rejoint la notion bien établie d'un meilleur pronostic visuel des néovaisseaux choroïdiens chez les myopes les plus jeunes.⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ En plus de l'âge, la taille des néovaisseaux et l'AV initiale apparaissent comme 2 autres facteurs déterminants dans le pronostic (comme dans la DMLA d'ailleurs). Enfin, si la tolérance des IVT d'anti-VEGF chez le myope fort dans les études mentionnées ci-dessus ne semble pas être différente de celle observée dans la DMLA exsudative, la prudence reste de mise vu la taille relativement réduite des séries actuelles.

>>>>

En pratique quelle prise en charge actuellement ?

Dans un monde idéal, les questions soulevées par les anti-VEGF dans la prise en charge des néovaisseaux de la myopie forte seraient déjà tranchées par des études randomisées en double insu. En attendant les résultats de telles études, les données déjà existantes et présentées en partie ci-dessus permettent de ne plus exclure les anti-VEGF de la prise en charge des néovaisseaux du myope fort. Nos patients réclament à juste titre les traitements les plus efficaces pour retrouver la meilleure vision et ceci est sans doute encore plus vrai

pour les jeunes patients. La difficulté aujourd'hui pour l'Ophtalmologiste est de proposer et d'utiliser les IVT d'anti-VEGF de la manière la plus optimale vues les limites actuelles de nos connaissances mais aussi considérant que la thérapie photodynamique avec Visudyne® est la seule bénéficiant pour l'instant d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) officielle pour les néovaisseaux rétrofovéolaires du myope fort. L'information soigneuse des patients, préalable indispensable à la réalisation du traitement, n'est pas toujours simple dans ce contexte. En dehors de l'efficacité très probable des anti-VEGF, plusieurs questions restent

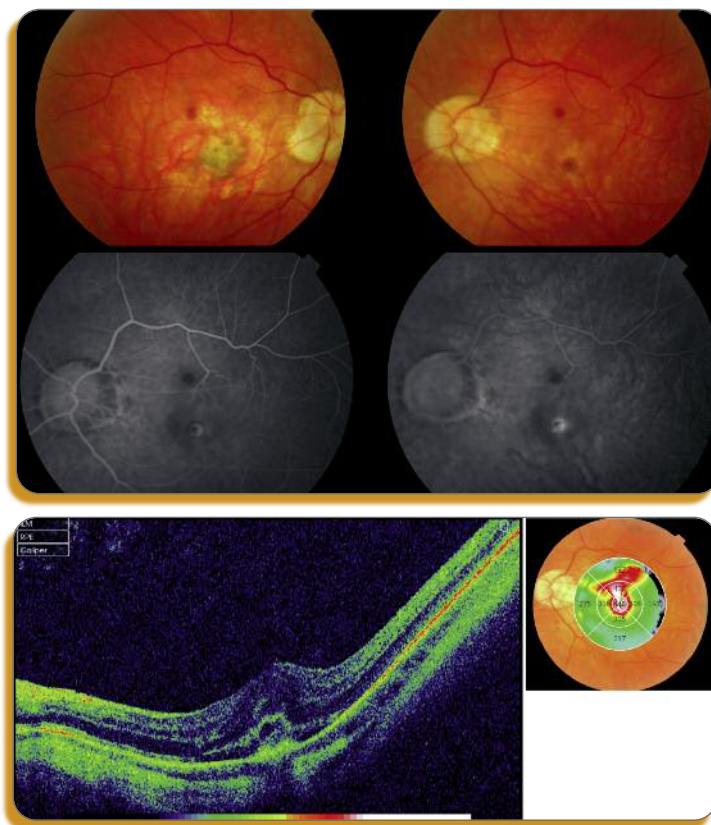


Figure 1 :

A - Patient myope fort (-18D) de 52 ans se présentant pour une baisse visuelle de l'œil gauche à 20/160 avec métamorphopsies. L'œil droit avait bénéficié d'une thérapie photodynamique (PDT) 4 ans auparavant avec néanmoins une évolution défavorable, une AV résiduelle <20/200 et un aspect de tâche de Fuchs. A l'œil gauche, on note une lésion grisâtre au niveau maculaire. La séquence angiographique en fluoresceïne montre des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires relativement peu étendus.

B - OCT montrant à la fois une hyper-réflexivité en regard des néovaisseaux et une infiltration liquidienne centrale nette. A noter que l'épaississement observé sur la cartographie en supéro-maculaire est liée à une membrane épi-rétinienne. Un traitement combiné par PDT et injection intra-vitréenne de Lucentis est proposé sur ce 2ème œil.

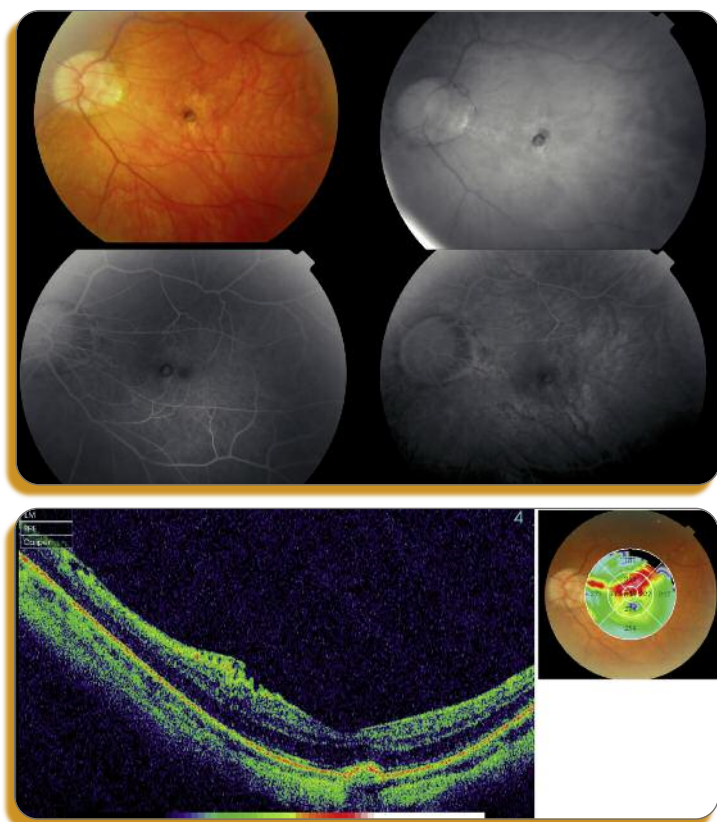


Figure 2 : Contrôle 1 mois après traitement. AV = 20/40.

A- Absence d'hémorragie ou de soulèvement évident au fond d'œil. Les bords pigmentés de la lésion sont bien soulignés sur le cliché en lumière rouge. Nette amélioration sur la séquence angiographique avec diminution de la perfusion des néovaisseaux et surtout absence de diffusion. Légère atrophie sur le bord temporal inférieur de la lésion.
B- Aspect fibreux sur l'OCT sans infiltration liquidienne centrale mais avec un épaissement stable en supéro-maculaire lié à la membrane épi-rétinienne. A noter une bonne conservation de la limitante externe au niveau central.

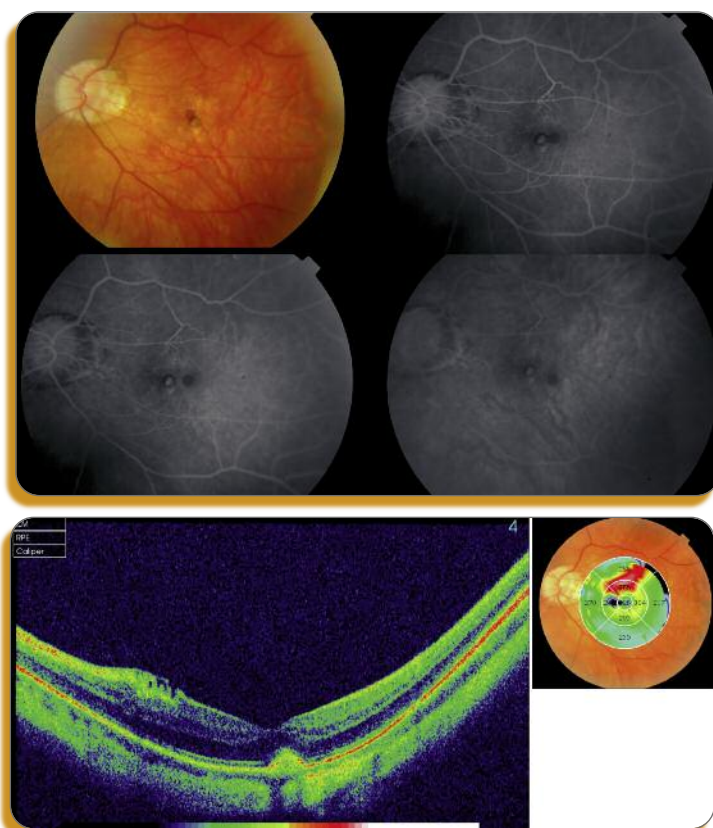


Figure 3 : Contrôle à 3 mois. AV stable à 20/40.

A- Stabilité apparente du fond d'œil. Simple coloration sur la séquence angiographique.
B- Absence d'infiltration liquidienne centrale sur l'OCT avec un aspect toujours bien conservé de la limitante externe au niveau central. Membrane épi-rétinienne bien identifiable mais sans retentissement fovéolaire.

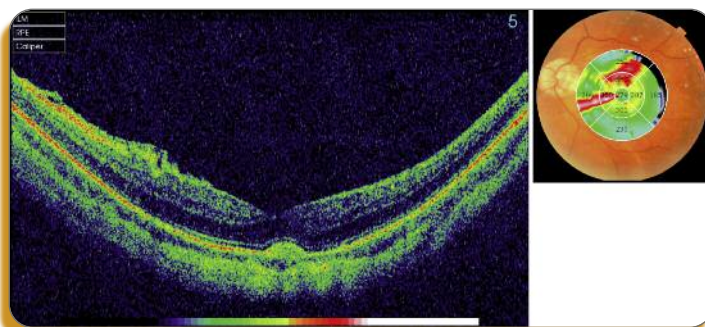


Figure 4 : Un an plus tard. AV=20/32.

A- Aspect remarquablement stable du fond d'œil et de la séquence angiographique sans diffusion suspecte.
B- OCT satisfaisante avec absence d'infiltration liquidienne évidente au niveau fovéolaire et un épaissement uniquement en rapport avec la membrane épi-rétinienne épargnant toujours la fovéola. Patient toujours très satisfait de sa vision !

aujourd'hui en suspens. Dans quelle mesure une PDT suivie par un contrôle à 4 ou 6 semaines (avec éventuellement le recours aux anti-VEGF en l'absence de régression totale des phénomènes exsudatifs en angiographie et en OCT) peut-elle faire perdre une chance de récupération visuelle par rapport à un traitement par anti-VEGF d'emblée? Un traitement initial par une combinaison d'anti-VEGF et PDT effectués le même jour ou à un intervalle très rapproché (24 à 72 heures) permet-il à la fois d'optimiser le pronostic visuel en limitant le nombre d'IVT requises? La PDT est-elle plus efficace à fluence réduite (25 J/cm^2) chez le myope fort en cas d'association avec les anti-VEGF? Les réponses à ces questions sont à l'évidence discutables pour l'instant en l'absence d'étude randomisée. Le pronostic moins bon chez les myopes les plus âgés incite certains auteurs à proposer les anti-VEGF d'emblée pour ces patients⁽⁶¹⁾ mais cet argument peut aussi être valable en présence d'autres facteurs de mauvais pronostic comme des néovaisseaux de plus grande étendue à l'angiographie ou une AV initiale plus faible ou encore l'atteinte d'un deuxième œil (*Figure 1 et suivantes*).

