

# Réflexions

## Ophthalmologiques

148

octobre  
2011  
Tome 16

- **Surface oculaire**  
Comment prendre en charge un eczéma des paupières
- **Infectiologie**  
Les antiseptiques en ophtalmologie
- **Contactologie**  
Port de Lentilles chez une adolescente myope
- **Kiosque**  
Chirurgie du conjonctivochalazis (CCh) par la radio-fréquence
- **Neuro-ophta**  
Atteintes ophtalmologiques et ataxies spino-cérébelleuses

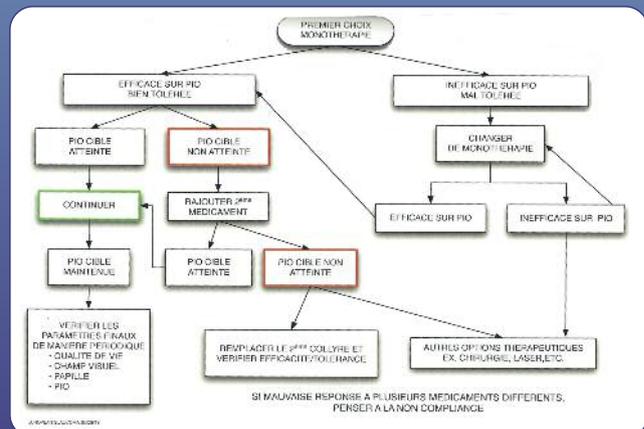
- **1<sup>er</sup> Congrès Sud Rétine**  
11 et 12 Novembre 2011 - Nice
- **2<sup>ème</sup> Congrès ROI - Lyon**  
Réflexions Ophthalmologiques en Inflammation  
9 et 10 Décembre 2011 - Lyon

ISSN : 1274-5243



### Dossier

## Pharmacopée de l'hypertonie oculaire et des glaucomes



Coordination scientifique :  
Alain Bron

ALAIN BRON<sup>(1)</sup> ET ISABELLE COCHEREAU<sup>(2)</sup>

1 : Service d'Ophthalmologie - CHU Dijon  
2 : Service d'Ophthalmologie - Hôpital Bichat, Paris

## La pharmacopée de l'hypertonie oculaire et des glaucomes

Le glaucome est la maladie du changement et s'évalue avec le temps. L'environnement de tout ce qui touche aux glaucomes et à l'hypertonie oculaire change beaucoup également, à tel point qu'un ophtalmologiste qui reprendrait son travail après vingt années d'arrêt, serait un peu perdu au milieu de toutes les possibilités médicamenteuses dont il dispose aujourd'hui.

Il aurait quand même encore ses repères fondamentaux avec toujours les bêta-bloquants. Depuis le début des années 1980, ils sont toujours là, mais déclinés sous des formes galéniques très différentes et bien souvent en association. **Qu'en reste-t-il aujourd'hui**, c'est ce que traite avec son expérience et talent **Jean-François Rouland** de Lille.

Par contre notre collègue découvrirait les prostaglandines qui depuis environ quinze ans ont bouleversé nos façons de prescrire. Combien de prostaglandines sur le marché, sont-elles identiques ; quelle est leur baisse pressionnelle escomptée, quels sont leurs effets secondaires, combien encore de produits à venir, c'est dans ce monde nouveau pour notre Zadig, que **Philippe Denis** nous conduit à la lumière des nombreux papiers qu'il a écrits sur le sujet.

Les associations, pourtant peu en faveur dans les instances officielles du médicament, ont connu un succès considérable et la France est le pays qui en possède le plus actuellement ; pas moins de six contre deux aux Etats-Unis. **Jean-Paul Renard** avec son talent habituel revient sur ce succès qui dure et qui a bouleversé bien des prescriptions.

Mais tout bouge et la venue des génériques jusqu'ici timide en Ophthalmologie va s'imposer dans les mois qui viennent avec d'énormes changements comme cela fut le cas pour l'Italie par exemple. Comment réunir des informations là-dessus où tout n'est pas écrit et où la collecte des informations relève du détective. **Jean-Philippe Nordmann** a mené l'enquête avec son soin coutumier du détail ; il vous livre des informations que vous ne trouverez qu'ici.

Et puis comment faire en pratique puisque même pour l'hypertonie oculaire, environ 40 % des patients nécessitent au moins deux principes actifs et même trois<sup>[1]</sup>. La stratégie thérapeutique, mot un peu emphatique, prend pourtant tout son sens pour respecter une approche logique et gradée dans l'escalade des traitements médicaux. Il est bien légitime qu'**Yves Lachkar** nous guide dans cette démarche, lui qui a passé beaucoup de temps avec d'autres collègues Européens à mettre en place les guidelines de la Société Européenne du Glaucome qui font autorité de nos jours bien au-delà des frontières géographiques et politiques de l'Europe.

Un collègue Américain en paraphrasant la chanson « fifty ways to leave your lover » avait intitulé un éditorial fameux « Les 56 000 façons de traiter un glaucome ». En effet il avait calculé il y a 10 ans qu'avec les différentes molécules présentes sur le marché (ce serait encore plus marqué 10 ans après et particulièrement en France), un ophtalmologiste voyant 1200 patients glaucomateux traités par année serait amené à prescrire la même modalité thérapeutique pendant 46 ans avant de la redonner une deuxième fois chez le même patient !<sup>[2]</sup>.

A l'heure où même le concept de traitement de l'hypertonie oculaire évolue également, certains collègues évoquant la modulation de la PIO<sup>[3]</sup>, ce dossier thématique établi à la demande de lecteurs de *Réflexions Ophthalmologiques* tente de faire le point sur un sujet pluriquotidien pour beaucoup d'entre nous.

## RÉFÉRENCES

1. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ and the OHTS Group. The ocular hypertension treatment study: safety and efficacy of topical ocular hypotensive medication in preventing or delaying the onset of primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:701-713.
2. Realini T, Fechtner R. 56000 ways to treat glaucoma. *Ophthalmology* 2002; 109:1955-1956.
3. Caprioli J, Varma R. Intraocular pressure: modulation as treatment for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2011; 152:340-344.

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

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

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

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

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1274-5243  
Commission paritaire : 0112 T 81079  
Dépôt légal : 4<sup>ème</sup> trim. 2011

## SOMMAIRE

- 5 Edito : La pharmacopée de l'hypertonie oculaire et des glaucomes ———— A. Bron, I. Cochereau

### DOSSIER

#### PHARMACOPÉE DE L'HYPERTONIE OCULAIRE ET DES GLAUCOMES

- 9 Que reste-t-il des bêta-bloquants ? ———— J.F. Rouland
- 12 Efficacité ou tolérance: faut-il vraiment choisir ?  
L'exemple des prostaglandines ———— Ph. Denis
- 20 Les associations dans le traitement du glaucome  
en 2011, que faut-il retenir ———— J-P. Renard et al.
- 24 Génériques et glaucome : un saut dans l'inconnu ? ———— J.P. Nordmann
- 29 Ma Monothérapie ne marche pas - que faire ? ———— Yves Lachkar

#### SURFACE OCULAIRE

- 34 Comment prendre en charge  
un eczéma des paupières ———— Michel Castelain, Stéphan Fauquier

#### INFECTIOLOGIE

- 38 Les antiseptiques en ophtalmologie ———— Maher Saleh et Tristan Bourcier

#### CONTACTOLOGIE

- 44 Port de Lentilles chez une adolescente myope ———— Jean-Philippe Colliot

#### NEURO-OPHTA

- 46 Atteintes ophtalmologiques  
et ataxies spino-cérébelleuses ———— S. Coisy, A. Trelohan, D. Miléa

#### CONGRÈS

- 49 4<sup>ème</sup> Conférence Internationale sur le Laser Femtoseconde  
en Ophtalmologie (ICFLO) - Dana Point, CA, 24-25 Juin 2011 — D. Smadja, D. Touboul

#### KIOSQUE

- 53 Chirurgie du conjonctivochalazis (CCh) par la radio-fréquence — J.M. Piaton

#### G.E.M.O.

- 56 6<sup>ème</sup> journée du GEMO  
(Groupe d'Experts en Micronutrition Oculaire) - Marseille, 17 juin 2011

#### CONGRÈS ESCRS

- 62 Cataracte réfractive et implants intra-oculaires Premium :  
Qu'en attendez-vous ? ———— Serge Zaluski

#### THÉRAPEUTIQUE

- 66 Citicoline et Ginkgo biloba dans le glaucome : effet synergique  
sur la protection des cellules ganglionnaires rétiniennes — M-T. Droy-Lefaix

#### 67 ABONNEMENT

#### 69 AGENDA

#### 45,70 RENCONTRES...

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

## Que reste-t-il des bêta-bloquants ?

JEAN-FRANÇOIS ROULAND

Service d'Ophthalmologie - CHU Lille

### résumé

Les bêta-bloquants représentent encore 20% des prescriptions de traitements hypotenseurs oculaires. Cette classe est retrouvée dans la majorité des associations fixes. L'efficacité, la tolérance locale et générale avec les nouvelles formes galéniques en font un traitement utile pour de nombreux patients. Son coût journalier est le plus faible des traitements de première intention dans le traitement de l'hypertonie oculaire.

### mots-clés

Bêta-bloquants,  
Monothérapie,  
Tolérance,  
Association fixe.

Les bêta-bloquants sont toujours une des classes les plus utilisées par les patients glaucomateux, que ce soit en monothérapie ou en association.

En proportion de boîtes vendues sur le marché du glaucome en Europe °	Année 2009	Année 2010
Bêta-bloquants	23,30%	21,30%
Prostaglandine (Monothérapie)	33,80%	34,30%

En proportion de boîtes vendues sur le marché du Glaucome en France °	Année 2009	Année 2010
Bêta-bloquants	16.8%	15.5%
Prostaglandine (Monothérapie)	39%	39.1%

° données IMS 2011

La classe des collyres bêta-bloquants et plus particulièrement le timolol ont plus de 30 ans d'utilisation, puisque la première AMM date de 1978. Mais entre 1978 et aujourd'hui la connaissance des bêta-bloquants a bien évolué.

Le timolol, par exemple, a fait l'objet de multiples travaux et plus de 3000 publications ont validé son efficacité et ont permis de mieux cerner son métabolisme. Toutes les associations fixes récemment commercialisées en contiennent.

En cardiologie alors que d'autres classes semblaient devoir remplacer l'usage des bêtabloquants, ils ont connu un renouveau avec l'apparition de nouveaux dosages, de formes à libération prolongée et pour certains un élargissement de leurs indications (insuffisance cardiaque notamment, qui était préalablement une contre-indication formelle).

Il en est de même en ophtalmologie, où, même si l'apport des nouveaux anti-glaucomateux est indéniable, les moyens mis à disposition des ophtalmologistes pour traiter leurs patients sont maintenant considérables.

Il faut donc bien connaître leur efficacité mais aussi les effets secondaires propres à chacun et adapter leur prescription à chaque patient. Avec par exemple, l'importance du respect de l'observance en fonction des effets secondaires locaux en comparaison du gain tensionnel observé, notamment chez certains patients présentant un faible risque d'évolution.

Les bêta-bloquants, et plus particulièrement le timolol disposent de qualités connues et reconnues : efficacité sur la PIO, respect de la chronobiologie. Le

risque très limité d'allergie et la mise à disposition de forme sans conservateur leur confère une excellente tolérance locale.

## Restait à limiter les effets systémiques

Si le passage systémique du timolol lié à la voie oculaire est nettement plus faible que par voie générale, l'absorption systémique moyenne du timolol en instillation oculaire est de 78%, soit les 4/5<sup>èmes</sup> de la dose administrée et les concentrations maximales dépassent chez tous les patients le seuil de 200 pg/ml (seuil où apparaît le blocage bêta-adrénergique). Les effets généraux sont certes moins marqués que lors d'une administration par voie orale, mais indéniables.