Les praticiens les plus prudents, ou encore en cas de réticence du patient à une IVT, peuvent proposer une approche initiale par PDT seule. Cependant, un contrôle précoce, vers 1 mois, semble souhaitable dans ce cas, le recours aux anti-VEGF après une réponse insuffisante à la PDT étant difficilement contestable. On peut aussi proposer, toujours après information soigneuse du patient et sur la base à la fois de la

conviction du praticien et des données actuelles, un traitement initial par une IVT d'anti-VEGF ou par une combinaison d'anti-VEGF et PDT (plutôt à fluence réduite) effectués le même jour ou à un intervalle très rapproché. Dans tous les cas, le nombre relativement faible d'IVT requises dans les séries actuelles incite à proposer la réalisation d'une seule IVT à la fois et non à programmer 3 injections mensuelles d'emblée comme lors de la phase d'induction dans la DMLA exsudative. Par ailleurs, un examen préalable de la périphérie rétinienne chez ces patients myopes forts est préférable avant toute IVT pour rechercher, et au besoin traiter, des lésions pouvant induire un décollement de rétine, complication théorique possible des IVT mais dont le risque est nettement plus élevé chez le myope fort en l'absence de tout effet iatrogène.

Pour la suite, il semble préférable que le bilan réalisé à la visite mensuelle de contrôle inclue des examens d'imagerie complète (angiographie et OCT), l'interprétation de l'OCT chez le myope fort (surtout s'il s'agit d'éliminer la présence d'une petite infiltration liquidienne) étant parfois délicate, y compris en OCT-SD. En l'absence de persistance ou de récurrence néovasculaire, les intervalles de suivi peuvent progressivement être allongés, les patients étant souvent assez « sensibles » aux signes fonctionnels d'une récurrence et devant pouvoir au besoin être examinés très rapidement au moindre changement. Quant à la photocoagulation laser, son rôle actuel ne peut plus concerner que les néovaisseaux très à distance de la fovéola (plus de 400 voire 500 μ). La

progression ultérieure de la cicatrice de photocoagulation (suivant l'axe du conus atrophique péri-papillaire présent et la gêne potentielle liée à la localisation de l'éventuel scotome résultant)⁽²⁷⁾ doit bien entendu être prise en compte avant de réaliser un tel traitement.

Conclusion

Les progrès de l'imagerie rétinienne et la publication d'études avec un suivi longitudinal long contribuent à améliorer nos connaissances sur la physiopathologie des néovaisseaux choroïdiens compliquant la myopie forte. Cependant, les modalités d'intégration des anti-VEGF par injection intravitréenne dans la prise en charge de cette redoutable pathologie restent le principal défi à l'heure actuelle. Il est certes paradoxal qu'un traitement aussi prometteur dans les études pilotes n'ait toujours pas été évalué dans le cadre d'études randomisées en double insu malgré l'importance de cette pathologie en clinique. Dans l'intervalle (espérons court) qui nous sépare des résultats de telles études, une connaissance minutieuse des données disponibles, une information soigneuse du patient et l'analyse précise du pronostic selon les données de l'imagerie, l'AV et l'état du deuxième œil, devraient permettre de proposer une approche optimale adaptée pour chaque cas. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Références en page 62

RENCONTRES...



MicroShooter®

Il s'agit d'un nouvel implant préchargé de Human Optics, qui a été largement présenté lors du récent Congrès de l'ESCRS à Vienne.

www.humanoptics.com

D'après un communiqué de presse de Human Optics

Glaucome et inflammation

FLORENT APTEL, PHILIPPE DENIS - Service d'Ophtalmologie, Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Introduction

Certaines maladies inflammatoires oculaires ou leurs traitements peuvent entraîner une élévation de la pression intraoculaire (PIO). A contrario, certains traitements du glaucome peuvent favoriser la survenue d'une réaction inflammatoire ou aggraver une uvéite préexistante. Le symposium "Glaucome et inflammation" a permis de rappeler les mécanismes et la prise en charge de l'hypertonie cortico-induite, des glaucomes uvéitiques et de l'inflammation liée aux analogues de prostaglandines.

Glaucome cortisonique

Pr M. Labetoulle, Paris

L'utilisation des corticoïdes, notamment par voie locale, est un traitement efficace de la plupart des pathologies inflammatoires oculaires et est, de ce fait, généralement envisagée comme traitement de première ligne. Néanmoins, les corticoïdes, surtout lorsqu'ils sont utilisés de manière prolongée ou inadaptée, peuvent avoir des effets secondaires, parmi lesquels le glaucome cortisonique qui est une pathologie potentiellement cécitante.

Les facteurs de risque de survenue d'un glaucome cortisonique sont assez bien connus. L'élévation cortico-induite de la PIO est dépendante de la nature et de la dose du corticoïde, de la voie d'administration, de la durée d'utilisation

et de susceptibilités individuelles liées aux caractéristiques génétiques et tissulaires de chacun. Les corticoïdes ayant un plus grand pouvoir de pénétration intraoculaire, leur permettant d'atteindre plus aisément le trabéculum, induisent plus fréquemment une élévation de la PIO. Ainsi, il a été montré que la fluorométholone et la riméxolone, qui sont deux corticoïdes diffusant peu en chambre antérieure et rapidement métabolisés, induisent respectivement 3 et 11 fois moins d'hypertonie que la dexaméthasone. De façon similaire, les formes galéniques dites retard favorisent la survenue d'une hypertonie en allongeant le temps d'action des corticoïdes sur les structures oculaires. Ainsi, les injections intra-vitréennes de triamcinolone entraînent fréquemment des hypertonies importantes et prolongées. Toutes les voies locales d'administration (topiques, sous-conjonctivales, sous-ténoniennes, intra-vitréennes) peuvent provoquer un glaucome cortisonique. A contrario, l'utilisation de corticoïdes par voie systémique se complique assez rarement d'hypertonie, moins souvent que lors de l'administration par voies nasopharyngée ou inhalée. Les modifications tissulaires expliquant l'élévation de la PIO font intervenir une diminution du remodelage des glycosaminoglycanes de la matrice extracellulaire du trabéculum, et parfois une accumulation de myocilline, dont le gène responsable de sa synthèse peut être induit par les corticoïdes. Il existe de ce fait très probablement des susceptibilités individuelles au développement d'une hypertonie cortico-induite. De façon similaire, les antécédents familiaux de

glaucome, la myopie forte, le diabète et le jeune âge ont été identifiés comme augmentant significativement le risque de survenue d'un glaucome cortisonique.

En cas de survenue d'une hypertonie cortico-induite, un traitement hypotonisant topique suffit généralement à contrôler la PIO. Un sevrage progressif des corticoïdes devra, si cela est possible, être progressivement réalisé. En cas d'utilisation de corticoïdes pour traiter une pathologie inflammatoire de la surface oculaire (infection par le virus de l'herpès, rejet d'une greffe de cornée, etc.), un relais par un collyre à base de cyclosporine pourra être envisagé. Pour une inflammation intraoculaire, une substitution du corticoïde initialement prescrit par de la fluorométholone ou de la riméxolone pourra être réalisée. Dans d'exceptionnels cas, une vitrectomie ou un lavage des espaces sous-conjonctivaux peut être proposé afin de retirer le produit accumulé. Enfin, la survenue d'un premier épisode d'hypertonie cortico-induite contre-indiquera l'utilisation ultérieure de formes retards et nécessitera un suivi pressionnel plus fréquent.

Comment varie la PIO en cas d'uvéite et pourquoi ?

Pr Ph. Denis, Lyon

La PIO des patients atteints d'uvéite est souvent abaissée, du fait d'une inflammation des corps ciliaires pouvant entraîner une réduction de la sécrétion

* Symposium Alcon - ROI Lyon 2010

de l'humeur aqueuse par l'épithélium ciliaire et d'une ouverture de la voie uvéosclérale. Néanmoins, certaines uvéites peuvent se compliquer d'une élévation de la PIO voire même de véritables glaucomes dits secondaires. Ainsi, on estime qu'environ 10 % des cas d'uvéites, quelque soient la forme et l'étiologie, se compliquent d'une hypertension oculaire. Le risque d'élévation de la PIO dépend du type d'uvéite, de l'âge de début et de la durée d'évolution, de l'importance de l'inflammation et de la prise en charge. Certaines étiologies, telles que l'arthrite chronique juvénile, l'hétérochromie de Fuchs, le syndrome de Posner-Schlossman et les infections par les virus de la famille des *herpesviridae*, se compliquent plus fréquemment d'une élévation de la PIO. Les uvéites de l'enfant se compliquent également plus souvent d'hypertonie que les uvéites de l'adulte, dans environ 30 à 35 % des cas. Parmi ces uvéites, l'arthrite chronique juvénile, surtout lorsqu'elle est associée à la présence de facteurs anti-nucléaires, se complique d'un glaucome qui est diagnostiqué tardivement à cause du caractère indolent et pauci symptomatique de l'inflammation.

En cas de survenue d'une hypertension chez un patient atteint d'uvéite, l'examen gonioscopique permet généralement d'identifier le mécanisme en cause et le traitement adapté. La mise en évidence d'une fermeture de l'angle irido-cornéen devra faire réaliser une gonioscopie

dynamique qui permet de distinguer une simple apposition irido-trabéculaire réversible de véritables synéchies angulaires irréversibles. Une apposition irido-trabéculaire survient souvent en cas de blocage pupillaire, lorsque l'élévation de la PIO en chambre postérieure repousse la racine de l'iris vers la trabéculum et la cornée. Chez les patients atteints d'uvéite, un blocage pupillaire peut compliquer des synéchies irido-cristalliniennes circonférentielles. Ces synéchies postérieures sont particulièrement fréquentes en cas d'uvéites granulomateuses. Une effusion uvéale ou une inflammation accompagnée d'un épaississement du corps ciliaire peuvent être des causes plus rares d'apposition irido-trabéculaire sans blocage pupillaire. Les synéchies antérieures périphériques compliquent les uvéites chroniques et récidivantes et sont favorisées par une étroitesse préalable de l'angle irido-cornéen (*Figure 1*). Une hypertension à angle ouvert chez un patient atteint d'uvéite peut être liée à l'encombrement des mailles trabéculaires par des précipités ou des cellules inflammatoires, à une inflammation des cellules du trabéculum notamment en cas d'uvéite antérieure virale, à la survenue d'un glaucome cortisonique, ou à une hypersécrétion d'humeur aqueuse en cas de syndrome de Posner-Schlossman. L'examen gonioscopique dicte la prise en charge thérapeutique. Une iridotomie devra être réalisée en cas de

séclusion pupillaire avec « iris bombé ». Des synéchies antérieures responsables d'une hypertension rebelle au traitement médical devront faire envisager une chirurgie filtrante.

IVT, faut-il prévenir l'hypertonie ?

Dr Ph. Germain, Lyon

La voie d'administration intra-vitréenne est de plus en plus utilisée pour délivrer des médicaments au segment postérieur, notamment des inhibiteurs du VEGF (ranibizumab, bevacizumab et pegaptanib), des corticoides (triamcinolone) et des antibiotiques ou antiviraux. Au-delà de ses avantages nombreux, cette voie d'administration peut se compliquer d'hypertonie oculaire immédiate ou retardée.

L'hypertonie oculaire précoce est constante et mécaniquement liée à l'injection d'un certain volume de liquide dans un espace clos et délimité par des parois relativement rigides. Une hypertension supérieure à 30 mm Hg est ainsi notée chez plus de 30 % des patients après de telles injections. Le niveau du pic pressonnier atteint dépend essentiellement du volume injecté, ainsi que de la PIO initiale, du volume de la cavité vitréenne et des propriétés mécaniques de la coque sclérale. Ainsi, le volume injecté n'est que de 50 µl pour le ranibizumab et le bevacizumab, limitant l'augmentation de PIO. La réalisation d'injections chez des patients hypermétropes ayant des yeux de petite taille augmente le risque d'hypertonie. De façon similaire, le risque est plus élevé chez les sujets âgés du fait de la perte d'élasticité des tissus, notamment de la sclère.

Les recommandations émises par les sociétés savantes vis-à-vis de l'hypertonie précoce ne sont pas consensuelles. Il est recommandé de mesurer la PIO avant la réalisation d'une injection intra-vitréenne et, en cas de

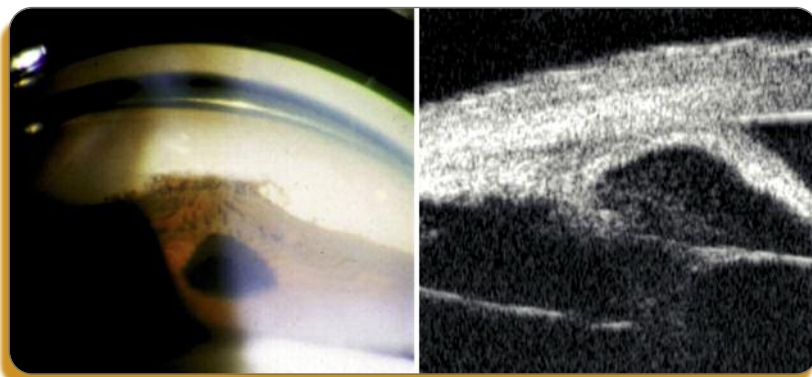


Figure 1 : Synéchie antérieure périphérique compliquant une uvéite antérieure chronique et observée en gonioscopie (gauche) ou en biomicroscopie ultrasonore 50 MHz (droite).

glaucome préalable, d'équilibrer au maximum la PIO, de différer l'injection si la PIO est supérieure à 35 mm Hg et de réaliser une surveillance rapprochée après l'injection. Le volume injecté ne doit pas dépasser 100 µl. La perception des mouvements doit être testée juste après l'injection afin de rechercher une élévation pressionnelle majeure compliquée d'une interruption du flux artériel oculaire. Le suivi de la PIO une semaine après l'acte est conseillé en cas de première injection, d'injection de triamcinolone ou de glaucome sous-jacent. Il est à noter que la réalisation d'une paracentèse systématique est maintenant déconseillée en raison de risques potentiels.

La survenue à distance d'une hypertension ou d'un glaucome cortico-induit après injection intra-vitréenne de triamcinolone est relativement fréquente, pouvant atteindre jusqu'à 40 % des patients. Le délai de survenue est variable, de 1 semaine à 3 mois en général. Des études ont montré, qu'après injection intra-vitréenne de corticoïdes, un traitement médical hypotonisant était institué chez 23 à 52 % des patients, et une chirurgie filtrante réalisée chez 0,9 à 3 % des patients. Enfin, il est à noter que des hypertensions tardives ont également été observées après injection d'inhibiteurs de VEGF, sans que le mécanisme soit connu avec certitude.

Hyperhémie sous prostaglandine ... une réaction inflammatoire ?

Pr Ph. Denis, Lyon

Les analogues de prostaglandines (PGs) représentent maintenant la classe thérapeutique la plus fréquemment prescrite en première intention pour le traitement du glaucome chronique. Ils ont l'avantage d'avoir peu d'effets secondaires systémiques, contrairement à certaines classes thérapeutiques plus anciennes telles que les bêtabloquants. La survenue

d'une hyperhémie conjonctivale est l'effet secondaire le plus fréquent d'un traitement par analogues de PGs.

Les prostaglandines sont des métabolites de l'acide arachidonique obtenus par action de phospholipases sur des phospholipides membranaires, notamment l'acide arachidonique. Les PGs sont des médiateurs autocrines et paracrines chimiques qui agissent sur de nombreuses cellules et organes, et sont notamment impliqués dans la réaction inflammatoire. Actuellement, 9 récepteurs et sous-types de récepteurs cellulaires aux prostaglandines sont connus. La fixation des prostaglandines à ces récepteurs entraîne une cascade de réactions cellulaires pouvant aboutir à de multiples effets biologiques. Les analogues de prostaglandines synthétiques interviennent moins que les prostaglandines endogènes dans la survenue d'une réaction inflammatoire. Les analogues de la prostaglandine F2 sont utilisés pour leurs propriétés hypotonisantes. La PG F2α entraîne une vasodilatation, une augmentation de la nociception et une augmentation de la pigmentation tissulaire. Cependant, l'effet hypotonisant de la PG F2α est lié à sa fixation sur les récepteurs FP alors que l'effet pro-inflammatoire est lié à la fixation aux récepteurs EP1, EP3 et EP4. L'affinité des PGs aux récepteurs EP et FP est indépendante. De ce fait, à efficacité égale, l'hyperhémie conjonctivale peut varier d'un analogue de prostaglandine à un autre.

Les analogues de PGs entraînent également une libération accrue d'oxyde nitrique, notamment au niveau des cellules endothéliales. L'oxyde nitrique provoque un relâchement du muscle lisse des artères ou artérioles et a de ce fait un effet vasodilatateur. La vasodilatation observée lors d'un traitement par PGs ne relève donc probablement pas d'un mécanisme strictement inflammatoire.

Il n'existe pas de relation directe entre l'efficacité pressionnelle d'un analogue de PG et son effet pro-inflammatoire ou vasodilatateur. De nombreuses études ont par contre montré qu'il existait un

lien fort entre la fréquence des effets secondaires et le risque de mauvaise observance ou d'arrêt du traitement. Une mauvaise observance peut aboutir à un mauvais contrôle pressionnel, puis à une progression accrue de la neuropathie optique glaucomateuse. Le risque de survenue d'une hyperhémie conjonctivale doit donc être considéré lors du choix ou de la substitution d'un analogue de PGs, surtout chez les patients à risque de mauvaise observance.

Conclusions

Les associations possibles entre les pathologies inflammatoires de l'œil, leurs traitements et la pression intraoculaire doivent être connues. Les mécanismes pouvant aboutir à une élévation de la PIO ou à la survenue d'un glaucome chez les patients atteints d'uvéites sont nombreux.

Un simple examen gonioscopique permet cependant souvent d'identifier le mécanisme en cause et le traitement à réaliser. Les corticoïdes, qui sont un traitement efficace de la plupart des pathologies inflammatoires oculaires, doivent être prescrits avec précaution et sous surveillance en raison du risque de survenue d'un glaucome cortisonique. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Que retenir

- Le glaucome cortisonique est une complication fréquente et parfois redoutable de la corticothérapie locale au long cours
- Privilégier les collyres à base de fluro-métholone ou de riméxolone en cas de facteurs de risque de glaucome cortisonique
- Envisager avec prudence les injections intra-vitréennes chez les patients glaucomateux
- Importance de l'examen gonioscopique en cas d'élévation de la PIO chez un patient atteint d'uvéite

Lettre d'un patient



ALAIN BRON - CHU - Dijon

La médecine et l'ophtalmologie telles qu'elles sont pratiquées aujourd'hui ont fait de nous des techniciens de plus en plus pointus. On raisonne en milligrammes pour de nombreux paramètres biologiques, on sait sculpter la cornée au micron près, on peut disséquer les différentes couches de la rétine avec une résolution de 5 microns grâce à l'OCT, on opère la cataracte par une incision de 1,8 mm et les exemples ne manquent pas. En ligne avec cette précision qui ne cesse de s'affiner on va traiter un œdème maculaire, une uvéite, une pression intraoculaire, en oubliant que tout cela est porté finalement par un être humain.

Loin de cracher dans la soupe ces progrès sont considérables et grâce aux efforts des chercheurs et des industriels, ils ont permis de rendre service à de très nombreux patients. Cependant il est un côté de notre métier de base qui nous échappe de plus en plus, c'est ce que l'on peut approcher quand nous mêmes ou nos proches ont besoin de recourir à un médecin pour problèmes médicaux ou chirurgicaux.

La lettre qu'a accepté de publier *Réflexions Ophtalmologiques* en accord avec son auteur, nous éclaire sur la perception du patient lui même au travers de son propre parcours qui dans le cas particulier est long puisqu'il s'agit d'un glaucome congénital. J'ai reçu cette lettre récemment et vu la qualité tant du contenu que du style j'ai pensé qu'elle pouvait apporter au lecteur ce qu'elle m'a donné : pour reprendre les termes même du Docteur Jacques Halimi, Directeur de *Réflexions*, « un texte remarquable, émouvant et intelligent » et qui concluait avec l'adage célèbre d'un de nos Pères de la Médecine, François Rabelais « Science sans conscience n'est que ruine de l'âme ».

PR ALAIN BRON - CHU - Dijon

Introduction

Suivi à l'Hôpital Général de Dijon, dans le service d'Ophtalmologie, depuis la découverte d'un glaucome congénital en 1969, je réfléchis beaucoup sur la maladie, ses conséquences dans la vie de tous les jours chez le sujet que je suis.

Ces 40 dernières années, j'ai eu tout le loisir de m'interroger sur ce qu'est la vie avec le glaucome, et, de manière plus aiguë, ces derniers temps, m'est apparue l'idée que je devais vous faire part du fruit de réflexions personnelles.

Alors qu'elle interviewe un acteur de cinéma, qui joue le rôle d'un marshall borgne, la journaliste s'étonne : « *Mais ça doit être difficile de jouer avec un seul œil, non ?* »

L'acteur répond, avec le sourire : « *Je pensais que cela serait compliqué, mais en fait, non. Cela gêne un peu votre perception de la profondeur, mais le cache-œil était très confortable, et entre deux plans... je le relevais.* »

Il est aisé d'imaginer qu'en effet, ce doit être très confortable, un cache-œil, qui plus est, si l'on sait qu'il sera toujours possible de le relever en cas de gêne. Oui, mais, le cinéma n'est pas la vie et

la perte d'un œil ne s'efface pas entre deux plans de son existence. Pas plus qu'elle ne se résume à la seule perte de la perception de champ et de profondeur. Elle est, dans la vraie vie, une absence présente qui vous habille d'une posture incroyablement redoutable. Dans la vie du borgne, (on croitera souvent les mots vie et vue), pas d'entr'acte pour revenir à un champ de vision large. Il faut non seulement apprendre à composer avec un panoramique modeste, mais aussi anticiper, affronter le regard de l'autre, transcender une vision insuffisante pour en faire une arme, dompter les circonstances fâcheuses, et dans mon cas, mesurer

la confiance de ceux qui sauront accepter cette part de honte, sentiment à honnir, mais ressenti permanent quand la maladie s'est engluée dans le non-dit familial d'une époque.

Je n'ai jamais souhaité recouvré la vue. De mon œil droit, emporté par un glaucome à la naissance, je n'ai gardé les premiers temps que des ombres, puis au fil des ans, des souvenirs, pour enfin, aujourd'hui, rideau baissé, ne plus rien retenir. Je n'ai jamais envisagé, dans un monde de science-fiction techniquement plausible, le retour miraculeux d'une vision totale de mon espace. Je crois même pouvoir dire que je fuirais l'opération si elle existait.