En travaillant sur la rémanence du timolol à la surface de l'œil, il a été possible de diminuer la concentration administrée quotidiennement tout en conservant son efficacité sur la PIO. Ceci permet de réduire au maximum son passage dans la circulation générale et donc de minimiser les effets indésirables systémiques. Après 8 semaines de traitement, la concentration plasmatique de timolol en fin de dose est respectivement de 201 pg/ml avec la solution à 0,5% et de 4 pg/ml avec le gel à 0,1% (p = 0,0027). Deux heures après instillation, la concentration de timolol reste en deçà de 200 pg/ml avec le gel, alors qu'elle atteint des valeurs 4 fois supérieures avec la solution. <sup>(1-2)</sup>

Le Bêta-bloquant est retrouvé dans la majorité des associations fixes. Ceci confirme, si cela était nécessaire, la place de cette classe thérapeutique dans notre arsenal.

## En pratique quotidienne

Guide pour les glaucomes 3<sup>ème</sup> édition : le traitement initial <sup>(3)</sup>.

Nom générique	% de différence par rapport à PIO initiale	
	Pic	Creux
Bimatoprost	Intervalle 31-33%	-33
Travoprost		-31
Latanoprost		-31
Timolol		-27
Brimonidine		-25
Bétaxolol		-23
Brinzolamide		-20
Dorzolamide		-20

Table des effets réducteurs de PIO des médicaments topiques, comme déterminés par la méta-analyse.

## Illustrons ce tableau par un cas pratique

Un patient glaucomeux présente une pression intra-oculaire avant traitement de 28 mm Hg.

- après instillation d'une prostaglandine en monothérapie la baisse est de 33% = 18,8 mm Hg
- après instillation d'un bêta-bloquant en monothérapie la baisse est de 27% = 20,4 mm Hg.

Dans les deux cas de figure la baisse pressionnelle est au-dessus des 18 mm de mercure qui selon l'étude AGIS nous fait craindre une évolution du champ visuel dans les glaucomes avancés.

Un autre patient avec une pression initiale de 24 mm Hg aura les résultats théoriques suivants :

- instillation d'une monothérapie de prostaglandine analogue = 16 mmHg
- instillation d'un bêta-bloquant en monothérapie = 17,5 mmHg.

La pression intraoculaire est inférieure à 18 mm Hg dans les deux cas.

## Conclusion

Les bêta-bloquants sont toujours une classe thérapeutique efficace dans la prise en charge des patients glaucomeux. Leur indication est plus restreinte qu'autrefois en monothérapie mais est la première association fixe ou non avec les prostaglandines. ■

Conflits d'intérêts : l'auteur reconnaît être consultant et orateur régulier pour les laboratoires Alcon, Allergan, MSD, Pfizer, Théa

## RÉFÉRENCES

1. Uusitalo H, Kahonen M, Ropo A, Maenpaa J, Bjarnhall G, Hedenstrom H, Turjanmaa V. Improved systemic safety and risk-benefit ratio of topical 0.1% timolol hydrogel compared with 0.5% timolol aqueous solution in the treatment of glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244 (11): 1491-6.
2. Rouland JF, Morel-Mandrino P, Elena PP, Polzer H, Sunder Raj P. Timolol 0.1% gel (Nyogel 0.1% once daily versus conventional timolol 0.5% solution twice daily: a comparison of efficacy and safety. *Ophthalmologica* 2002; 216 (6): 449-54.
3. van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, et coll: Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2005 Jul;112:1177-85.

# Effacité ou tolérance : faut-il vraiment choisir ? L'exemple des prostaglandines

PHILIPPE DENIS

Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon

## Introduction

Le glaucome est une neuropathie optique progressive, chronique et représente la seconde cause de cécité en Europe (Resnikoff et coll. 2004). La prévalence du glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) est estimée à 2,4% chez les patients de plus de 40 ans (Quigley 1996) et devrait augmenter substantiellement dans les années à venir (Cedrone et coll. 2008). Un grand nombre de patients souffrant d'un handicap visuel lié au glaucome n'ont qu'une atteinte minime au moment du diagnostic. Le risque de cécité bilatérale lié au glaucome durant la vie approche les 6%, mais atteint 13% si l'on ne considère que l'atteinte d'un seul œil (Forsman et coll. 2007). Cependant, le glaucome est associée à une réduction de la qualité de vie bien avant que la gêne visuelle ne s'installe (Wilson et coll. 1998; Wu et coll. 2008), et l'atteinte du champ visuel peut altérer la qualité de vie chez les patients souffrant de glaucome sans le savoir (McKean-Cowdin et coll. 2008). Dans les recommandations européennes de l'European Glaucoma Society, le maintien de la qualité de vie du patient est au centre des préoccupations, au même titre que la conservation du champ visuel (European Glaucoma Society, 2008). Une tolérance locale insuffisante est susceptible d'altérer la qualité de vie du patient (Nordmann et coll. 2003).

Réduire la pression intra-oculaire (PIO) est actuellement la seule stratégie validée pour préserver la fonction visuelle des patients glaucomeux. La thérapeutique permet de diminuer le risque et le taux de progression de la maladie, y compris chez les patients dont la PIO demeure dans les limites statistiques de la normale (Advanced Glaucoma Intervention Study 2000; Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group 1998; European Glaucoma Society 2008; Heijl et coll. 2002; Kass et coll. 2002; Lichter et coll. 2001). A tous les stades du glaucome, la réduction de la PIO freine l'évolution de la maladie (European Glaucoma Society 2008; Heijl et coll. 2002; Lichter et coll. 2001).

Les recommandations de l'European Glaucoma Society (EGS) insistent sur le fait que la baisse de PIO doit être adaptée à chaque patient, dans le but ultime d'éviter une atteinte périmétrique invalidante (European Glaucoma Society 2008). Pour que cette stratégie soit efficace, il est donc nécessaire de vérifier régulièrement l'aspect des papilles optiques et la périmétrie, pour adapter au besoin la PIO-cible et donc la thérapeutique (Chauhan et coll. 2008; European Glaucoma Society 2008). Les recommandations européennes plaident pour une approche graduée et ciblée, se basant sur des traitements efficaces mais aussi bien tolérés. Dans la plupart des cas, la prise en charge débute par une simple monothérapie, pouvant être modifiée si celle-ci est inadaptée (en termes d'efficacité ou de tolérance), ou se complète par la prescription d'une bithérapie lorsque l'objectif thérapeutique n'est pas atteint par un seul agent.

Les analogues des prostaglandines (PGs) représentent une option thérapeutique recommandée en première intention du fait de leur efficacité pressessionnelle, de leur posologie simplifiée et de leur profil de tolérance systémique favorable (European Glaucoma Society 2008). Les PGs ont remplacé les bêta-bloquants dans le cœur des ophtalmologistes pour ces raisons (Nasser & Stewart 2006; Stewart et coll. 2004; Stewart et coll. 2005; Stewart et coll. 2008), même si les bêta-bloquants sont encore largement prescrits et qu'ils sont à la base de la plupart des combinaisons fixes.

La pharmacologie clinique des prostaglandines se distingue par :

### ■ La mise en jeu de la voie uvéo-sclérale

Avant le développement des prostaglandines, la voie uvéo-sclérale était mal connue chez l'Homme. Qualifiée arbitrairement d'accessoire, elle assure en fait une partie non négligeable de l'écoulement de l'humeur aqueuse et constitue une alter-

native à la voie trabéculaire classique. Il a été initialement démontré que les prostaglandines étaient capables de reproduire certains éléments de la réaction inflammatoire oculaire, à savoir une hyperhémie conjonctivale, une vasodilatation irienne, une augmentation de la concentration en protéines de l'humeur aqueuse et une élévation conséquente de la pression intra-oculaire. De plus faibles doses de prostaglandines (à des concentrations "infra-inflammatoires") induisent une baisse pressionnelle prolongée, ce qui a conduit à sélectionner dans la famille des PG plusieurs molécules-candidates.

L'élimination uvéo-sclérale concerne la fraction d'humeur aqueuse qui est éliminée de l'oeil par les espaces intermusculaires du muscle ciliaire, par l'espace suprachoroïdien et à travers l'épaisseur du tissu scléral. Longtemps niée par les anatomistes, son existence fut démontrée en 1965 par Anders Bill grâce à des expériences de perfusion de la chambre antérieure par des traceurs radioactifs ou colorés. L'injection de dextran dans l'espace suprachoroïdien s'accompagnait d'une imprégnation secondaire des espaces périvasculaires de l'uvée antérieure puis de la sclère. Ce phénomène, différent de la simple diffusion, survenait également pour des traceurs de poids moléculaire différent. Ces constatations expérimentales amenèrent Bill à postuler pour une voie non conventionnelle d'élimination de l'humeur aqueuse. Cette voie accessoire trouve son substratum anatomique dans l'absence de barrière épithéliale entre la chambre antérieure et l'espace supraciliaire. Pour cette raison, le coefficient de drainage des substances hors de l'oeil dépend principalement de la perméabilité du muscle ciliaire à ces substances. Vers l'arrière, les fibres longitudinales du muscle ciliaire s'orientent progressivement parallèlement à la paroi sclérale et se terminent dans le tissu conjonctif choroïdien. Les espaces intermusculaires forment un espace rempli de tissu conjonctif lâche estimé à 10 µl dans lequel peut s'immiscer l'humeur aqueuse. La sclère est un tissu fibreux dense formé de faisceaux de fibres collagènes entrecroisées mais qui présentent de nombreux orifices conjonctifs correspondant aux points de pénétration des vaisseaux et nerfs ciliaires. Ces orifices forment autant de possibilités de passage pour l'humeur aqueuse qui peut s'évacuer librement, étant donné que la pression qui règne dans la chambre antérieure est supérieure de quelques mm Hg à celle dans l'espace suprachoroïdien.

### ■ Une efficacité supérieure aux thérapeutiques antérieures

Avec une seule goutte le soir, comparativement aux bêta-bloquants, la baisse de la PIO est supérieure, de l'ordre de 25 à 30% avec les prostaglandines, qui sont devenus des collyres très prescrits et servant de référence pour les médicaments lors de leur enregistrement réglementaire.

### ■ Une posologie simplifiée

Une instillation monoquotidienne correspond au schéma posologique le plus simple actuellement, ce qui contraste avec la posologie plus exigeante des autres familles thérapeutiques (à l'exception des bêta-bloquants, qui peuvent être également instillés une seule fois par jour). La monoinstillation concerne les PGs, mais également toutes les combinaisons fixes contenant une PG et le timolol.

### ■ Un traitement de première intention

Les bêta-bloquants ne sont plus les seuls produits à pouvoir être prescrits en première intention et l'European Glaucoma Society (EGS) recommande les prostaglandines comme traitement de première intention dans ses éditions de 1999, 2003 et 2008 (accessible sur [www.eugs.org](http://www.eugs.org)). Les chirurgies anti-glaucomeuses ont, quant à elles, connu une baisse d'environ 40 % dans la plupart des pays où les prostaglandines ont été mises sur le marché (*Ramulu PY et coll. 2007*).

## Efficacité ou tolérance : faut-il choisir ?

Nul ne pourrait nier que la prescription d'un traitement anti-glaucomeux est surtout dictée par ses effets sur la PIO. D'autres facteurs sont de plus en plus fréquemment pris en compte, comme la sécurité d'emploi, le respect de la qualité de la vie, l'observance et le coût. A ce sujet, il faut noter que le coût doit intégrer non seulement le prix du médicament, mais également celui des consultations non prévues qui résulteraient d'une efficacité insuffisante ou d'une intolérance. L'observance est également un paramètre central à prendre en compte dans le succès de la thérapeutique (*Othoff et coll. 2005*).

Le glaucome est une maladie chronique, et ses répercussions sur la vision sont relativement tardives. A un stade débutant, peu symptomatique, le patient est souvent peu motivé pour se traiter et ne perçoit pas toujours la nécessité d'un respect des modalités de son traitement. Par contre, les effets secondaires ressentis sont des freins à une bonne observance, et un certain nombre de patients aménagent leur traitement sans en faire part à leur médecin !

Dans une étude où des patients glaucomeux utilisaient un système de mouchard électronique (et se savaient donc épiés), environ 45% des patients ne suivaient leur traitement que pendant 75% du temps (*Okeke et coll. 2009*). Les facteurs qui conditionnent une bonne adhésion au traitement sont nombreux, leur influence est mal déterminée et probablement différente d'un patient à l'autre. Pour autant, le profil de tolérance (surtout locale) et la complexité du traitement jouent un

rôle majeur dans le bon suivi du traitement (Djafari et coll. 2009; Okeke et coll. 2009; Olthoff et coll. 2005; Patel & Spaeth 1995; Taylor et coll. 2002).



### L'importance de l'efficacité

Un grand nombre d'études cliniques ont montré le rôle essentiel de la réduction de la PIO sur la progression du glaucome, quel qu'en soit le stade ou le type clinique (*Advanced Glaucoma Intervention Study 2000; Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group 1998; European Glaucoma Society 2008; Heijl et coll. 2002; Kass et coll. 2002; Lichter et coll. 2001*). Dans l'étude 'Early Manifest Glaucoma Trial', les patients porteurs d'un glaucome débutant traités dès le diagnostic (réduction moyenne de la PIO de 5,1 mm Hg ou de 25% par rapport à la PIO initiale) présentaient un rythme de progression des déficits périmétriques de 45% après 6 ans de suivi, comparés au rythme de progression de 62% durant la même période chez les patients non traités (Heijl et coll. 2002). Le délai moyen de progression était plus long de 18 mois dans le groupe des patients initialement traités. De façon schématique, dans cette étude, chaque mm Hg gagné correspondait approximativement à une réduction du risque de ~10%. Dans la 'Canadian Glaucoma Study', cette corrélation était encore plus forte: chaque augmentation d'un mm Hg sur un suivi de 5 ans aboutissait à un risque de progression augmenté de 19% (Chauhan et coll. 2008). Ces données incitent à proposer un traitement souvent décrit comme 'agressif' chez les patients présentant un glaucome avancé pour lequel il existe une menace imminente sur la vision centrale. Le terme 'agressif' est en fait inapproprié car il a en fait pour but de protéger le champ visuel contre une évolution dramatique. Du fait de leur efficacité sur la PIO, les PGs jouent pleinement ce rôle.



### L'importance de la tolérance

Alors que les PGs ont peu d'effets indésirables systémiques (exceptionnels cas d'hypertension artérielle, exacerbation d'un asthme connu), il faut avouer que leur profil de tolérance locale n'est pas aussi favorable. Les effets les plus souvent constatés dans les études cliniques mais également dans la pratique quotidienne sont l'hyperhémie conjonctivale (modérée dans la plupart des cas, mais pouvant être responsable d'une interruption du traitement ou d'une observance tronquée), les modifications de pigmentation palpébrale (réversibles pour certains) et les modifications de coloration de l'iris (généralement irréversibles). L'hypertrichose est également un autre effet cosmétique actuellement mis à profit par la commercialisation aux US d'un 'mascara magique' à base de prostaglandine. Rarement, les PGs ont été incriminées dans l'induction de réactions uvéales inflammatoires, ainsi que dans la récurrence d'infections herpétiques cornéennes. Le

risque d'œdème maculaire cystoïde a été décrit pour les trois PGs, mais cette complication survient, dans l'extrême majorité des cas, chez les patients présentant des facteurs de risque d'œdème maculaire: rétinopathie diabétique oedémateuse, oblitération veineuse rétinienne, uvéite postérieure, rupture iatrogène de la capsule postérieure du cristallin.

La tolérance locale ne se résume pas à l'appréciation de l'hyperhémie conjonctivale, mais force est de contester qu'il s'agit du phénomène le plus visible, le plus fréquemment rapporté par les patients et dont les conséquences sur la poursuite du traitement sont les plus fortes. L'hyperhémie conjonctivale survient précocément et s'atténue progressivement avec le temps, sans toutefois disparaître chez la majorité des patients. A proprement parler, il s'agit plus d'un signe d'imprégnation par les prostaglandines, témoignant de leur phylogénie inflammatoire, plus qu'une véritable conséquence d'une toxicité ou d'une allergie oculaire. L'hyperhémie est généralement isolée, sans réaction inflammatoire de chambre antérieure.

Dans une étude téléphonique réalisée chez 300 patients glaucomeux sous traitement de prostaglandines, l'hyperhémie conjonctivale est le principal effet indésirable décrit par les patients et par leurs ophtalmologistes (Zimmerman et coll. 2009). Un grand nombre de patients avouent ne pas instiller leurs gouttes du fait des effets secondaires suivants: picotements et brûlures oculaires (14/108, 13%), démangeaisons (9/69, 13%) et hyperhémie conjonctivale (11/109, 10%). Globalement, la survenue d'un effet indésirable est le motif d'un changement de thérapeutique dans 31% des cas. La majorité des modifications de traitement chez les patients présentant des effets secondaires ne sont pas uniquement liées à un manque d'efficacité du traitement, c'est-à-dire que les effets secondaires peuvent être seuls à l'origine d'un changement de traitement. Cette observation illustre le rôle-clé de la tolérance dans le choix d'une thérapeutique.

## Les analogues des prostaglandines

Quatre analogues des prostaglandines sont actuellement disponibles sur le marché européen: bimatoprost (Lumigan®), latanoprost (Xalatan®), travoprost (Travatan®) and tafluprost (Taflostan®/Safutan®). Le tafluprost pourrait ne pas être commercialisé en France, pour des raisons réglementaires. A l'exception du bimatoprost, les PGs sont des prodrogues sous formes d'esters qui subissent une transformation enzymatique dans la cornée, aboutissant à la formation de métabolites acides actifs, qui se lient spécifiquement au récepteur des prosta-

glandines F2. L'activation des récepteurs réduit la PIO par ouverture de la voie uvéo-sclérale, comme décrit précédemment (Toris et coll. 2008). Le bimatoprost est structuralement décrit comme une prostamide et pourrait avoir un mécanisme d'action un peu différent, avec mise en jeu complémentaire de la voie trabéculaire (Liang et coll. 2008). Cependant, ces données font l'objet de controverses et le bimatoprost est toutefois considéré par l'European Glaucoma Society comme un véritable analogue des PGs (European Glaucoma Society 2008).

Le bimatoprost présente également la particularité de disposer de deux concentrations, comme cela est le cas pour les collyres bêta-bloquants : dosage à 0,03% et à 0,01%. La formulation du bimatoprost à 0,01% est globalement aussi efficace sur la PIO que la formulation à 0,03%, avec cependant un taux d'hyperhémie conjonctivale sensiblement inférieur, malgré l'augmentation de la concentration du chlorure de benzalkonium dans le bimatoprost à 0,01% (Katz et coll. 2010).

Le tafluprost est commercialisé au Japon depuis plusieurs années mais est maintenant disponible dans plusieurs pays européens sous forme de monodoses à usage unique. Actuellement, il s'agit de la seule PG sans conservateur sur le marché; à ce titre, le tafluprost constitue un traitement de choix chez les patients présentant un syndrome sec oculaire ou une pathologie cornéenne épithéliale (International Dry Eye Workshop 2007). Son efficacité est globalement comparable à celle du latanoprost (Uusitalo et coll. 2010), mais plusieurs études démontrent que la réduction pressionnelle permise par le tafluprost est inférieure à celle observée avec le latanoprost.

La formulation du travoprost a récemment fait l'objet d'une modification galénique importante, car le chlorure de benzalkonium a été avantageusement remplacé par un autre ammonium quaternaire, le Polyquad, beaucoup moins toxique pour les cellules conjonctivales et épithéliales cornéennes aux concentrations utilisées. Le chlorure de benzalkonium est un ammonium quaternaire peu allergisant, mais dont la toxicité locale bien reconnue. Des formulations de latanoprost dénuées de conservateurs sont actuellement en cours d'enregistrement réglementaire et devraient être mises sur le marché prochainement. L'absence de conservateurs dans les collyres de PGs, ou leur remplacement par des composés moins agressifs, est un avantage majeur indiscutable sur le long terme, permettant d'atténuer la toxicité des conservateurs sur la surface oculaire (Baudouin et coll. 1999). Ces modifications galéniques ne s'accompagnent pas obligatoirement d'une incidence moindre des effets secondaires dans les essais cliniques, probablement parce que la toxicité des conservateurs est un phénomène retardé, se produisant à bas bruit et évoluant sur

de nombreuses années (Baudouin et coll. 2010). D'autre part, si elle est souvent vécue comme iatrogène, l'hyperhémie conjonctivale n'est pas un signe témoignant directement de sa cytotoxicité sur la surface oculaire, mais plutôt comme un signe d'exposition aux PGs. Malgré leurs effets toxiques, l'absence de conservateurs dans un collyre ne s'accompagne pas toujours d'une amélioration de la tolérance locale immédiate, en particulier de l'hyperhémie conjonctivale (Hamacher et coll. 2008).

## ■ Etudes sur les prostaglandines prescrites en monothérapie

Force est de constater que la quasi-totalité des essais cliniques choisissent la PIO comme principal critère d'évaluation d'efficacité, plutôt que les modifications structurales de la tête du nerf optique ou les altérations progressives du champ visuel. Si on peut le regretter, il faut admettre que la lenteur d'évolution du glaucome rend difficile la réalisation d'études basées sur les modifications papillaires ou de la périmétrie.

Le nombre des études cliniques consacrées aux collyres de PGs est très important, et ces travaux sont souvent difficilement comparables, du fait de critères d'inclusion ou de méthodologie non comparables (European Glaucoma Society 2008). Cependant, plusieurs méta-analyses sont disponibles et permettent d'évaluer l'efficacité et la tolérance des PGs à grande échelle, sur un nombre beaucoup plus conséquent de patients.

Une des premières méta-analyses a été réalisée par van der Valk en 2005 (van der Valk et coll. 2005). Une série de 27 articles publiés jusqu'en décembre 2003 servait de base de données, colligeant ainsi 28 essais cliniques randomisés chez des patients glaucomeux ou présentant une hypertension oculaire isolée. Comparativement aux autres classes thérapeutiques, les PGs apparaissent comme les plus efficaces sur la PIO, avec une réduction moyenne de 31-33% au pic d'efficacité (effet maximal) et de 28-29% au creux d'efficacité (effet minimal). Par comparaison, les pourcentages d'efficacité (par rapport à la PIO initiale) ne sont que de 27% et de 26% pour le timolol. Dans ce travail princeps, aucune PG n'apparaît supérieure, bien que le bimatoprost soit associé à la plus forte réduction de la PIO au pic d'efficacité (33%). De même, dans une autre méta-analyse réalisée par Holmstrom et publiée la même année (Holmstrom et coll. 2005), la baisse moyenne de la PIO est respectivement de 26,7%, 28,7% et de 30,3% pour le latanoprost, le travoprost et le bimatoprost (22,2% pour le timolol). Cette méta-analyse compare également la proportion de patients atteignant une PIO-cible donnée, et le bimatoprost apparaît comme étant le plus efficace selon ce critère, pour toutes les cibles entre 13 et 20 mmHg. Il faut

noter que la comparaison avec le travoprost n'est pas complète et que cette étude ne peut pas conclure à la supériorité du bimatoprost sur le travoprost (*Holmstrom et coll. 2005*). Un autre travail comparant les deux prostaglandines au latanoprost démontre que la réduction de la PIO permise à la fois par le bimatoprost et le travoprost est en moyenne d'un mmHg supérieure à celle observée avec le latanoprost (-1,0 mmHg ; 95% IC : -2,11 mmHg / +0,04 mmHg ;  $p = 0,06$  pour le bimatoprost et -0,98 mmHg ; 95% IC : -2,08 mmHg / +0,13 mmHg ;  $p = 0,08$  pour le travoprost) (*Denis et coll. 2007*).