Il faut sans doute remonter aux premiers mois de la vie pour tenter d'expliquer de quel droit la honte a pu s'immiscer dans une embrouille purement anatomique, ne mettant ni en péril ma santé générale, ni en sursis la vision de l'œil gauche, valide, scruté et reluqué comme une star de magazine, dans un suivi hospitalier régulier.

La seule trace, tangible, le seul parcours qui fait que mon œil droit a vécu sans voir et existe sans m'être utile, repose dans mon dossier médical. Ses premières pages jaunies par le temps inspirent l'idée du feuilleton interminable, d'une épopée que d'interne en interne l'on se transmet oralement, plutôt que l'on ne le consulte, car il serait trop ambitieux et chronophage de se plonger dans l'histoire, depuis son commencement, en octobre 1969. L'année où l'homme a marché sur la Lune, j'ai été opéré, et les premiers mots des médecins sont devenus les premiers éléments d'un dossier qui vit encore. Un dossier que les nouvelles technologies n'ont pas aboli. Mieux, elles viennent, de mesures nouvelles en projections d'imagerie moderne, alimenter l'ensemble de mon œuvre.

Au fil des pages, les écritures diffèrent, les encres ont évolué, les données chiffrées se bousculent, l'une chassant la précédente, les résultats d'exams sont colorés, les photos plus pointues. Mon œil est entré dans l'ère du numérique et de la pixellisation, alors qu'il n'a jamais été capable de rendre compte d'une simple image correctement. Rien que pour cela, mon œil droit est un héros, faisant la nique à l'œil gauche, presque ordinaire.

Cela dit, j'accommode ou je m'accommode de cet éventail de sentiments aussi diffus que la honte, la gêne, la malchance, tout en sachant que la chance de profiter du cache-œil imaginaire dont j'aurais voulu maintes fois m'emparer aussi facilement qu'un accessoiriste sur un plateau de tournage, n'aurait pas changé grand chose. Toute mon enfance, j'ai caché, à mes amis, mes rencontres, la maladie, tu son nom et plissé les yeux pour cacher la mégallocornée que je présumais dérangeante pour le regard des autres. Ne pas la supporter dans le reflet du miroir m'autorisait à ne pas l'imposer aux autres. De fait, jamais je n'ai cru les personnes qui, plus tard, me dirent : « *Si tu ne nous l'avais pas dit, on n'aurait jamais su.* » Ce que je prenais pour un mensonge poli n'a fait que prolonger ce sentiment honteux. C'est encore le cas, je dois l'avouer, aujourd'hui.

Mais pourquoi la honte ? Sans doute parce qu'il convenait de ne pas faire la publicité de ce handicap indolore. Ni les médecins, ni ma famille ne m'incitaient, enfant, à dire les choses, mettre des mots sur cette retransmission d'images incomplète. Se taire valait mieux, à une époque (nous étions dans les chatoyantes années 70) où les efforts en terme de santé publique se cristallisaient essentiellement sur les campagnes de prévention du tabagisme.

Ah, ces affiches anxiogènes, dans les salles d'attente, qui taisaient le mot « cancer » mais criaient que fumer était mal !

Mieux valait se taire, donc, ne pas trop poser de questions, se contenter d'un œil qui fonctionne, un mieux que rien du tout. Ce n'était pas un halo de fumée qui entourait mon cas, c'était un épais mystère qui n'avait pas lieu d'être, mais qui existait bel et bien. On allait « à l'ophtalmo », ou « chez l'ophtalmo », sans savoir trop à quoi s'attendre, sans espérer ni bonnes, ni mauvaises nouvelles, on y allait parce qu'il fallait y aller. Ni plus, ni moins.

Ce silence imposé résonnait d'autant plus qu'il ne faisait pas sens dans la tête de l'enfant puis de l'ado que je fus. Pas plus ne faisait-il sens dans des salles d'attente bondées, (l'accueil des patients, à l'hôpital, était déjà problématique il y a 30 ou 40 ans) où jamais je ne trouvais visage ami, ni compagnon d'infortune avec qui partager mes interrogations. Je venais faire baisser la moyenne d'âge des patients, mais ne croisais jamais un regard réconfortant. La honte se muait en solitude, la solitude faisait rejaillir la honte.

Les internes taiseux du XXI^{ème} siècle ont aussi largement contribué à cette idée d'isolement. Une seule fois, la question m'a été posée : « *Quel métier exercez-vous ?* ». A ma demande de pouvoir au moins rencontrer un psychologue dans le service ophtalmo, il m'a été opposé une fin de non-recevoir. Plus décourageant encore, en début d'année, une nouvelle tentative pour consulter cette personne s'est avérée élément révélateur d'un mal profond chez moi. La secrétaire au téléphone faisait la grosse voix pour me dire qu'il ne fallait pas y compter, grondait l'enfant que je redevenais au bout du fil, en me disant que seuls les cas les plus critiques pouvaient prétendre à ce luxe.

Parfois, pour masquer cette honte que je ne comprends pas, je le confesse, je fanfaronne. Je donne des précisions à un jeune interne mal assuré que l'examen de mon œil embarrasse. A d'autres moments, en vieux de la vieille du service, je rappelle à qui veut l'entendre que j'ai connu ce service dans un autre lieu, que je fréquentais déjà les sièges et les machines quand le jeune blanc-bec qui me fait lire les grosses lettres au fond du box était encore en culottes courtes.

J'ai une confiance (j'ose le mot) « aveugle » dans votre expertise et votre maîtrise des maladies de l'œil, et du glaucome en particulier. Aussi, il m'importe de vous livrer ces bribes de réflexions, ce regard personnel et intime que je porte sur ma perception de la maladie.

Peut-être que, tout comme le cow-boy marshall décrit plus haut, j'invente un univers de cinéma, des codes, des décors, des rituels autour de la maladie, ce qui me permet d'exister en tant que patient comme les autres. Peut-être

que votre rôle de praticien vous interdit, fort justement, d'en savoir plus sur les patients que vous suivez. Peut-être que la démarche est maladroite. Dire qu'elle est vitale serait excessif. Plus sûrement, si elle ne fait pas tout, elle m'aide à mieux vivre. ■

Christophe Saconnet
Le 28 février 2011

Symposium Healaflo[®]

au World Glaucoma Congress 2011 - Paris

AUDREY SUBILIA ET BENOÎT GUIGNIER

Service d'Ophtalmologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Healaflo[®] est un implant visco-élastique à résorption lente destiné à s'interposer entre les tissus conjonctifs et scléraux et à limiter le développement de tissus fibrotiques afin d'améliorer le succès de la chirurgie du glaucome, perforante ou non perforante.

■ Effet de l'injection d'acide hyaluronique réticulé dans la trabéculotomie

Dr N. WANG (Chine)

La trabéculotomie est une chirurgie filtrante, technique majoritairement utilisée dans le traitement des glaucomes primitifs à angle ouvert (GPAO). Une des principales complications est la fibrose post-opératoire, dont le dispositif Healaflo[®] permettrait une diminution. L'intérêt de l'injection sous-conjonctivale de 0.1 mL de Healaflo[®] après trabéculotomie standard, a été évaluée dans une étude prospective randomisée sur 50 cas séparés en 2 groupes (Contrôle versus Healaflo[®]). L'efficacité a été évaluée selon 3 critères l'apparence de la bulle, la baisse de la pression intra-oculaire (PIO) et la survenue de complications post-opératoires.

Une augmentation significative de hauteur et de profondeur de bulle et une réduction de la néovascularisation persistante à 6 mois, a été notée dans le groupe Healaflo[®] après examen à la lampe à fente et en OCT du segment antérieur. La PIO a été significativement abaissée dans le groupe Healaflo[®] à 3 et 6 mois (PIO moyenne de 10,8 mmHg dans le groupe Healaflo[®] contre 13,8

mmHg dans le groupe contrôle à 3 mois ; 11,6 mmHg contre 15,2 mmHg à 6 mois). La survenue de complications (hypotonie, injection secondaire de 5-FU, utilisation de médicaments, chambre antérieure étroite) a été plus importante dans le groupe contrôle que dans le groupe Healaflo[®].

En conclusion, Healaflo[®] pourrait maintenir la morphologie de la bulle, prolongerait la diminution de la PIO et pourrait diminuer le risque de survenue de complications d'origine cicatricielle en post-opératoire. Malgré un aspect clinique identique entre une bulle contenant du Healaflo[®] et une bulle enkystée, ces dernières auraient une efficacité moindre sur le contrôle de la PIO.

■ Healaflo[®] dans la sclérectomie profonde

Dr Paolo BETTIN (Italie)

Le Docteur Paolo BETTIN a commencé à utiliser Healaflo[®] en 2008. Lors d'une sclérectomie profonde, il injecte Healaflo[®] sous le volet scléral après sa suture, afin de remplir complètement l'espace, puis après suture conjonctivale, il remplit la bulle de filtration, utilisant ainsi la totalité du produit.

L'étude observationnelle réalisée dans son service portant sur 50 yeux (43 patients) a permis de montrer des résultats intéressants. Le suivi moyen a été de 13 mois. La sclérectomie profonde, associée à une injection de Healaflo[®] lui a permis d'observer une baisse de la PIO (PIO post-opératoire à 11,8 +/- 3,7 mmHg contre 26 +/- 8 mmHg en pré-opératoire) et une diminution du nombre de médicaments anti-glaucomeux

(3,67 +/- 0,87 en pré-opératoire contre 0,06 +/- 0,32 en post-opératoire). Les taux de succès observés ont ainsi été satisfaisants avec 93% des yeux opérés ayant une PIO post-opératoire entre 6 et 21 mmHg avec ou sans traitement, 87% des yeux opérés ayant une PIO post-opératoire entre 6 et 21 mmHg sans aucun traitement, et 80% des yeux opérés ayant une PIO post-opératoire entre 6 et 16 mmHg sans traitement.

■ Utilisation de Healaflo[®] dans les cas difficiles

Pr André MERMOUD (Suisse)

Selon le Pr Mermoud, l'implant idéal aurait pour propriétés :

- d'augmenter la résistance à l'écoulement,
- de maintenir ouvert le réservoir scléral et l'espace sous conjonctival pendant 6 à 12 mois, et
- de diminuer la cicatrisation fibroblastique de la capsule de Tenon. Au cours de sa communication, le Pr Mermoud a aussi pu rappeler quelques unes des propriétés de Healaflo[®] : maintien de l'espace intra-scléral et sous-conjonctival, durée de vie de 3 à 6 mois. En revanche, il a rappelé que Healaflo[®] ne devait pas remplacer la Mitomycine C (MMC), bien qu'il aide à lutter contre la fibrose, et que des études supplémentaires les comparant étaient nécessaires. Selon son expérience, Healaflo[®] peut aussi être utilisé en cas de perforation lors d'une sclérectomie profonde, afin de réduire l'hypotonie post-opératoire, ainsi que dans les reprises chirurgicales et la chirurgie du glaucome congénital.

■ Utilisation de Healaflow® avec l'implant Ex-PRESS® et dans le traitement du décollement choroïdien

Dr E. DAHAN (Israël)

Le Dr Dahan a présenté une étude utilisant simultanément l'implant Ex-PRESS® qui permet de combiner les bénéfices de la trabéculéctomie et de la chirurgie non perforante du glaucome, sans en avoir les inconvénients. Ainsi, Healaflow® pourrait augmenter les performances de l'implant Ex-PRESS® :

- en diminuant la filtration excessive dans les premiers jours post-opératoires,
- en favorisant la formation d'une bulle intra sclérale,
- en diminuant la fibrose sous-conjonctivale.

Comme le Pr Mermoud, Dr Dahan conclut que le Healaflow® pourrait remplacer la mytomycine mais de nouvelles études comparatives sont nécessaires.