Les méta-analyses s'appliquent traditionnellement aux études où les comparaisons sont directes ('head-to-head'). Il est possible d'étendre les comparaisons entre des produits qui n'ont pas été directement mis en parallèle dans les études, par la technique de la méta-analyse par réseaux. Ce subterfuge permet d'extrapoler les différences entre deux médicaments, même s'ils n'ont pas été en concurrence directe dans les essais. En 2009, van der Valk a prolongé son travail princeps en réalisant des comparaisons non seulement directes, mais également indirectes par la technique des réseaux. Les conclusions sont assez similaires, et les PGs demeurent les thérapeutiques anti-glaucomeuses les plus puissantes dans la pharmacopée actuelle (*van der Valk et coll. 2009*).

Forts de cette expérience, nous avons réalisé un autre travail de méta-analyse sur les PGs, en incluant huit essais cliniques comparant le latanoprost, le travoprost et le bimatoprost, publiés jusqu'en juillet 2006 (*Aptel et coll. 2008*). Une particularité de notre travail est d'avoir étudié non seulement la réduction moyenne de la PIO, mais également la réduction de la PIO aux différentes heures de la journée. L'évaluation de la tolérance locale, exprimée par l'incidence de l'hyperhémie conjonctivale au bout de 3 mois de traitement, a été également réalisée. Comme dans les autres méta-analyses, nous avons trouvé que le bimatoprost à 0,03% présentait un avantage numérique sur les deux autres PGs, en terme de réduction de la PIO. La différence s'avère être statistiquement significative avec le latanoprost à tous les points testés de la courbe nyctémérale, mais seulement à certains points avec le travoprost. Il ne serait pas fondé d'extrapoler ces résultats au bimatoprost dosé à 0,01%, qui n'a pas été étudié. On sait qu'il est globalement équivalent au bimatoprost dosé à 0,03%, bien que ce dernier permette une baisse de PIO toujours un peu plus forte. Les différences d'efficacité entre les PGs sont relativement faibles, de l'ordre d'un mmHg, de toute façon inférieure au seuil d'1,5 mmHg exigé par les autorités d'enregistrement réglementaire pour démontrer une différence pharmacologique statistique. Pour autant, ces différences doivent être considérées à l'aune des grandes études qui corrélaient le risque de progression du glaucome à la réduction de la PIO.

L'évaluation de l'hyperhémie conjonctivale au troisième mois de traitement révèle des résultats inverses, avec une tolérance sensiblement moins bonne du bimatoprost, comparativement au latanoprost et au travoprost. Les études cliniques ne mettent pas forcément en évidence les conséquences d'une tolérance locale détériorée. Il n'y a pas de différence entre le taux des arrêts thérapeutiques au bout de six mois de traitement par bimatoprost comparé au latanoprost (*Noecker et coll. 2003*) ou par bimatoprost comparé au travoprost (*Cantor et coll. 2006*), malgré le taux plus élevé d'hyperhémie conjonctivale sous bimatoprost. Ce taux ne reflète pas nécessairement l'adhérence, qui peut se manifester par des oublis passagers, des retards ou des irrégularités dans les horaires des instillations.

Un questionnaire édité par la 'Glaucoma Research Foundation' indique que 92% d'un groupe de 4.310 patients préfèrent un collyre qui abaisse suffisamment la PIO, même s'il entraîne une hyperhémie conjonctivale, plutôt qu'un collyre mieux toléré mais aussi moins efficace (*Herndon et coll. 2006*).

En quelque sorte, les patients bien informés (et c'est le cas des patients adhérents de la 'Glaucoma Research Foundation') sont prêts à sacrifier en partie leur confort oculaire au bénéfice de l'efficacité. Cependant, la préservation de ces deux paramètres – efficacité et tolérance – n'est pas incompatible et le choix ne doit pas être cornélien !

## ■ Etudes sur les prostaglandines prescrites en association

Si le traitement anti-glaucomeux débute généralement par une monothérapie, un grand nombre de patients ne demeurent pas contrôlés après plusieurs années d'évolution par un seul traitement.

Dans l'étude 'Ocular Hypertension Treatment Study', environ 40% des patients nécessitaient au moins deux collyres pour suivre l'objectif d'une baisse – pourtant modeste – de 20% de la PIO initiale (*Kass et coll. 2002*). De nombreuses études confirment que la monothérapie est souvent insuffisante, obligeant à des changements ou des ajouts de collyres (*Watson et coll. 2001*; *European Glaucoma Society 2008*). Schématiquement, une association médicamenteuse est recommandée par l'*European Glaucoma Society* si la PIO-cible n'est pas atteinte par un seul traitement.

Le choix peut se porter sur une association non fixe, mais la tendance actuelle du marché est de privilégier les combinaisons fixes, du fait de leurs avantages potentiels : simplification du traitement, absence du phénomène de 'wash-out', diminution de l'apport en conservateurs, par la diminution du nombre des instillations (*Chrai et coll. 1974*; *Khouri et coll. 2007*; *Royal Pharmaceutical Society 2009*). Bien que les preuves irréfutables manquent, il est vraisemblable que les combinaisons fixes favorisent l'observance et l'adhérence thérapeutique (*Dunker et coll. 2007*; *European Glaucoma*

*Society 2008; Higginbotham, 2010; Schwartz et coll. 2010*), même si cette hypothèse n'a pas été spécifiquement démontrée.

L'opinion des ophtalmologistes vis-à-vis des combinaisons fixes est favorable, et ils reconnaissent dans leur grande majorité qu'il s'agit d'une solution thérapeutique propre à améliorer la qualité de vie (96%) et l'observance (98%) (*Stewart et coll. 2009*).

Actuellement, toutes les associations fixes disponibles en Europe combinent un bêta-bloquant et une seconde molécule, prostaglandine, inhibiteur de l'anhydrase carbonique ou un agoniste  $\alpha_2$ -adrénergique. Etant donné que les PGs sont indiquées en première intention, il n'est pas surprenant qu'elles soient également très prescrites en seconde intention dans les combinaisons fixes (*De Natale et coll. 2004; Kenigsberg 2007; Vorwerk et coll. 2008*). La plupart des études indiquent que les combinaisons fixes à base de PGs sont plus efficaces que les PGs elles-mêmes (*Barnebey et coll. 2005; Hommer 2007; Konstas et coll. 2005; Lazaridou et coll. 2008*). Les différences entre les combinaisons fixes et les PGs peuvent être faibles à certaines heures de la journée, voire non significatives, du fait des variations nyctémérales de la PIO (*Brandt et coll. 2008*). Pour certains, les combinaisons fixes de PGs pourraient aboutir à un sous-dosage du timolol chez certains patients, du fait de la monoinstillation. En pratique, près de deux tiers des ophtalmologistes estiment que les combinaisons fixes sont un peu moins efficaces que les traitements dissociés (*Stewart et coll. 2009*).

Plusieurs études plaident pour une efficacité pressionnelle plus importante de la combinaison fixe de bimatoprost/timolol, par rapport aux deux autres (latanoprost-timolol et travoprost-timolol). Une étude en cross-over (chaque patient reçoit alternativement l'une ou l'autre combinaison fixe pendant 3 mois) a montré que la PIO était plus basse chez les patients traités par bimatoprost/timolol que par travoprost/timolol (*Centofanti et coll. 2010*). Deux études comparant les deux associations bimatoprost/timolol et latanoprost/timolol démontrent également une infériorité tonométrique de cette dernière (*Martinez & Sanchez 2007*) (*Centofanti et coll. 2009*).

Quelques études ont également comparé directement les deux associations de travoprost/timolol et de latanoprost/timolol. Il est retrouvé une efficacité équivalente mais avec une supériorité tonométrique à certains points de la courbe pour la combinaison travoprost/timolol (*Topouzis et coll. 2007*).

Dans deux études observationnelles, l'avantage pour la combinaison travoprost/timolol est confirmé avec des baisses de PIO plus importantes (*Denis et coll. 2008*) et un pourcentage de patients atteignant une PIO-cible < 18 mmHg bien supérieur (82%) (*Rossi et coll. 2009*). Une supériorité de l'association bimatoprost/timolol sur celle associant le latanoprost et le timolol est également démontrée (*Martinez & Sanchez 2007*).

Nous avons récemment réalisé une méta-analyse par réseau, regroupant 20 études et plus de 4.000 patients, pour comparer les trois combinaisons fixes de PGs entre elles, et évaluer leur additivité par rapport à leurs constituants (*Aptel et coll., 2011*). Les résultats indiquent que les combinaisons sont toutes trois plus efficaces que les PGs dont elles sont issues, que la combinaison bimatoprost/timolol est statistiquement plus efficace que les deux autres. D'autre part, l'incidence de l'hyperhémie conjonctivale est systématiquement inférieure avec une combinaison fixe qu'avec la PG correspondante.

## Conclusions

Un traitement à base de prostaglandine, qu'il soit donné en monothérapie ou en association, doit être jugé sur ses capacités à réduire la PIO, mais également à respecter la qualité de vie du patient. La tolérance, systémique mais surtout locale, est un facteur majeur conditionnant l'observance thérapeutique. Celle-ci doit être encouragée par la mise au point de collyres les plus efficaces, les mieux tolérés et dont la posologie est simplifiée. Même si de nouveaux horizons se profilent avec le développement de nouvelles combinaisons fixes sans bêta-bloquants ou l'expérimentation d'implants biodégradables chargés de substances actives et placés dans l'œil, les PGs demeurent encore la classe thérapeutique la plus efficace dans le glaucome. Bien qu'il existe quelques différences entre les produits disponibles sur le marché, il est nécessaire de rappeler que le choix du médecin repose toujours sur une appréciation du risque et du bénéfice lié au traitement chez le patient qu'il doit prendre en charge. Dans ces conditions, il ne serait pas fondé de conclure trop précocément à la supériorité de tel produit sur tel autre. Le meilleur collyre est celui que le patient tolère le mieux et qui lui apporte la baisse la plus importante de PIO, à toutes les heures de la journée. ■

Conflits d'intérêts :

Consultant, transport et lecture pour Alcon, Allergan, MSD, Pfizer

Consultant pour Théa

## RÉFÉRENCES

- Advanced Glaucoma Intervention Study.** The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-40.
- Aptel F, Cucherat M, Denis P.** Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Glaucoma* 2008;17:667-73.
- Aptel F, Cucherat M, Denis P.** Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Ophthalmol* 2011, May, Epub ahead of print PubMed PMID: 21607926.
- Barnebey HS, Orengo-Nania S, Flowers BE, et coll.** The safety and efficacy of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed combination ophthalmic solution. *Am J Ophthalmol* 2005;140:1-7.
- Baudouin C, et coll.** Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology* 1999;106:556-63.
- Baudouin C, et coll.** Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29: 312-34.
- Brandt JD, Cantor LB, Katz LJ, et coll.** Bimatoprost/timolol fixed combination: a 3-month double-masked, randomized parallel comparison to its individual components in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2008;17:211-6.
- Cantor LB, Hoop J, Morgan L, et coll.** Intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost 0.03% and travoprost 0.004% in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1370-3.
- Cedrone C, Mancino R, Cerulli A, et coll.** Epidemiology of primary glaucoma: prevalence, incidence, and blinding effects. *Prog Brain Res* 2008;173:3-14.
- Centofanti M, Oddone F, Gandolfi S, et coll.** Comparison of travoprost and bimatoprost plus timolol fixed combinations in open-angle glaucoma patients previously treated with latanoprost plus timolol fixed combination. *Am J Ophthalmol* 2010;150:575-80.
- Centofanti M, Oddone F, Vetrugno M, et coll.** Efficacy of the fixed combinations of bimatoprost or latanoprost plus timolol in patients uncontrolled with prostaglandin monotherapy: a multicenter, randomized, investigator-masked, clinical study. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:66-71.
- Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goni FJ, et coll.** Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2008;92:569-73.
- Chrai SS, Makoid MC, Eriksen SP, et coll.** Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. *J Pharm Sci* 1974;63:333-8.
- Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group.** Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* 1998;126:487-97.
- De Natale R, Draghi E, Dorigo MT.** How prostaglandins have changed the medical approach to glaucoma and its costs: an observational study of 2228 patients treated with glaucoma medications. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:393-6.
- Denis P, Lafuma A, Jeanbat V, et coll.** Intraocular pressure control with latanoprost/timolol and travoprost/timolol fixed combinations: a retrospective, multicentre, cross-sectional study. *Clin Drug Investig* 2008;28:767-76.
- Denis P, Lafuma A, Khoshnood B, et coll.** A meta-analysis of topical prostaglandin analogues intra-ocular pressure lowering in glaucoma therapy. *Curr Med Res Opin* 2007;23:601-8.
- Djafari F, Lesk MR, Harasymowycz PJ, et coll.** Determinants of adherence to glaucoma medical therapy in a long-term patient population. *J Glaucoma* 2009;18:238-43.
- Dunker S, Schmucker A, Maier H.** Tolerability, quality of life, and persistency of use in patients with glaucoma who are switched to the fixed combination of latanoprost and timolol. *Adv Ther* 2007;24:376-86.
- European Glaucoma Society.** Terminology and Guidelines for Glaucoma. 3rd ed. Savona, Italy, Editrice Dogma, 2008.
- Forsman E, Kivela T, Vesti E.** Lifetime visual disability in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma* 2007;16:313-9.
- Hamacher T, et coll.** Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)*. 2008;242:14-9.
- Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et coll.** Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268-79.
- Herndon LW, Brunner TM, Rollins JN.** The glaucoma research foundation patient survey: patient understanding of glaucoma and its treatment. *Am J Ophthalmol* 2006;141:S22-S27.
- Higginbotham EJ.** Considerations in glaucoma therapy: fixed combinations versus their component medications. *Clin Ophthalmol* 2010;4:1-9.
- Higginbotham EJ, Hansen J, Davis EJ, et coll.** Glaucoma medication persistence with a fixed combination versus multiple bottles. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2543-7.
- Holmstrom S, Buchholz P, Walt J, et coll.** Analytic review of bimatoprost, latanoprost and travoprost in primary open angle glaucoma. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1875-83.
- Hommel A.** A double-masked, randomized, parallel comparison of a fixed combination of bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% with non-fixed combination use in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:53-62.
- Insight Research Group.** EU6 Physician Survey on Glaucoma. Available from [URL to be provided]. Last accessed 13 January 2010.
- International Dry Eye Workshop.** Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:163-78.
- Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et coll.** The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-13.
- Katz LJ, Cohen JS, Bataosingh AL, et coll.** Twelve-Month, Randomized, Controlled Trial of Bimatoprost 0.01%, 0.0125%, and 0.03% in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension. *Am J Ophthalmol* 2010;149:661-71.
- Kenigsberg PA.** Changes in medical and surgical treatments of glaucoma between 1997 and 2003 in France. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:521-7.
- Khoury AS, Realini T, Fechtner RD.** Use of fixed-dose combination drugs for the treatment of glaucoma. *Drugs Aging* 2007;24:1007-16.
- Konstas AG, Boboridis K, Tzetzis D, et coll.** Twenty-four-hour control with latanoprost-timolol-fixed combination therapy vs latanoprost therapy. *Arch Ophthalmol* 2005;123:898-902.
- Lazaridou MN, Montgomery DM, Ho WO, et coll.** Changes in intraocular pressure following a switch from latanoprost monotherapy to latanoprost/timolol fixed combination therapy in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: results from a clinical practice database. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2725-8.
- Liang Y, Woodward DF, Guzman VM, et coll.** Identification and pharmacological characterization of the prostaglandin FP receptor and FP receptor variant complexes. *Br J Pharmacol* 2008;154:1079-93.
- Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et coll.** Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001;108:1943-53.
- Martinez A, Sanchez M.** A comparison of the safety and intraocular pressure lowering of bimatoprost/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in patients with open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1025-32.
- McKean-Cowdin R, Wang Y, Wu J, et coll.** Impact of visual field loss on health-related quality of life in glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:941-8.
- Nasser QJ, Stewart WC.** Glaucoma treatment and diagnostic trends. *Rev Ophthalmol* 2006;13:Article 908.
- Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT, et coll.** A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003;135:55-63.
- Nordmann JP et coll.** Vision related quality of life and topical glaucoma treatment side effects. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1: 75.
- Okeke CO, Quigley HA, Jampel HD, et coll.** Adherence with topical glaucoma medication monitored electronically. The Travatan Dosing Aid study. *Ophthalmology* 2009;116:191-9.
- Olthoff CM, Schouten JS, van de Borne BW, et coll.** Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology* 2005;112:953-61.
- Patel SC, Spaeth GL.** Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg* 1995;26:233-6.

## RÉFÉRENCES

- Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996;80:389-93.
- Ramulu PY, Corcoran KJ, Corcoran SL, Robin AL. Utilization of various glaucoma surgeries and procedures in Medicare beneficiaries from 1995 to 2004. *Ophthalmology* 2007;114:2265-2270.
- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et coll. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82:844-51.
- Rossi GC, Pasinetti GM, Bracchino M, et coll. Switching from concomitant latanoprost 0.005% and timolol 0.5% to a fixed combination of travoprost 0.004%/timolol 0.5% in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a 6-month, multicenter, cohort study. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1705-11.
- Royal Pharmaceutical Society. NICE clinical guideline 85. Glaucoma - quick reference sheet for pharmacists. Available from <http://www.rpsgb.org.uk/pdfs/glaucomaguid.pdf>. Last accessed 24 June 2010.
- Schwartz GF, Patel VD, Burk C, et coll. Patient persistence with topical glaucoma therapy is higher with fixed dose brimonidine/timolol than with two-bottle combinations. 2010.
- Stewart WC, Jenkins JN, Stewart JA. Survey assesses prostaglandin use. *Rev Ophthalmol* 2005;12: Article 844.
- Stewart WC, Konstas AG, Pfeiffer N. Patient and ophthalmologist attitudes concerning compliance and dosing in glaucoma treatment. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004;20:461-9.
- Stewart WC, Kruff B, Nelson LA, et coll. Ophthalmologist attitudes regarding fixed combination treatment for glaucoma in the European Union. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:588-93.
- Stewart WC, Stewart JA, Nelson LA, et coll. Physician attitudes regarding prostaglandin treatment for glaucoma in the United States and Europe. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:199-204.
- Taylor SA, Galbraith SM, Mills RP. Causes of non-compliance with drug regimens in glaucoma patients: a qualitative study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:401-9.
- Topouzis F, Melamed S, Danesh-Meyer HV, et coll. A 1-year study to compare the efficacy and safety of once-daily travoprost 0.004%/timolol 0.5% to once-daily latanoprost 0.005%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:183-90.
- Uusitalo H, Pillunat LE, Ropo A. Efficacy and safety of tafloprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study. *Acta Ophthalmol* 2010;88:12-9.
- van der Valk V, Webers CA, Lumley T, et coll. A network meta-analysis combined direct and indirect comparisons between glaucoma drugs to rank effectiveness in lowering intraocular pressure. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1279-83.
- van der Valk V, Webers CA, Schouten JS, et coll. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology* 2005;112:1177-85.
- Vorwerk C, Thelen U, Buchholz P, et coll. Treatment of glaucoma patients with insufficient intraocular pressure control: a survey of German ophthalmologists in private practice. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1295-301.
- Watson PG, Barnett MF, Parker V, et coll. A 7 year prospective comparative study of three topical beta blockers in the management of primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2001;85:962-8.
- Wilson MR, Coleman AL, Yu F, et coll. Functional status and well-being in patients with glaucoma as measured by the Medical Outcomes Study Short Form-36 questionnaire. *Ophthalmology* 1998;105:2112-6.
- Wu SY, Hennis A, Nemesure B, et coll. Impact of glaucoma, lens opacities, and cataract surgery on visual functioning and related quality of life: the Barbados Eye Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1333-8.
- Zimmerman TJ, Hahn SR, Gelb L, et coll. The impact of ocular adverse effects in patients treated with topical prostaglandin analogs: changes in prescription patterns and patient persistence. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:145-52.

# Les associations dans le traitement du glaucome - en 2011, que faut-il retenir

JEAN-PAUL RENARD, JM GIRAUD, F. ELASRI,  
A. MOUINGA, D SENDON, F MAY

Service d'Ophtalmologie, Hôpital du Val de Grâce, Paris

## résumé

Les moyens thérapeutiques de la neuropathie optique glaucomateuse se sont considérablement développés ces dernières années. Si il est légitime, selon les recommandations internationales, de débiter le traitement de la neuropathie optique glaucomateuse, dans la majorité des cas, par une monothérapie, une association thérapeutique médicamenteuse s'avère rapidement nécessaire pour contrôler l'évolution. Le développement de ces associations, avec l'avènement et la multiplication des combinaisons fixes sont venus modifier les schémas thérapeutiques classiques. Les associations fixes permettent en effet une prise en charge dont les modalités sont en évolution permanente avec un meilleur contrôle de la neuropathie glaucomateuse dans de nombreuses situations cliniques.

## mots-clés

Bithérapie,  
Associations fixes,  
Observance,  
Tolérance

Le traitement de l'hypertonie oculaire ou du glaucome primitif à angle ouvert, débute le plus souvent par un analogue des prostaglandines ou un collyre bétabloquant, seuls utilisables en première intention en dehors de leurs contre-indications respectives. Il y a encore peu de temps, en cas d'insuffisance thérapeutique d'un premier collyre, celui-ci était remplacé par un autre produit de la même famille ou d'une autre classe thérapeutique. Actuellement la prescription d'une plurithérapie est souvent nécessaire pour atteindre la pression cible, c'est-à-dire la pression intra-oculaire théorique et très individuelle à partir et en deçà de laquelle l'ophtalmologiste peut espérer stabiliser le glaucome chez un patient donné<sup>(1)</sup>.

Les associations répondent ainsi à un besoin thérapeutique souligné par les données des études multicentriques publiées à tous les stades de la neuropathie optique glaucomateuse. Dans l'hypertonie oculaire, l'Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) rapporte que 40 % des patients doivent instiller au moins deux molécules à cinq ans. Au stade du glaucome débutant la Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) souligne la nécessité d'une bithérapie dans 75 % des cas pour atteindre une PIO cible après deux ans de traitement. Globalement, l'ensemble des études rapporte que 50 % des patients sont sous bithérapie après deux ans de traitement et 40 % des patients sous prostaglandines nécessitent un traitement complémentaire<sup>(2-4)</sup>. La fréquence des traitements multiples est donc élevée et pose sur le plan pratique, un problème d'observance lors de l'utilisation d'associations médicamenteuses séparées. La prescription d'une bithérapie en association fixe est devenue ainsi plus légitime avec de nombreux intérêts d'efficacité, de tolérance et de diminution des contraintes thérapeutiques imposées à nos patients.

## Associations fixes actuellement disponibles

Sur un plan pharmacologique il est légitime d'associer des principes actifs ayant des modes d'action différents: molécule diminuant la sécrétion aqueuse, augmentant l'excrétion trabéculaire ou encore accentuant l'évacuation de l'humeur aqueuse par la voie uvéo-sclérale. Cependant, l'expérience thérapeutique montre que deux produits ayant des mécanismes d'actions identiques sur l'écoulement

Nom commercial	Composition	Instillations
Pilobloq® (Théa)	Timolol 0,5% + Pilocarpine 2%	1 matin et soir
Cosopt® (MSD)	Timolol 0,5% + Dorzolamide	1 matin et soir
Combigan® (Allergan)	Timolol 0,5% + Brimonidine	1 matin et soir
Duotrav® (Alcon)	Timolol 0,5% + Travoprost	1 / jour, matin ou soir
Xalacom® (Pfizer)	Timolol 0,5% + Latanoprost	1 / jour, matin ou soir
Ganfort® (Allergan)	Timolol 0,5% + Bimatoprost	1 / jour, matin ou soir

Tableau 1 : Associations fixes disponibles

aqueux peuvent aussi additionner leurs effets :  $\beta$ -bloquants et Inhibiteurs locaux de l'Anhydrase Carbonique, adrénérgiques et prostaglandines, prostaglandines et parasympathomimétiques.