Initialement conçu pour être utilisé par voie externe, Healaflow® s'est révélé également utile en injection intracamerulaire dans les cas difficiles d'hypotonie avec décollement choroïdien après chirurgie du glaucome. Trois cas cliniques illustrant son efficacité en post-opératoire (entre J4 et J8 après inefficacité d'autres produits viscoélastiques) dans des cas d'hypotonie sévère avec décollement choroïdien ont ainsi été présentés par le Docteur Dahan au cours du symposium.

■ Healaflow® : résultats cliniques

Dr S. ROY (Suisse)

Le Docteur Roy a ensuite rappelé les résultats de cinq études cliniques prospectives ou rétrospectives réalisées en Suisse dans lesquelles Healaflow® a été utilisé avec succès :

> **Etude rétrospective observationnelle sur la sclérectomie profonde** (Glaucoma center, Montchoisi Clinic, Lausanne) : 55 patients inclus de juin

2008 à décembre 2010, avec un âge moyen de 65 ans pour un suivi moyen de 24 mois. La sclérectomie profonde a permis une diminution de la PIO moyenne de 21,6+/-7,2 mmHg à 11,5+/-3 mmHg et du nombre moyen de traitements 2,4+/-1,2 en pré-opératoire à 0,5+/-0,9 en post-opératoire. Les taux de succès ont été calculés à 89% de succès mitigé (PIO<= 18mmHg avec ou sans traitement) et 68% de succès complet (PIO<=18mmHg sans traitement).

> **Etude rétrospective observationnelle sur la viscocanalostomie** (Glaucoma center, Genève) : 51 patients inclus d'avril 2008 à novembre 2010, avec un âge moyen de 73 ans pour suivi moyen de 26 mois. La viscocanalostomie a permis une diminution de la PIO moyenne de 21+/-5,3 mmHg à 11,4+/-3 mmHg et du nombre moyen de traitements 2,8+/-0,9 en pré-opératoire à 0,2+/-0,6 en post-opératoire. Les taux de succès ont été calculés à 92% de succès mitigé et 72% de succès complet.

> **Etude rétrospective observationnelle sur la trabéculéctomie** (Glaucoma Unit, Winterthur Hospital) : 67 patients inclus de juillet 2008 à octobre 2010, avec un âge moyen de 70 ans pour un suivi moyen de 18 mois. La trabéculéctomie a permis une diminution de la PIO moyenne de 22+/-6 mmHg à 12,1+/-3,8 mmHg et du nombre moyen de traitements 2,7+/-1 en pré-opératoire à 0,2+/-0,5 en post-opératoire. Les taux de succès ont été calculés à 96% de succès mitigé et 80% de succès complet.

> **Etude prospective sur la sclérectomie profonde comparant l'utilisation de Healaflow®** (13 patients d'âge moyen 60 ans) et implant de collagène (16 patients d'âge moyen 63 ans) entre septembre 2009 et mai 2010 avec un suivi moyen de 11 mois. Avec Healaflow®, la PIO pré-opératoire moyenne est passée de 19,8+/-4,8 mmHg à 11,5+/-3,4 mmHg en post-opératoire et le nombre moyen de traitements a diminué

de 3+/-1 en pré-opératoire et 0,2+/-0,4 en post-opératoire, entraînant 92% de succès mitigé et 77% de succès complet. Avec les implants de collagène, la PIO pré-opératoire moyenne est passée de 18,8+/-4,2 mmHg à 11,8+/-3,1 mmHg en post-opératoire et le nombre moyen de traitements a diminué de 2,3+/-1,2 en pré-opératoire et 0,4+/-0,7 en post-opératoire, entraînant 88% de succès mitigé et 75% de succès complet.

> **Etude prospective sur la viscocanalostomie comparant l'utilisation de Healaflow®** (16 patients d'âge moyen 75 ans) et de produit viscoélastique (14 patients d'âge moyen 67 ans) entre septembre 2009 et mai 2010 avec un suivi moyen de 12 mois. Avec Healaflow®, la PIO pré-opératoire moyenne est passée de 20,4+/-3,7 mmHg à 12,3+/-2,2 mmHg en post-opératoire et le nombre moyen de traitements a diminué de 2,6+/-1,2 en pré-opératoire et 0,1+/-0,3 en post-opératoire, entraînant 97% de succès mitigé et 88% de succès complet. Avec les produits viscoélastiques, la PIO pré-opératoire moyenne est passée de 21,4+/-5 mmHg à 12,7+/-2,4 mmHg en post-opératoire et le nombre moyen de traitements a diminué de 2,7+/-1,1 en pré-opératoire et 0,3+/-0,6 en post-opératoire, entraînant 92% de succès mitigé et 79% de succès complet.

■ En conclusion

Healaflow® est un produit facile d'utilisation qui permet d'améliorer les résultats de la chirurgie du glaucome, perforante ou non-perforante. Il pourrait compléter ou remplacer les autres implants en maintenant ouvert de manière prolongée l'espace sujet à fibrose. Il pourrait aussi supplanter les antimétabolites tels que la MMC ou le 5-FU en modulant la réponse inflammatoire qui influence la cicatrisation. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Micronutrition et DMLA : pourquoi et à quelles doses ?

THOMAS DESMETTRE - Centre d'imagerie de laser et de réadaptation basse vision, Lambersart

JEAN-MICHEL LECERF - Service de Nutrition, Institut Pasteur, Lille

POUR LE GROUPE G.E.M.O.

L'augmentation progressive de l'incidence des formes évoluées de la DMLA est logiquement liée à la prévalence de la Maculopathie Liée à l'Age et au vieillissement de la population des pays occidentaux. L'avènement des nouveaux traitements des néovaisseaux choroïdiens tels que les anti-VEGF et les perspectives de traitement des formes atrophiques de la DMLA ne permettront pas à eux seuls de limiter l'augmentation prévisible du nombre des patients en état de cécité légale liées à la maladie. La prévention du passage des formes précoces vers les formes évoluées par les compléments en micronutrition fait donc partie de la prise en charge qui contribuera à limiter l'incidence des stades ultimes de la DMLA à l'avenir. Actuellement, de nombreuses publications concernant les trois types de micronutriments (antioxydants, caroténoïdes xanthophylles, oméga-3) montrent bien l'intérêt de la micronutrition pour aider à limiter l'émergence des formes sévères de DMLA.

Maculopathie Liée à l'âge

La Maculopathie Liée à l'Age (MLA), caractérisée par la présence de drusen séreux et ou de migrations pigmentaires, représente un stade précoce de la DMLA. La prévalence de la MLA a

bien été analysée dans la Beaver Dam Eye Study où l'on observait au moins un drusen séreux dans l'aire maculaire chez 95,5% des 4926 participants âgés de 43 à 86 ans, le taux augmentant de façon significative avec l'âge^[1].

La gêne fonctionnelle associée à la MLA n'est représentée que par un besoin fréquent de davantage de lumière en vision de près, une relative photophobie et bien plus rarement des métamorphopsies associées aux drusen séreux surtout lorsqu'ils sont confluents. La stabilité de ces métamorphopsies est bien sûr l'élément qui permet de rassurer les patients.

La prévalence élevée de la MLA et son évolution avec l'âge est surtout préoccupante en raison du risque d'évolution vers un stade plus avancé tel qu'une atrophie géographique ou une néovascularisation choroïdienne.

Le rapport 17 de l'étude AREDS avait montré un lien étroit entre la présence de drusen, de migrations pigmentaires maculaires et la probabilité de développer une forme évoluée de DMLA. Les auteurs avaient ainsi proposé une échelle basée sur une quantification des drusen en 6 stades et une quantification des migrations pigmentaires en 5 stades^[2]. Cette échelle avec ses 9 stades de sévérité est précise mais probablement un peu difficile à utiliser au quotidien par un ophtalmologiste. Au contraire, l'échelle simplifiée présentée dans le rapport 18 vise à permettre au clinicien d'estimer le risque de passage d'une

Evaluation du score de risque de DMLA⁽³⁾

		Altération de l'épithélium pigmentaire		
		Aucun œil	1 œil	2 yeux
Drusen larges	Aucun œil	0	1	2
	1 œil	1	2	3
	2 yeux	2	3	4

Risque relatif de survenue de la DMLA à 5 ans⁽³⁾

Score 0-1 : 0,5 à 3%
Score 2 : 12%
Score 3 : 25%
Score 4 : 50%

Tableau 1 : Echelle simplifiée comportant 5 stades (0 à 4) de sévérité de la MLA. La présence de drusen ou de migration pigmentaire sur l'un des deux yeux représente un facteur. Les facteurs sont ajoutés pour le calcul d'un score corrélé au risque de développer une forme avancée de la DMLA (néovaisseaux ou atrophie étendue à la zone centrale) sur au moins un œil dans les 5 ans à venir

MLA à une DMLA, chez un patient, en fonction de l'aspect du fond d'œil observé en biomicroscopie ou sur des rétinoographies couleurs^[3] (Tableau 1).

Les formes évoluées de la DMLA

La DMLA « avancée » est une cause majeure de baisse d'acuité visuelle chez les sujets âgés d'origine européenne. On estime qu'en Europe 3,35 millions de personnes présentent des lésions évolutives (atrophie géographique et

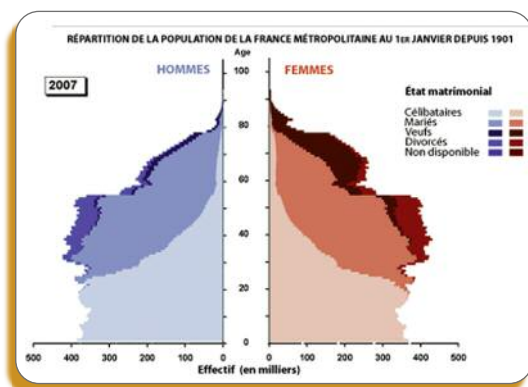


Figure 1 : Pyramide des âges 2007 en France d'après l'Insee (http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=ir-sd2006&page=irweb/sd2006/dd/html/p2007.htm)

néovascularisation choroïdienne) menaçant la vision. Aux Etats-Unis ce nombre est estimé à 1,75 million [4]. La prévalence de ces formes de DMLA augmente de façon importante avec le vieillissement de la population. L'incidence annuelle de la DMLA passe en effet de moins de 1% pour les moins de 60 ans à plus de 5% pour les personnes âgées de 80 ans et plus [5]. Cette notion fait craindre une augmentation importante du nombre des patients à prendre en charge avec le vieillissement progressif de la population de nos pays (Figure 1).

A l'aide d'un modèle de simulation à facteurs multiples, Rein et coll. ont montré qu'une augmentation de l'incidence de la maladie était attendue au cours des 40 prochaines années en raison du vieillissement de la population (de 9,1 millions à 17,8 millions pour les formes de début et de 620 000 à 1,6 million pour les formes évoluées de la maladie) [6]. Le modèle faisait intervenir une prise en charge des formes précoces par des compléments alimentaires conformes aux données du rapport 8 de l'AREDS [7]. Une étude un peu plus récente montre une certaine diminution de l'incidence de la DMLA aux USA, ce qui peut déjà refléter le rôle du traitement de certains facteurs de risque et le rôle des compléments micronutritionnels [8].