De nombreuses combinaisons thérapeutiques sont donc possibles.

Actuellement, pas moins de six combinaisons fixes sont à notre disposition (Tableau 1).

Elles associent toutes l'utilisation du timolol 0,5%, bêtabloquant, et d'un deuxième principe actif :

- un parasympathomimétique, la pilocarpine : Piloboq®
- un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, le dorzolamide (Trusopt®), ou le brinzolamide (Azopt®)
- un alpha2mimétique, la brimonidine (Alphagan®)
- une prostaglandine, le latanoprost (Xalatan®), ou le travoprost (Travatan®)
- ou une prostamide, le bimatoprost (Lumigan®)

L'ensemble des associations fixes présente une efficacité supérieure à celles de chacun des composants qui la constituent.

Leur efficacité comparable à celle des associations en instillations séparées n'est cependant pas toujours strictement équivalente avec une différence qui pourrait s'expliquer par une fréquence ou un horaire d'instillations non optimal<sup>(6-7)</sup>. L'association bêtabloquant-miotique, peu utilisée car source d'un certain nombre d'effets secondaires en pratique courante, présente cependant un intérêt certain notamment chez le pseudophaque. L'effet neuroprotecteur potentiel de certains principes actifs présents dans certaines associations fixes n'est pas encore prouvé en pratique clinique courante.

Les récentes études de Florent Aptel et Philippe Denis rapportent des données très intéressantes sur l'efficacité et la tolérance des associations prostaglandines-timolol. Ces trois combinaisons permettent une plus grande réduction pressionnelle que les trois prostaglandines seules, avec une plus faible incidence d'hyperhémie conjonctivale. La combinaison des essais cliniques semble montrer que le Ganfort® a une

plus grande capacité à réduire la pression intra-oculaire, corroborant les résultats des comparaisons des prostaglandines seules. Enfin, les différences mises en évidence sont modérées, mais significatives et maintenues à tous les horaires de mesure<sup>(8-10)</sup>.

## Avantages

▶▶▶▶

### Efficacité avec moins d'instillations quotidiennes

En regroupant deux classes thérapeutiques au sein d'un même flacon, les associations fixes permettent d'éviter la dilution du principe actif d'une deuxième goutte instillée de façon rapprochée avec l'utilisation des associations médicamenteuses séparées<sup>(11)</sup>. La simplification du traitement ainsi obtenue par une diminution du nombre des instillations, permet d'obtenir une meilleure adhérence au traitement, source d'une meilleure observance à long terme, gage d'une meilleure efficacité thérapeutique et d'une amélioration de la qualité de vie des patients<sup>(12,13)</sup>. Enfin, elles permettent ainsi d'éviter au patient une « impression d'aggravation »<sup>(14)</sup>.

▶▶▶▶

### Diminution de l'exposition aux conservateurs

La réduction de la quantité de conservateurs administrée ne peut être que bénéfique. Nous connaissons en effet mieux maintenant l'effet délétère de ces molécules sur la qualité des tissus oculaires, à court et long terme. L'utilisation de l'association fixe dorzolamide-timolol en unidose sans conservateur (Cosopt®) permet de supprimer l'instillation des conservateurs au niveau du globe oculaire. Elle constitue un véritable progrès galénique dans ce domaine. L'association travoprost-timolol disponible sans chlorure de benzalkonium (Duotrav Bak-free®), remplacé par un conservateur moins agressif pour la surface oculaire, le Polyquad® a permis d'élargir l'éventail des produits disponibles en cas de problèmes thérapeutiques liés aux conservateurs fréquents chez certains patients.

▶▶▶▶

### Meilleure tolérance locale que l'utilisation séparée des produits qui la constituent

L'existence de phénomènes d'intolérance au traitement local, voire l'apparition d'une allergie médicamenteuse vraie, n'est pas rare lors des traitements chroniques au cours de la neuropathie optique glaucomateuse. Le phénomène de toxicité des collyres est plus fréquemment dépendant des doses avec l'installation d'une kératite ponctuée superficielle diffuse ou localisée au secteur cornéen inférieur avec ou sans irritation conjonctivale au niveau des culs de sac et en particulier dans le secteur nasal. Toutes les études concernant les associa-

tions fixes rapportent moins de brûlures ou de picotements à l'instillation, moins de démangeaisons et moins d'hyperémie que lors de l'utilisation des associations séparées. Les hypothèses actuellement retenues pour cette meilleure tolérance sont d'une part, une diminution de l'exposition au conservateur mais également une action possible du timolol 0,5 % en diminuant la libération d'oxyde nitrique et/ou d'autres médiateurs impliqués dans l'inflammation, la vasodilatation et les phénomènes irritatifs locaux. Ils expliqueraient la réduction de certains effets secondaires locaux comme celle de l'hyperhémie. Enfin la meilleure tolérance du produit pourrait être liée aussi, à un effet stabilisant de membrane du bêtabloquant qui lui donne un pouvoir anesthésique de contact. Ces différentes hypothèses nécessitent encore d'être confirmées. Une réduction des effets secondaires et une meilleure tolérance du traitement sont les gages d'une amélioration de l'observance et de l'adhérence au traitement par le patient. Pour toutes ces raisons, une bithérapie fixe plutôt qu'un traitement dissocié est un paramètre important qui doit être considéré dans le contrôle de la progression du glaucome.

## Inconvénients

Il s'agit en fait plus de précautions d'emploi ou d'adaptations de leur utilisation en fonction du contexte clinique propre à chaque patient et des résultats obtenus.

### Concentration et posologie non modifiables du principe actif

Il s'agit dans tous les cas d'associations médicamenteuses fixes avec l'utilisation de timolol, bêtabloquant non sélectif, ou d'un parasympathomimétique, la pilocarpine, dont la concentration est maximale, à la différence des associations séparées qui permettent d'utiliser et d'adapter une concentration minimale efficace. Cette particularité peut limiter leur emploi en cas de contre-indication générale relative aux bêtabloquants.

### Efficacité optimale

On peut se demander dans certains cas, si l'action du bêtabloquant, dont la pharmacocinétique justifie deux instillations par jour, est optimale avec une seule instillation quotidienne pour les associations prostaglandines-timolol. Il est alors possible dans certains cas, pour rechercher une baisse plus importante de la PIO, de compléter la prescription de cette association par l'instillation complémentaire d'une goutte de bêtabloquant le matin. La même remarque peut être faite pour le dorzolamide avec deux instillations pour l'association fixe au timolol, et trois conseillées en monothérapie. Nous avons

vu que l'efficacité des associations fixes comparable, « non inférieure », à celle des associations séparées, peut dans certains cas être légèrement différente à celle des associations séparées, de façon non statistiquement significative mais toujours en faveur de ces dernières.

### Attribution difficile des effets secondaires

En cas d'intolérance, la nécessité d'arrêter l'utilisation d'une association fixe, ne permet pas d'identifier de façon précise lequel des deux composants est responsable, ou bien si le conservateur est éventuellement en cause.

## Indications

Les associations médicamenteuses fixes répondent à deux points essentiels de la prise en charge du glaucome, à savoir un besoin thérapeutique avec la nécessité d'une efficacité optimale associé à une meilleure qualité de vie possible à l'origine d'une amélioration de l'observance thérapeutique, source d'un contrôle plus efficace du glaucome. Elles ont modifié les schémas thérapeutiques classiques avec des indications qui sont devenues plus précoces : lorsque la pression oculaire est très élevée au moment du diagnostic; si la monothérapie hypotonisante initiale est insuffisante; en cas d'altérations glaucomeuses d'emblée importantes; lors de difficultés d'observance ou de suivi du patient; enfin en cas de progression rapide de la neuropathie.

Enfin les associations fixes sont en évolution constante. Nous disposons d'associations bêtabloquant-inhibiteur de l'anhydrase carbonique sans conservateur et l'arrivée prochaine d'associations prostaglandines-bêtabloquant sans conservateur, va encore élargir les possibilités de prescriptions adaptées à chaque situation clinique, en fonction du contexte, et selon le terrain propre à chaque patient.

## Conclusion

Par la simplification du traitement qu'elles permettent d'obtenir avec une posologie réduite et une diminution des effets secondaires, les associations fixes, au-delà d'une efficacité comparable à celle des associations médicamenteuses séparées, ont permis d'améliorer la qualité de vie des patients sous traitement chronique et d'obtenir une meilleure observance thérapeutique. Lorsqu'une bithérapie s'impose le choix d'une association fixe, avec de nombreux intérêts, est devenu plus légitime et totalement justifié. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. 3rd Ed. Dogma Ed. (Savona, Italie) 2008 ; 183p.
  - 2- Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD et al. The Ocular Hypertension Treatment Study : baseline factors that predict the onset of primary open angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.*, 2002 ; 120 : 714-20
  - 3- Kass MS, Heuer DK, Higginbotham EJ et al. The Ocular Hypertension Treatment Study : a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2002;120:701-13
  - 4- Kobelt-Nguyen G. Costs of treating primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a retrospective observational two-year chart review of newly diagnosed patients in Sweden and the United States. *J Glaucoma* 1998;7:95-104.
  - 5- Diestelhorst M, Larsson LI European Latanoprost Fixed Combination Study Group *Br J Ophthalmol* 2004;88:199-203
  - 6- Diestelhorst M, Larsson LI European-Canadian Latanoprost Fixed Combination Study group *Ophthalmology*, 2006;113:70-6
  - 7- Sellem E, Rouland JF, Baudouin C. Predictors of additional intraocular pressure reduction in patients changed to latanoprost/timolol fixed combination. *BMC Ophthalmology* 2010;10:1-10.
  - 8- Aptel F, Cucherat M, Denis Ph. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of Glaucoma*. 17:667-673, 2008.
  - 9- Aptel F, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur. J. Ophthalmol.* 2011; in press.
  - 10- Aptel F, Denis P. Balancing efficacy and tolerability of prostaglandin analogues and prostaglandin-timolol fixed combinations in primary open angle glaucoma. *Cur. Med. Res.* 2011; in press.
  - 11- Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1995; 26: 234-236
  - 12- Bron A, Baudouin C, Denis P et al. Satisfaction et observance des patients présentant une hypertonie oculaire ou un glaucome à angle ouvert après instauration d'une bithérapie fixe. *J. Fr. Ophtalmol.* 2008 ; 31 : 659-65
  - 13- Renard JP, Giraud JM, Fénollanf JR, May F. L'adhérence au traitement dans le glaucome. *J Fr Ophtalmol.* 2010; 33:291-95
  - 14- Robin AL, Covert D. Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? *Ophthalmology*, 2005;112:863-
-

## Génériques et glaucome : un saut dans l'inconnu ?

JEAN-PHILIPPE NORDMANN

Centre du Glaucome, Hôpital des Quinze-Vingts, Paris.

### résumé

Les médicaments génériques en ophtalmologie sont des collyres contenant les mêmes principes actifs à la même concentration que les traitements princeps. Une bioéquivalence du générique est étudiée, mais la tolérance n'est pas évaluée à nouveau chez l'homme. Dans la mesure où la tolérance locale est un point clé de l'observance, il est important de s'enquérir du générique utilisé et de s'assurer à la fois de son efficacité et d'éventuels effets secondaires. Ceci est particulièrement important dans le glaucome en raison du caractère permanent de la prise du traitement et de l'arrivée sur le marché de génériques de prostaglandines.

### mots-clés

Générique,  
Glaucome,  
Prostaglandines,  
Tolérance

### Introduction

Les médicaments génériques font partie intégrante de l'arsenal thérapeutique dans la plupart des spécialités. Ils sont disponibles après que 20 ans se soient écoulés à partir des premières études d'une molécule au sein d'un laboratoire. Si le temps de développement entre la mise au point de la molécule et la commercialisation a été court, le laboratoire aura une longue période d'exclusivité. Dans le cas contraire, cette période pourra être beaucoup plus réduite. Le coût d'un générique est en général de 50% du produit princeps.

Pour le moment, l'ophtalmologie est relativement épargnée par cette utilisation dans la mesure où peu de collyres génériques sont sur le marché et que ceux-ci concernent souvent des pathologies de surface peu graves (allergie, œil sec). Dans le glaucome, il existe depuis quelques années des génériques, essentiellement de  $\beta$ -bloquants, d'inhibiteurs d'anhydrase carbonique et plus récemment d' $\alpha$ -2 agonistes. Ils restent cependant peu utilisés, si bien que les ophtalmologistes n'ont pas pris l'habitude de demander précisément à leurs patients s'ils prennent le collyre prescrit ou bien son générique. Par exemple, fin 2010, l'Alphagan générique ne représente que 18,8% du marché (Figure 1).

### France – Pénétration de la Brimonidine générique en 2010

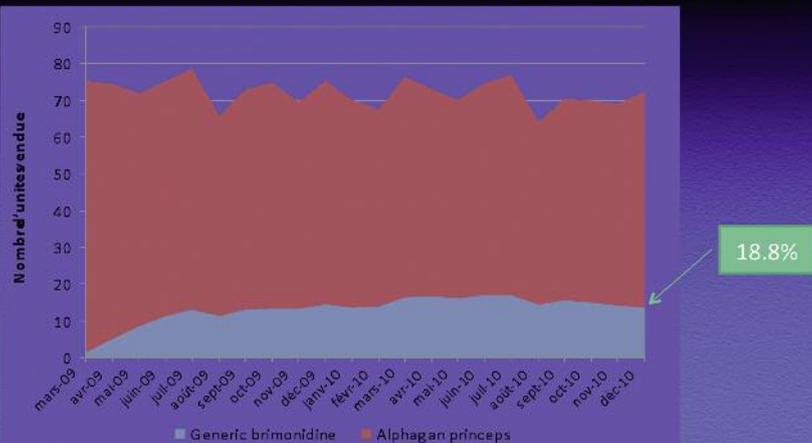


Figure 1

La donne va changer de manière brutale le 1<sup>er</sup> janvier 2012 car les génériques de prostaglandines vont être alors mis sur le marché. Seul le Latanoprost est concerné (Xalatan), ainsi que la combinaison fixe Latanoprost-Timolol (Xalacom). Cependant cette molécule représente à elle seule environ 50% du marché si bien que ces génériques vont modifier fortement les habitudes de nos patients. En Italie où les génériques de Latanoprost existent déjà, ils ont conquis en moins d'un an 66% du marché (Figure 2).

Il est donc important pour l'ophtalmologiste de savoir ce qu'est exactement un générique, quelles sont les règles de prescription les concernant et surtout si ceux-ci sont aussi efficaces et présentent la même tolérance que les traitements originaux.

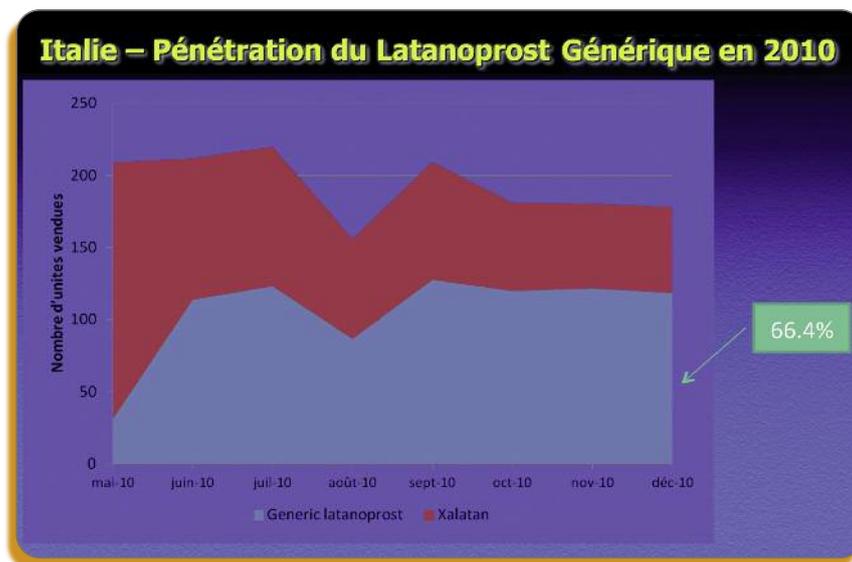


Figure 2

## Qu'est-ce qu'un générique ?

On entend par spécialité générique d'une autre spécialité (Code de santé public, article L.601-6, 1996), une spécialité qui a :

- la même composition quantitative et qualitative en principes actifs,
  - la même forme pharmaceutique,
  - dont la bioéquivalence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité,
  - et qui est inscrite sur le répertoire officiel des génériques.
- Deux points importants sont à souligner dans cette définition. D'une part seul le principe actif est concerné et d'autre part aucune étude clinique chez l'homme pour vérifier l'efficacité ou la tolérance du générique n'est demandée, les études de bioéquivalence étant fait sous forme de dosage du principe actif chez l'animal.

## Qu'est ce qui peut varier entre le traitement princeps et le générique ?

En principe, tout ce qui n'est pas le principe actif peut être différent. Le conservateur peut lui aussi être modifié, ce point restant encore discuté. Tout dépend si une modification du conservateur peut être considéré comme un « changement

mineur » ou pas. Outre le principe actif et le conservateur, un collyre comprend de nombreux composants ayant des rôles spécifiques, en particulier des agents adjuvants :

- **ajustant la tonicité ou l'osmolarité**
  - > chlorure de sodium, chlorure de potassium, sels tampons, dextrose ou mannitol
- **ajustant le pH**
  - > acide borique, dérivés phosphatés, l'acide acétique/acétate de sodium, l'acide citrique/citrate de sodium
- **ajustant la viscosité**
  - > carboxyméthylcellulose et la méthylcellulose
- **ajustant la solubilité**
  - > chlorure de benzalkonium (en dehors de son effet conservateur)
- **ajustant la stabilité**
  - > édétate disodique,...

L'ensemble de ces adjuvants est responsable de la tolérance du collyre. Ils ne sont pas évalués à nouveau dans un générique. En simplifiant la situation, il est raisonnable de considérer que le principe actif est responsable de l'efficacité d'un collyre et les agents adjuvants de sa tolérance.

Il apparaît donc fondamental d'apprécier la tolérance de tout nouveau générique, afin de la comparer au produits princeps. De cette tolérance découle aussi l'observance et la persistance du traitement et en conséquence induit des variations d'efficacité.

## Quels sont les règles de prescription d'un générique ?

Depuis 1999, la loi de financement de la Sécurité Sociale a consacré aux pharmaciens d'officine le droit de substitution des médicaments princeps par des génériques. Cependant, si le médecin précise le terme « non substituable » sur son ordonnance, le pharmacien doit proposer le traitement d'origine. Les médecins sont théoriquement obligés de préciser le nom chimique de la molécule prescrite mais, devant l'impossibilité pratique de cette requête, ceci n'est plus nécessaire pour une substitution.

La Sécurité Sociale fixe des objectifs précis de substitution en fonction des classes thérapeutiques et des années. Certains traitements généraux (anti-hypertenseurs, ...) doivent avoir une pénétration du générique de 80% en 2010, contre 65% en 2009. La Sécurité Sociale estime qu'il existe en France en 2011 un « manque à gagner » d'environ 600 millions d'euros si l'on compare le taux de pénétration des génériques en France (23%) et en Allemagne (75%). Pour le moment, seuls les médecins généralistes qui ont signé un contrat « CAP » - Contrat d'Amélioration des Pratiques- sont directement concernés par d'éventuels contrôles de prescription, mais ceci peut changer dans l'avenir.

## Quelle conduite à tenir dans le glaucome ?

Il est évident que les Ophtalmologistes doivent accompagner la prescription des génériques de façon générale pour des raisons de coût de la santé. Il faut parler au patient de ce point, car un générique est d'autant mieux accepté qu'il est proposé par le médecin et non pas par le pharmacien

Mais ceci doit être fait en s'assurant de l'efficacité du générique, en particulier dans le glaucome, pathologie peu symptomatique, où ni une élévation modérée de la pression oculaire, ni une dégradation progressive du champ visuel ne seront perçues par le patient.

Il devient donc nécessaire de demander au patient quel collyre il prend précisément et éventuellement lui demander d'apporter ces collyres pendant la consultation. Ceci permettra d'éviter aussi de nombreuses confusions, un patient pouvant ne pas comprendre pourquoi une prescription d'« Alphagan » est faite par son ophtalmologiste alors que le pharmacien lui donne du « Mylan » (en fait de la Brimonidine, de la firme spécialiste en générique « Mylan »). Il faudra particulièrement insister sur l'appréciation de la tolérance du collyre, en sachant qu'en outre, un patient, s'il change de pharmacie pour se fournir mois après mois de traitement anti-glaucomeux, risque aussi de changer de générique.

En cas de doute sur l'efficacité ou la tolérance, il est sage de revenir au collyre initial. En effet, tout démontre que les problèmes de tolérance (et d'absence de confiance envers un traitement) entraînent une réduction importante de la persistance et de l'observance. Celle-ci est mauvaise dans le glaucome, les patients n'ayant une observance que de 57% environ. Tous les efforts doivent tendre à l'augmenter afin de réduire l'évolution du glaucome.

## Conclusion

Les problèmes très spécifiques de tolérance des collyres en ophtalmologie soulignent l'importance d'évaluer en pratique clinique l'efficacité et la tolérance des collyres génériques, en particulier dans le glaucome. Ceci permettra de prendre en compte ces éléments pour adapter au mieux une thérapeutique qui est toujours de longue durée dans cette pathologie. ■

Conflits d'intérêts : Conférencier et réalisations d'études cliniques pour les laboratoires Alcon, Allergan et MSD.

# Ma Monothérapie ne marche pas que faire ?

YVES LACHKAR

*Institut du Glaucome Hôpital Saint Joseph,  
Centre d'ophtalmologie du Trocadéro-Paris*

## résumé

La prise en charge thérapeutique du glaucome repose essentiellement en première intention sur la prescription d'un collyre en monothérapie. Nous sommes confrontés de façon quotidienne au choix et à l'évaluation de cette prescription.

Il faut garder à l'esprit que le but du traitement du glaucome est de maintenir au patient une fonction visuelle et une qualité de vie à un coût raisonnable. Le concept de coût du traitement se comprend aussi bien en termes d'inconvénients ou d'effets secondaires qu'en termes financiers, individuels ou à l'échelon de la société. La qualité de vie est intimement liée à la fonction visuelle. Les effets secondaires du traitement, les modalités d'administration et la peur de la perte de la vision doivent être pris en compte dans la qualité de vie.

## mots-clés

Monothérapie

## Une monothérapie qui ne marche pas ?

La prise en charge lors d'une visite de contrôle ne doit pas se résumer à la prise de la pression intra-oculaire (PIO) et la comparaison du chiffre mesuré avec la PIO de départ.

En effet si lors d'une visite de contrôle on s'aperçoit que la PIO n'est pas contrôlée il est important de se poser un certain nombre de questions.



### Est-ce le bon diagnostic ?

Il faut vérifier notamment si une gonioscopie a été réalisée dans le bilan de départ et/ou de quand date la dernière. Une gonioscopie doit être systématiquement réalisée avant toute prescription thérapeutique hypotonisante même si la chambre antérieure nous paraît « bonne ». Elle permet de redresser certains diagnostics d'angle ouvert en angle étroit notamment en cas de configuration d'iris plateau associée. Il ne faut ainsi pas considérer que le traitement prescrit ne marche pas et changer de molécule mais proposer un traitement spécifique de l'étroitesse de l'angle.

L'examen de l'angle permettra également d'apprécier la pigmentation de celui-ci et d'évoquer les diagnostics de glaucome pigmentaire ou exfoliatif qui pourraient expliquer un échappement pressionnel. Rappelons ici qu'en cas de dispersion pigmentaire il est fréquent de voir des fluctuations importantes de la PIO qu'il faudra différencier d'une inefficacité thérapeutique.