L'intérêt de la prévention

La publication en 2001 du rapport 8 de l'étude AREDS a ouvert une voie importante, celle de la prévention du passage des formes précoces vers les formes évoluées [7]. L'étude avait montré une réduction de 25% du risque de progression vers une DMLA avancée (atrophie géographique ou néovaisseaux choroïdiens) chez les patients atteints de MLA qui prenaient une formulation comportant de hautes doses de vitamines antioxydantes associées à du zinc. Depuis lors, de nombreuses études ont confirmé ces résultats. Les études sur l'intérêt des compléments en micronutrition en ophtalmologie correspondent à 3 volets : les vitamines anti-oxydantes, les caroténoïdes du pigment maculaire et les acides gras à longue chaîne de la famille des omega-3. Dans la méta-analyse de Rein les auteurs montrent que les traitements des formes avancées de la DMLA ne permettront pas de limiter l'augmentation des cécités légales liées à la maladie. Par contre ces traitements en association avec les compléments alimentaires permettraient de limiter l'évolution vers ce stade ultime (Figure 2) [6].

La micronutrition : Quelles doses ?

Les formulations de vitamines anti-oxydantes

Le rapport 8 de l'étude AREDS a confirmé le rôle du stress oxydatif dans la pathogénie de la DMLA. La vitamine E, La vitamine C et le zinc sont aujourd'hui 3 nutriments à effet anti-oxydant pour lesquels il a été montré que des apports élevés et réguliers avaient un effet protecteur vis-à-vis de la DMLA [7]. Par rapport à ce qui était observé dans le groupe placebo, une diminution de 25% de la

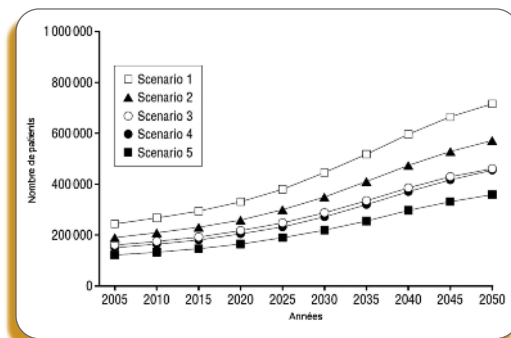


Figure 2 : Evolutions prévisibles du nombre de patients en cécité légale en rapport avec la DMLA suivant les traitements utilisés.

Scénario 1 : pas de traitement;

Scénario 2 : photocoagulation et PDT des néovaisseaux

Scénario 3 : complément en micronutrition pour la MLA et photocoagulation et/ou PDT des néovaisseaux

Scénario 4 : pas de complément en micronutrition, utilisation de la PDT et des anti-VEGF

Scénario 5 : compléments en micronutrition pour la MLA associés aux traitements du scénario 4 pour les néovaisseaux.

progression de la DMLA et une diminution de 19% du risque de perte d'acuité visuelle ont été montrées chez les sujets présentant des drusen de taille intermédiaire ou des grands drusen (stade 3) ou une DMLA avancée au niveau du « premier œil » (stade 4)

Lutéine, Zéaxanthine et pigment maculaire

La lutéine et la zéaxanthine sont les composants du pigment maculaire. Le pigment maculaire a un rôle de filtre optique de la lumière incidente, en particulier sur les rayons bleus plus énergétiques ce qui protège les photo-

	AJR	DJM	AREDS 1
Vitamine C (mg)	80	180	500
Vitamine E (mg)	12	30	268 (400UI)
Vitamine A (µg)	800	800	
(mg de β-carotène après calcul)	4,8	4,8	15
Zinc (mg)	10	15	80
Cu (mg)	1	2	2

Tableau 2 : Apports Journaliers Recommandés (AJR), Doses Journalières Maximales (DJM) et Doses de l'étude AREDS.

récepteurs et l'épithélium pigmentaire sous-jacent. Les composants du pigment maculaire ont aussi un rôle anti-oxydant tissulaire indépendant des chaînes de détoxifications qui font intervenir les anti-oxydants circulants^[9,10]. Plusieurs études ont montré l'intérêt d'une supplémentation en lutéine et en zéaxanthine pour renforcer le pigment maculaire^[11,12,13]. Les doses journalières préconisées sont de 10mg de lutéine et 2mg de zéaxanthine.



Acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la famille des oméga-3

De nombreuses études épidémiologiques montrent qu'un apport plus élevé en acides gras oméga-3 à longue chaîne et/ou en poisson est associé à une diminution importante du risque d'apparition ou de progression de la DMLA^[14-17].

En France l'AFSSA a considéré que les études réalisées permettaient de modifier les apports nutritionnels conseillés (ANC), de considérer que le DHA est un acide gras essentiel et de recommander un apport de DHA + EPA de 500mg par jour, tout en évitant l'excès d'acides gras oméga-6.



Multifactorialité

Un rapport récent de l'étude de Rotterdam vient encore renforcer ces notions en montrant l'intérêt des apports alimentaires de micronutriments chez les patients qui ont des facteurs génétiques prédisposant à la DMLA. Chez les porteurs de l'allèle Y402 du gène du facteur H du complément et/ou de l'allèle A69S du gène LOC387715, les micronutriments à haute dose permettaient de diminuer l'incidence de la Maculopathie Liée à l'Âge^[18].

Conclusion

L'étiologie de la DMLA est complexe avec des facteurs génétiques et environnementaux qui contribuent à la pathogénie de la maladie. Actuellement les facteurs nutritionnels sont les seuls facteurs sur lesquels il est possible d'apporter une modification.

Depuis quelques années, la validation progressive de l'intérêt des micronutriments fait l'intérêt des conseils diététiques et des prescriptions de vitamines anti oxydantes, de lutéine et d'acides gras omega 3. Les études épidémiologiques qui sont citées plus haut montrent aussi l'enjeu de la prévention de la maladie en termes de santé publique. ■

RÉFÉRENCES

1. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99(6):933-43.
2. Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, Hubbard LD, Klein BE, Klein R, et al. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol* 2005;123(11):1484-98.
3. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2005;123(11):1570-4.
4. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):564-72.
5. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 2002;109(10):1767-79.
6. Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X, Honeycutt AA, Lesesne SB, Saaddine J. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. *Arch Ophthalmol* 2009;127(4):533-40.
7. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119(10):1417-36.
8. Klein R, Chou CF, Klein BE, Zhang X, Meuer SM, Saaddine JB. Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol* 2011;129(1):75-80.
9. Snodderly DM. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *Am J Clin Nutr* 1995;62(6 Suppl):1448S-1461S.
10. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL, 3rd, Gensler G, Lindblad AS, et al. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol* 2007;125(9):1225-32.
11. Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry* 2004;75(4):216-30.
12. Stringham J, Hammond B. Macular pigment and visual performance under glare conditions. *Optom Vis Sci* 2008;85:82-88.
13. Trieschmann M, Beatty S, Nolan J and al. Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: The LUNA study. *Experimental Eye Research* 84 (2007) 718-728.
14. Chua B, Flood V, Rochtchina E, Wang JJ, Smith W, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2006;124(7):981-6.
15. Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2006;124(7):995-1001.
16. SanGiovanni JP, Chew EY, Agron E, Clemons TE, Ferris FL, 3rd, Gensler G, et al. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol* 2008;126(9):1274-9.
17. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Davis MD, Ferris FL, 3rd, Gensler GR, et al. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol* 2007;125(5):671-9.
18. Ho L, van Leeuwen R, Witteman JC, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, et al. Reducing the Genetic Risk of Age-Related Macular Degeneration With Dietary Antioxidants, Zinc, and {omega}-3 Fatty Acids: The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 2011;129(6):758-66.



Le Groupe d'Experts en Micronutrition Oculaire regroupe les compétences d'ophtalmologistes, de nutritionnistes, de pharmaciens, d'épidémiologistes, de chercheurs et de diététiciens :
 Dr Niyazi Acar, Dr Isabelle Aknin, Pr Alain Bron, Mme Michèle Cahuzac-Picaud, Dr Salomon-Yves Cohen,
 Pr Catherine Creuzot-Garcher, Dr Cécile Delcourt, Dr Thomas Desmettre, Dr Jean-Michel Lecerf,
 Dr Valérie Le Tien, Dr Marie-Bénédicte Rougier, Pr Eric Souied, Dr Marine Verlaquet et Dr Ana Bassols (Bausch+Lomb).

1. Curtin BJ. The prevalence of myopia. In: Curtin BJ editors. *The Myopias: Basic Science and Clinical Management*. Philadelphia: Harper & Row; 1985; p. 39–59.
2. Grossniklaus HE, Green WR. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina* 1992;12:127–133.
3. Soubrane G. Choroidal neovascularization in pathologic myopia: recent developments in diagnosis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2008;53:121–138.
4. Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, Yasuzumi K, Shimada N, Kojima A, Tokoro T, Mochizuki M. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Br J Ophthalmol* 2003;87:570–3.
5. Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas G. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology* 1996;103:1241–1244.
6. Hotchkiss ML, Fine SL. Pathologic myopia and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1981;91:177–183.
7. Hampton GR, Kohlen D, Bird AC. Visual prognosis of disciform degeneration in myopia. *Ophthalmology* 1983;90:923–926.
8. Secretan M, Kuhn D, Soubrane G, Coscas G. Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia: natural history and laser treatment. *Eur J Ophthalmol* 1997;7:307–316.
9. Tabandeh H, Flynn HW, Scott IU, Lewis ML, Rosenfeld PJ, Rodriguez A, Singerman LJ, Schiffman J. Visual acuity outcomes of patients 50 years of age and older with high myopia and untreated choroidal neovascularisation. *Ophthalmology* 1999;106:2063–2067.
10. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, Kojima A, Shimada N, Futagami S, Tokoro T, Mochizuki M. Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up. *Ophthalmology* 2003;110:1297–305.
11. Nakanishi H, Gotoh N, Yamada R, Yamashiro K, Otani A, Hayashi H, Tsujikawa A, Shimada N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Saito M, Saito K, Iida T, Matsuda F, Yoshimura N. ARMS2/HTRA1 and CFH polymorphisms are not associated with choroidal neovascularization in highly myopic eyes of the elderly Japanese population. *Eye* 2010;24:1078–84.
12. Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. VI. Disciform detachment secondary to hereditary degenerative neoplastic and traumatic lesions of the choroid. *Am J Ophthalmol* 1967;63:689–711.
13. Rabb MF, Garoon I, LaFranco FP. Myopic macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 1981;21:51–69.
14. Avila MP, Weiter JJ, Jalko AE, Trempe CL, Pruett RC, Schepens CL. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology* 1984;91:1573–1581.
15. Ohno-Matsui K, Tokoro T. The progression of lacquer cracks in pathologic myopia. *Retina* 1996;16:29–37.
16. Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, Sawa M, Gomi F, Tsujikawa M, Tano Y. Lacquer crack formation and choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina* 2008;28:1124–31.
17. Ikuno Y, Jo Y, Hamasaki T, Tano Y. Ocular risk factors for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3721–5.
18. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, Moriyama M, Kojima A, Hayashi W, Yasuzumi K, Nagaoka N, Saka N, Yoshida T, Tokoro T, Mochizuki M. Long-term Pattern of Progression of Myopic Maculopathy. *A Natural History Study*. *Ophthalmology* 2010 Mar 4. [Epub ahead of print]
19. Shimada N, Ohno-Matsui K, Harino S, Yoshida T, Yasuzumi K, Kojima A, Koyabashi K, Futagami S, Tokoro T, Mochizuki M. Reduction of retinal blood flow in high myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42:284–288.
20. Fried M, Siebert A, Meyer-Schwickerath G, Wessing A. Natural history of Fuchs spot: a long-term follow-up study. *Doc Ophthalmol Proc Series* 1981;28:215–221.
21. Quaranta M, Arnold J, Coscas G, François C, Quentel G, Kuhn D, Soubrane G. Indocyanine green angiographic features of pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 1996;122:663–671.
22. Axer-Siegel R, Cotlear D, Priel E, Rosenblatt I, Snir M, Weinberger D. Indocyanine green angiography in high myopia. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004;35:139–145.
23. Keane PA, Liakopoulos S, Chang KT, Heussen FM, Ongchin SC, Walsh AC, Sadda SR. Comparison of the optical coherence tomographic features of choroidal neovascular membranes in pathologic myopia versus age-related macular degeneration, using quantitative subanalysis. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1081–5.
24. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial. VIP report No1. *Ophthalmology* 2001;108:841–852.
25. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. 2-year results of a randomized clinical trial. VIP report No3. *Ophthalmology* 2003;110:667–673.
26. Fardeau C, Soubrane G, Coscas G. Photocoagulation des néovaisseaux sous-rétiniens compliquant la dégénérescence myopique. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1992;92:239–242.
27. Brancato R, Pece A, Avanza P, Radriani E. Photocoagulation scar expansion after laser therapy for choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Retina* 1990;10:239–243.
28. Pece A, Brancato R, Avanza P, Camesasca F, Galli L. Laser photocoagulation of choroidal neovascularization in pathologic myopia: long-term results. *Int Ophthalmol* 1994–1995;18:339–344.
29. Ruiz-Moreno JM, Montero JA. Long-term visual acuity after argon green laser photocoagulation of juxtafoveal choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:117–122.
30. Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration with verteporfin: One-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329–1345.
31. Lam DS, Chan WM, Liu DT, Fan DS, Lai WW, Chong KK. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularisation of pathologic myopia in Chinese eyes: a prospective series of 1 and 2 year follow up. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1315–9.
32. Lam DS, Liu DT, Fan DS, Lai WW, So SF, Chan WM. Photodynamic therapy with verteporfin for juxtafoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: 1-year results of a prospective series. *Eye* 2005;19:834–840.
33. Ergun E, Heinzl H, Stur M. Prognostic factors influencing visual outcome of photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 2004;138:434–438.
34. Axer-Siegel R, Ehrlich R, Weinberger D, Rosenblatt I, Shani L, Yassur Y, Priel E, Kramer M. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in high myopia in a clinical setting: visual outcome in relation to age at treatment. *Am J Ophthalmol* 2004;138:602–607.
35. Pece A, Isola V, Vadalà M, Matranga D. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: long-term study. *Retina* 2006;26:746–51. Results: 1 to 20 of 42
36. Besozzi G, Sborgia L, Furino C, Cardascia N, Dammacco R, Sborgia G, Modoni AP, Boscia F. Low-fluence-rate photodynamic therapy to treat subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. A study of efficacy and safety. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:497–502.
37. Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, et al. Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1994;101:1384–1396.
38. Ruiz-Moreno JM, de la Vega C. Surgical removal of subfoveal choroidal neovascularisation in highly myopic patients. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1041–1043.
39. Tano Y. Pathologic myopia: where are we now? *Am J Ophthalmol* 2002;134:645–660.
40. Zolf R, Glacet-Bernard A, Benhamou N, Mimoun G, Coscas G, Soubrane G. Imaging analysis with optical coherence tomography. Relevance for submacular surgery in high myopia and in multifocal choroiditis. *Retina* 2002;22:192–201.
41. Hawkins BS, Bressler NM, Miskala PH, Bressler SB, Hilekamp NM, Marsh MJ, Redford M, Schwartz SD, Sternberg P Jr, Thomas MA, Wilson DJ; Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 11. *Ophthalmology* 2004;111:1967–1980.
42. Glacet-Bernard A, Simon P, Hamelin N, Coscas G, Soubrane G. Translocation of the macula for management of subfoveal choroidal neovascularization: comparison of results in age-related macular degeneration and degenerative myopia. *Am J Ophthalmol* 2001;131:78–89.
43. Hamelin N, Glacet-Bernard A, Brindeau C, Mimoun G, Coscas G, Soubrane G. Surgical treatment of subfoveal neovascularization in myopia: macular translocation vs surgical removal. *Am J Ophthalmol* 2002;133:530–536.
44. Glacet-Bernard A, Benyelles N, Dumas S, Haddad WM, Voigt M, Razavi S, Roquet W, Coscas G, Soubrane G. Photodynamic therapy vs limited macular translocation in the management of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: a two-year study. *Am J Ophthalmol* 2007;143:68–76.
45. Dumas S, Glacet-Bernard A, Haddad WM, Razavi S, Roquet W, Coscas G, Soubrane G. Comparison of macular limited translocation and photodynamic therapy for management of choroidal neovascularization in degenerative myopia: a retrospective study. *J Fr Ophtalmol* 2006;29:980–9.
46. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432–44.
47. Rosenfeld P, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419–31.
48. Cohen SY. Anti-VEGF drugs as the 2009 first-line therapy for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina* 2009;29:1062–1066.
49. Lalloum F, Souied EH, Bastuji-Garin S, Puche N, Querques G, Glacet-Bernard A, Coscas G, Soubrane G, Leveziel N. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization complicating pathologic myopia. *Retina* 2010;30:399–406.
50. Baba T, Kubota-Taniai M, Kitahashi M, Okada K, Mitamura Y, Yamamoto S. Two-year comparison of photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2010;94:864–70.
51. Ikuno Y, Nagai Y, Matsuda S, Arisawa A, Shio K, Oshita T, Takahashi K, Uchiyori Y, Gomi F. Two-year visual results for older Asian women treated with photodynamic therapy or bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2010;149:140–6.
52. Voykov B, Gelissen F, Inhoffen W, Voelker M, Bartz-Schmidt KU, Ziemssen F. Bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: Is there a decline of the treatment efficacy after 2 years? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:543–50.
53. Gharbiya M, Allievi F, Conflitti S, Esposito M, Scavella V, Moramarco A, Cruciani F. Intravitreal bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularization: the second year of a prospective study. *Clin Ter* 2010;161:e87–93.

RÉFÉRENCES SUITE

54. Gharbiya M, Giustolisi R, Allievi F, Fantozzi N, Mazzeo L, Scavella V, Gabrieli CB. Choroidal neovascularization in pathologic myopia: intravitreal ranibizumab versus bevacizumab--a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:458-64.
55. Yoon JU, Byun YJ, Koh HJ. Intravitreal anti-VEGF versus photodynamic therapy with verteporfin for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Retina*. 2010;30:418-24.
56. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Teramukai S, Shimada N, Moriyama M, Hayashi W, Yoshida T, Tokoro T, Mochizuki M. Comparison of visual outcome and regression pattern of myopic choroidal neovascularization after intravitreal bevacizumab or after photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:396-408.
57. Spielberg L, Leys A. Intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization: short-term and 1-year results. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2009;(312):17-27.
58. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Ohtake Y, Takashima T, Futagami S, Baba T, Yasuzumi K, Tokoro T, Mochizuki M. Long-term visual prognosis of choroidal neovascularization in high myopia: a comparison between age groups. *Ophthalmology*. 2002;109:712-9.
59. Kojima A, Ohno-Matsui K, Teramukai S, Ishihara Y, Shimada N, Yoshida T, Sugamoto Y, Tokoro T, Mochizuki M. Estimation of visual outcome without treatment in patients with subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:1474-9.
60. Kojima A, Ohno-Matsui K, Teramukai S, Yoshida T, Ishihara Y, Kobayashi K, Shimada N, Yasuzumi K, Futagami S, Tokoro T, Mochizuki M. Factors associated with the development of chorioretinal atrophy around choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242:114-119.
61. Wong D, Li KK. Avastin in myopic choroidal neovascularisation: is age the limit? *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1011-1012.

A G E N D A

ATELIER DE CHIRURGIE ORBITO-PALPEBRALE,
LACRYMALE ET DE MEDECINE ESTHETIQUE

APOP 2011

Organisation :

Docteur Michel TAZARTES
Docteur Marie-Paule DEVAILLY
Docteur Nawel AMAR
Docteur Julien BOUMENDIL

Deux sessions par an : MARS et NOVEMBRE

CHIRURGIE EN DIRECT:
CHIRURGIES RÉPARATRICES, BLEPHAROPLASTIE, LIPOSTRUCTURE
INJECTIONS « LIVE » DE TOXINE BOTULIQUE ET D'ACIDE HYALURONIQUE
DVD DU COURS SUR COMMANDE

Samedi 5 Novembre 2011
8h - 17h

Buffet sur place

Clinique Geoffroy Saint Hilaire - 59, rue Geoffroy Saint Hilaire - 75005 - PARIS

Inscription à retourner au 142 Bd Montparnasse 75014 PARIS
200,00 euros à l'ordre de l'APOP - Gratuit pour les internes
renseignements : Tél 01 43 20 91 52 - Email : secretariat.tazartes@orange.fr - www.tazartes.com

CONGRES ECHOGRAPHIE – CTEREO - NANTES

26 novembre 2011

Lieu du congrès : centre ville de Nantes

Organisation locale : Dr Zanlonghi,

Clinique Sourdis, 3 place Anatole France, 44 000 Nantes,
tél : 02 51 83 07 17, fax : 02 51 83 07 16
xavier.zanlonghi@wanadoo.fr

PROGRAMME SCIENTIFIQUE

La périphérie rétinienne – l'angle irido-cornéen
Sondes de 20MHz à focale longue
Images insolites

2^{ème} Journée de Chirurgie Palpébrale en direct

Organisée par le Docteur Philippe Imbert

Entropions - Ectropions - Ptôsis - Reconstructions palpébrales
Injections de toxine botulique et d'acide hyaluronique

Clinique du Parc - Toulouse
Samedi 28 Janvier 2012

Intervenants :

J-P. ADENIS (Limoges), J-L. FAU (Nancy), V. GASSIA (Toulouse), Ph. IMBERT (Toulouse),
J. LAGIER (Nice), E. LONGUEVILLE (Bordeaux), F. NIFOROS (Lyon),
J-F. PENIDE (Saint-Jean-de Luz), J-M. RUBAN (Lyon), M. TAZARTES (Paris)

Journée de 8h00 à 18h :

Chirurgie palpébrale de 8h à 16h

Injections de toxine botulique et d'acide hyaluronique de 16h à 18h

Pour chaque patient : présentation clinique, plan thérapeutique puis intervention commentée en direct

Inscription

Inscription : 140 € comprenant pauses-café, déjeuner, DVD des interventions filmées
Renseignements : tél : 05 61 36 65 10
e-mail : lemaylaurence@hotmail.fr



CONGRES sur

**“L'IMAGERIE EN OPHTALMOLOGIE :
DE LA THEORIE A LA PRATIQUE”**
le 14 octobre 2011

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

• Cours Théoriques :

Angiographie - OCT - Echographie - UBM
Analyse des Fibres Optiques - Champs Visuels - Biométrie
Aberrométrie - Topographie Cornéenne - Radiologie
Imagerie au bloc opératoire - Electrophysiologie

• Ateliers pratiques :

OCT - Echo - UBM - GDX - HRT

• 1 journée pour les orthoptistes



Gisèle Soubrane, première femme honorée de la Peter Eustace Medal award, pour sa contribution à la formation en ophtalmologie en Europe.

Nous avons volontairement repris ci-dessous une partie de l'article récemment publié sur le site de l'EBO. (La rédaction)

Described variously as an "institution," a "crusader for education and training" and a "staunch supporter of EBO values", Gisèle Soubrane MD, PhD, was honoured at this year's European Board

of Ophthalmology (EBO) examination as the first recipient of the Peter Eustace Medal for her contribution to education in ophthalmology in Europe. She participated to the creation and development of the European Board of Ophthalmology being successively Secretary General and President.

"It is hard to think of a more deserving person for the first Peter Eustace Medal than Prof Gisèle Soubrane," said Wagih Aclimandos FRCS, FRCOphth, FEBO, president of the EBO. "Gisèle is a past-president of the EBO and her belief and support for this cause has been unwavering, continuous and indeed enormous," he said.

Prof Aclimandos said that the Peter Eustace Medal had been established by the EBO as a token of appreciation of the tireless work of Prof Peter Eustace from Ireland who established the first EBO Diploma examination in Milan in 1995.

Paying tribute to Prof Soubrane, Prof Aclimandos said that her own contribution to European ophthalmology over many years had made her a worthy recipient of the Peter Eustace Medal. She was the first President of European Association for Vision and Eye Research (EVER), one of the founding members of EURETINA, elected member at the European Academia of Ophthalmology to mention just the most prominent.

"Prof Soubrane is professor of ophthalmology and Chair Emeritus at the University of Paris East-Creteil. Her training in France, as well as at the Wilmer Eye Institute at Johns Hopkins and the Institute of Ophthalmology in London, have resulted in a truly open-minded individual. She is a member of 13 national and international societies, including some of the most prestigious. She has held advisory positions with several journals and institutions and has received more than 20 awards spanning a period of 25 years, which is quite remarkable," he said.

Acknowledging her attributes as a researcher and scientist, Prof Aclimandos said that Prof Soubrane's success also owes much to her vibrant and outgoing character.

"Prof Soubrane has always remained very level-headed and approachable and a true crusader for education and training. We must remind ourselves that while we now have to fight for men's rights, Gisèle managed to shine in a world that was at the time dominated by men. She has, and remains, a very strong proponent of women in ophthalmology. Succeeding is great but helping so many others to succeed is particularly admirable," he said.

Etude GOSS 2

Les laboratoires Alcon ont réalisé en 2010 une étude observationnelle impliquant 45 centres d'ophtalmologie : l'étude GOSS (Glaucoma and Ocular Surface Survey).

L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence de la maladie de la surface oculaire, chez les patients traités pour un glaucome à angle ouvert (GAO) ou une hypertension oculaire (HTO), selon 3 niveaux de sévérité.

Les résultats de cette étude ont été révélateurs, puisque la fréquence des problèmes de surface oculaire a été mise en évidence chez les patients traités pour un GAO, et que plusieurs facteurs de risque ont été identifiés. Afin d'affiner les résultats de cette étude, les laboratoires Alcon ont décidé de proposer à tous les ophtalmologistes français de participer à la poursuite de cette étude.

L'étude GOSS 2 a démarré en mai 2011 et permettra de collecter un nombre important de données sur un échantillon de patients beaucoup plus grand. Le protocole proposé aux ophtalmologistes consiste en l'observation de 1 à 5 patients durant une période d'inclusion de 6 mois, celle-ci prenant fin le 30 octobre 2011. Les observations pourront être transmises sur internet ou par courrier.

Les résultats de cette étude sont attendus en novembre 2011 et seront largement diffusés auprès de tous les praticiens.

D'après un communiqué de presse de Alcon

Ozurdex® : AMM dans les uvéites non infectieuses



Ozurdex® est le premier implant intra-vitréen biodégradable (dexaméthasone) mis au point par Allergan.

Il a été lancé mi février en France dans le traitement de l'œdème maculaire dû à une occlusion veineuse rétinienne, puis en juin l'étude COMO (Comparison of intravitreal dexamethasone implant and ranibizumab for Macular Oedema) a été lancée. Elle a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'Ozurdex® (implant intravitréen de dexaméthasone 0,7 mg) versus le ranibizumab.

Avec cette dernière autorisation accordée au niveau européen, Ozurdex® devient le premier médicament autorisé en Europe, qui traite à la fois l'œdème maculaire dû à une occlusion veineuse rétinienne et l'inflammation d'une uvéite non infectieuse du segment postérieur de l'œil.

La tolérance et l'efficacité d'OZURDEX® dans le traitement de l'uvéite du segment postérieur de l'oeil ont été évaluées avec succès dans l'étude clinique multicentrique prospective, randomisée en DB de phase III appelé HURON et qui concernait 229 patients (Chronic Uveitis evaluation of the intravitreal dexamethasone implant).

Allergan prévoit de lancer cette nouvelle indication d'OZURDEX® dans le traitement de l'uvéite non infectieuse du segment postérieur en Europe à partir du troisième trimestre 2011.

D'après un communiqué de presse de Allergan

Eylea (le VEGF-Trap) : excellents résultats de 2 études de phase III dans le traitement de la DMLA

Dans ces 2 études (VIEW 1 & VIEW 2), **le VEGF-Trap des Laboratoires Bayer** s'est montré non inférieur au ranibizumab dans le traitement de la DMLA humide, dans tous les schémas, y compris avec une injection tous les 2 mois en atteignant le critère d'évaluation principal par rapport au traitement standard, le ranibizumab administré tous les mois. Les études de non-infériorité évaluaient la proportion de patients ayant maintenu ou amélioré leur acuité visuelle au cours des 52 semaines d'étude par rapport au ranibizumab.

Dans l'étude VIEW 1 (1217 patients américains du Nord) (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD), l'acuité visuelle n'a pas diminué chez 96 % des patients recevant 0,5 mg de VEGF Trap-Eye une fois par mois, 95 % de ceux en recevant 2 mg une fois par mois et 95 % de ceux en recevant 2 mg tous les deux mois, comparativement à 94 % de ceux traités par 0,5 mg de ranibizumab une fois par mois.

Dans l'étude internationale VIEW 2 (1240 patients – Europe – Asie – Amérique Latine), l'acuité visuelle n'a pas diminué chez 96 % des patients recevant 0,5 mg de VEGF Trap-Eye une fois par mois, 96 % de ceux en recevant 2 mg une fois par mois et 96 % de ceux en recevant 2 mg tous les deux mois, comparativement à 94 % de ceux traités par 0,5 mg de ranibizumab une fois par mois.

Dans l'étude VIEW 1, l'amélioration moyenne de l'acuité visuelle à 52 semaines (critère secondaire de l'étude) a été significativement plus importante chez les patients ayant reçu **2 mg de VEGF Trap-Eye une fois par mois** que chez ceux ayant reçu 0,5 mg de ranibizumab une fois par mois ; le nombre de lettres correctement lues a augmenté en moyenne de 10,9 lettres chez les patients traités par VEGF Trap-Eye 2 mg une fois par mois contre 8,1 lettres chez ceux traités par le ranibizumab 0,5 mg une fois par mois ($p < 0,01$).

Tous les autres groupes de dosage de VEGF Trap-Eye dans l'étude VIEW 1 et tous les groupes de dosage dans l'étude VIEW 2 n'ont pas différé du groupe ranibizumab de façon statistiquement significative pour ce critère secondaire. Le profil de tolérance observé a été généralement favorable tant pour VEGF Trap-Eye que pour le ranibizumab.

Au cours de la seconde année des études, les patients inclus dans les études VIEW 1 et VIEW 2 ont continué à être traités au même dosage (par injection) que lors de la première année, mais administrée tous les trois mois seulement, ou plus fréquemment en cas de dégradation de l'acuité visuelle, d'épaississement rétinien ou d'exsudats sanguins ou liquidiens (schéma appelé « administration à la demande et au moins une fois par trimestre »).

VEGF Trap-Eye est une protéine de fusion totalement humaine se composant des récepteurs solubles de type 1 et 2 du VEGF qui se lient à toutes les formes du VEGF-A ainsi qu'au facteur de croissance placentaire (Placental Growth Factor ; PlGF) qui lui est apparenté. VEGF Trap-Eye est un inhibiteur spécifique et très puissant de ces facteurs de croissance. VEGF Trap-Eye est spécifiquement purifié et contient des concentrations iso-osmotiques d'un tampon, ce qui permet son injection dans l'œil.

VEGF Trap-Eye est également en développement de phase III dans le traitement de l'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR), autre cause majeure de cécité, dans le cadre de **deux études identiques COPERNICUS et GALILEO**.

VEGF Trap-Eye est également en développement de phase II dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique (**étude DA VINCI**).

D'après un communiqué de presse de Bayer

Pfizer reçoit l'extension du Certificat Complémentaire de Protection relatif au latanoprost (Xalatan®)

Pfizer a reçu une extension de 6 mois du Certificat Complémentaire de Protection (CCP) basé sur le brevet protégeant le **latanoprost, principe actif de Xalatan®**, suite à une demande faite auprès de l'INPI (Institut National de la Propriété Industrielle). En France, le latanoprost est désormais protégé par ce CCP jusqu'au **18 janvier 2012**.

Le 7 mars dernier, Pfizer avait annoncé l'autorisation par l'AFSSAPS de l'utilisation de Xalatan® 0,005% (latanoprost) pour la réduction de la PIO élevée chez les patients pédiatriques ayant une pression intraoculaire élevée et souffrant de glaucome pédiatrique.

Cette autorisation de l'AFSSAPS s'appuie sur les données des études de phase III et de pharmacocinétique (phase I) réalisées dans le cadre du règlement pédiatrique Européen et en conformité avec le plan d'investigation pédiatrique approuvé par le PDCO (Comité Européen Pédiatrique). Sous certaines conditions, une prolongation de 6 mois du Certificat Complémentaire de Protection (CCP) peut être accordée dans le cas où toutes les mesures prévues dans le plan d'investigation pédiatrique sont respectées.

C'est dans ce cadre que Pfizer en a fait la demande et l'a obtenue auprès de l'INPI.

D'après un communiqué de presse de Pfizer

Inscrivez-vous
directement en ligne :
www.jbhsante.fr

RAPPEL AGENDA

Renseignements pour tous ces congrès : 01 44 54 33 54 - la@jbhsante.fr

NOUVEAU

SUD Rétine

1^{er} Congrès

Sous l'égide de la Fédération de Rétine du Sud

" Que retenir de 2011
en rétinie médico-chirurgicale ? "



Boscolo Plaza
Nice

Vendredi 11 et Samedi 12
Novembre 2011

SOP

Réunion Plénière des Sociétés d'Ophtalmologie de France
sous l'égide de la Société d'Ophtalmologie de Paris

Samedi 19 Novembre 2011

8h à 13h - Salons Hoche - Paris 8

Présidents : G. Coscas et Ch. Baudouin / Rapporteur : A. Glacet-Bernard

Oclusion veineuse rétinienne

2^{ème} Congrès
R.O.I. Lyon
RÉFLEXIONS OPHTALMOLOGIQUES EN INFLAMMATION
Président : Pr Laurent Kodjikian
Vendredi 9 et Samedi 10 décembre 2011
Cité Internationale - Centre des Congrès - Lyon

Les 12^{èmes} Journées de
JRO Réflexions
Ophtalmologiques

JEUDI 15, VENDREDI 16 ET SAMEDI 17 MARS 2012

Congrès
OphtAtlantic
La Baule 2012
Palais des Congrès - Atlantia

Vendredi 15 & Samedi 16 juin 2012

Présidents : Dr P. Blain, Dr F. Lignereux et Pr M. Weber

Bulletin d'abonnement

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

► Dédutable de vos frais professionnels

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 60 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 90 €
Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 90 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 160 €
Interne/Étudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 40 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 60 €
Etranger (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 130 €

Nom : Prénom :

Adresse :

Email :

Règlement :

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

N° : | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | Cryptogramme : | | | | |

Signature :



Réflexions Ophtalmologiques

Créditez votre FMC :
Abonnez-vous

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

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

Bulletin à retourner à :
JBH Santé,
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS
Une facture justificative vous sera adressée