### A quelle heure ont été réalisées les prises de PIO ?

Il existe des fluctuations nyctémérales de la pression intra-oculaire qui peuvent être variables pouvant aller : de 3.7 à 5.5 mm Hg chez les sujets normaux ; 7.5 mm Hg chez les glaucomateux traités et 12.5 mm Hg chez les glaucomateux non traités: 12.5 mm Hg<sup>(1)</sup>. Ainsi, si la PIO de départ a été évaluée à une heure différente de celle où le patient est revenu pour évaluer l'efficacité du traitement il peut y avoir des fluctuations qui seront imputées ou non à tort à la molécule prescrite. Il est ainsi préférable de faire revenir le patient dans la même tranche horaire pour juger de l'efficacité thérapeutique.



### Le patient a-t-il instillé son traitement ?

Il s'agit d'une question délicate car les problèmes d'observance ne sont souvent pas ou peu avoués<sup>(14)</sup>. La manière dont la question est posée peut induire des réponses très variables<sup>(5)</sup>. Nous nous posons la question aussi en cas de PIO qui paraît contrôlée et que le champ visuel et / ou nerf optique continuent de progresser. Le patient n'a-t-il mis les gouttes que pour la consultation ?

On peut aussi considérer que ce cas de figure est une autre façon de considérer que le traitement ne marche pas. C'est dire l'importance de ne pas se fier qu'au chiffre de PIO mesuré le jour de la consultation qui n'est qu'un des nombreux paramètres à évaluer dans le suivi thérapeutique. Il est crucial de savoir changer de stratégie thérapeutique en fonction de l'évolution de l'angle, du nerf optique et du champ visuel et de ne pas avoir l'esprit bloqué par le chiffre de PIO mesurée<sup>(6)</sup>.

Il est en effet possible d'abaisser une PIO mais il n'est pas possible de réparer un angle abimé par des années de fermeture ou un nerf optique ayant perdu ses fibres.



### Quel but de réduction de PIO s'était-on fixé ?

La réponse à cette question sous-entend le concept de PIO cible qui correspond non pas à un chiffre magique mais à la pression intra-oculaire moyenne obtenue sous traitement permettant de prévenir la progression ou l'apparition de déficits glaucomateux.

Il est difficile d'évaluer précisément, de façon prospective, le niveau de pression intra-oculaire qui permet de prévenir cette perte de façon individuelle et pour chaque œil.

On considère généralement qu'une diminution d'au moins 20% de la PIO par rapport à la PIO initiale (à laquelle sont survenus les dommages) est le plus souvent suffisante. En cas de glaucome avancé l'étude AGIS a montré qu'une diminution de la PIO à moins de 18 mm Hg à toutes les visites de contrôle peut permettre d'obtenir cette PIO cible.

En cas d'HTO isolée il a été montré que chez les patients présentant une élévation de la PIO comprise entre 24 et 32 mm Hg à un œil et entre 21 et 32 mm Hg sur l'autre œil, un traitement hypotonisant utilisé par voie topique et réduisant la PIO de plus de 20 % ou à moins de 24 mm Hg permettait de prévenir ou retarder la survenue d'un glaucome<sup>(2,3,13)</sup>.

Cela ne veut pas dire que tous les patients présentant une PIO limite ou élevée doivent être traités<sup>(9)</sup>.

Une étude analysant un traitement vs pas de traitement dans les glaucomes débutants (étude EMGT) a montré qu'une diminution de la PIO de 25 % diminuait le risque de progression de 45 %<sup>(8)</sup>.

Comme il a été montré dans l'EMGT que les patients présentant un GPAO débutant avec des PIO inférieures à 30 mm Hg

peuvent être surveillés au début afin d'évaluer leur taux de progression il ne faut pas se précipiter pour changer de traitement et tenir compte des fluctuations de la PIO et de l'évolution des fibres et du champ visuel avant de décider<sup>(8,12)</sup>.

Cette approche thérapeutique diffère du concept de PIO cible et implique la possibilité de pouvoir suivre le patient avec des moyens appropriés pour pouvoir diagnostiquer une évolution éventuelle.

Il faut en effet utiliser le moins possible de traitement pour obtenir une réponse thérapeutique efficace.

Cependant le niveau de la PIO cible varie avec :

- le niveau de PIO avant tout traitement
- le risque global reliant les déficits du nerf optique et la PIO qui dépendent : de la PIO moyenne, de la PIO maximale et des fluctuations de la PIO. En cas de doute il est souhaitable de réaliser des courbes de PIO diurnes sur 24 heures afin de dépister des pics éventuels de PIO ;
- le stade du glaucome.

Plus le déficit glaucomateux est important, plus une pression cible basse doit être considérée<sup>(15)</sup>.

En effet dans les yeux ayant des déficits sévères, toute perte supplémentaire peut être suivie de troubles fonctionnels importants.

- Le taux de progression du déficit glaucomateux : Le déficit glaucomateux progresse d'autant plus que la PIO est haute, les dommages préexistants importants et les facteurs de risque présents.

- L'âge du patient
- L'espérance de vie du patient
- La présence d'autres facteurs de risque

Une PIO plus basse doit être considérée si d'autres facteurs de risque sont présents.

Ce concept de pression cible est cependant limité car nous ne savons pas lorsque l'on décide d'un chiffre de PIO cible si celui-ci est adéquate ou non. En d'autres termes, nous devons attendre une détérioration afin de savoir si la PIO cible obtenue est suffisamment basse.



### Quelle PIO pouvait-on espérer avec le traitement ?

Pour considérer l'efficacité d'un traitement il faut en connaître le bénéfice attendu. Rappelons ici les baisses de PIO prévisibles (en pourcentage) avec les différents collyres en fonction des classes thérapeutiques :

Bêta-bloquants	20-25 %
Analogues de prostaglandines	25-33 %
Agonistes adrénergiques	20-25 %
Inhibiteur de l'anhydrase carbonique	15-20 %
Parasympathomimétiques	20-25 %

On distinguera alors un traitement efficace sur la PIO mais ne permettant pas d'obtenir la PIO cible d'un traitement inefficace sur la PIO.

## Que faire ?

La conduite thérapeutique après avoir prescrit une monothérapie a été codifiée par l'European Glaucoma Society dans la dernière version de son guide et est résumée dans le **tableau 1** <sup>(7)</sup>.



### En résumé

Si le traitement est efficace et bien toléré et que la PIO cible n'est pas atteinte on additionnera une deuxième molécule  
 Si le traitement est inefficace sur la PIO et /ou mal toléré on changera de classe thérapeutique médicamenteuse en continuant de ne prescrire qu'une molécule

Rappelons ici la différence entre l'instillation d'une seule goutte par jour (mono instillation) qui peut associer plusieurs molécules (associations fixes) et monothérapie qui consiste en l'instillation d'un seul type de molécule qui peut d'ailleurs être instillé 1, 2 ou 3 fois par jour.

Comme le soulignait Alain Bron dans l'éditorial de ce journal les combinaisons thérapeutiques peuvent devenir rapidement très nombreuses et le choix thérapeutique sera alors dicté par les contre-indications et/ou effets secondaires médicamenteux à intégrer dans le choix ce qui nécessite une bonne connaissance de la pharmacopée <sup>(4)</sup>.

## D'après le guide de l'EGS <sup>(7)</sup>

Il ne faut également pas perdre de vue qu'il y a d'autres options thérapeutiques que le traitement médical. Il n'est généralement pas proposé d'envisager une chirurgie filtrante mais l'option de la trabéculoplastie notamment depuis la possibilité de la réaliser de façon sélective peut être envisagée <sup>(10,11)</sup>. Certains la proposent même en première intention mais il faut bien expliquer au patient que les options thérapeutiques n'exonèrent pas d'une surveillance rigoureuse quelle que soit l'option choisie.

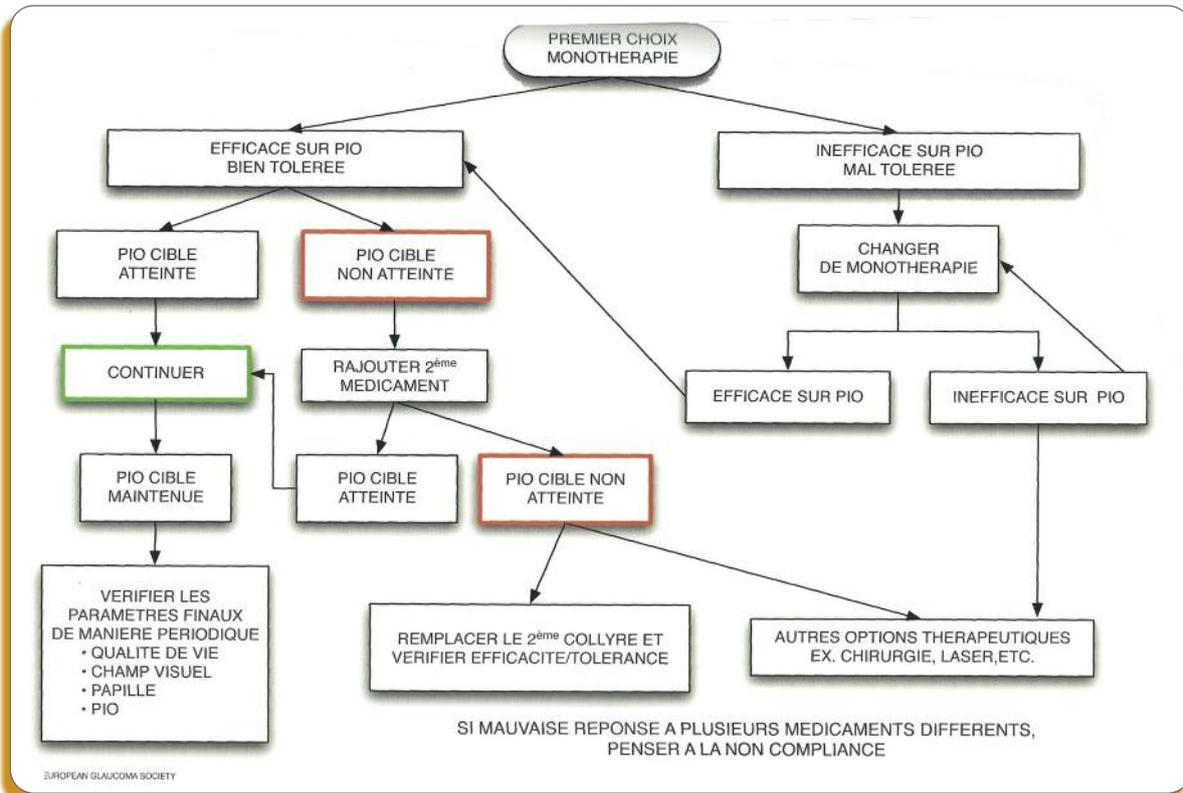


Tableau 1

## En conclusion : pas de RTT !

La décision dans la prise en charge thérapeutique notamment si « la monothérapie ne marche pas » ne doit pas se résumer au « RTT » c'est-à-dire se contenter de faire un examen comprenant Réfraction Tension et Traitement !

De nombreux paramètres sont à intégrer avant d'envisager une modification thérapeutique en gardant en mémoire 10 points clés.

- 1 Antécédents personnels conditionnant l'espérance de vie et les contre-indications médicamenteuses
- 2 Antécédents familiaux de glaucome
- 3 Recherche d'une dispersion pigmentaire
- 4 Recherche d'une pseudo-exfoliation capsulaire
- 5 Réalisation d'une gonioscopie à la recherche d'un angle étroit passé inaperçu
- 6 Corrélation de la PIO avec la pachymétrie en sachant qu'il n'y a pas d'abaques
- 7 Analyse clinique du nerf optique en corrélant l'excavation à la taille du disque au besoin complété par une analyse des fibres
- 8 Interprétation d'un champ visuel automatisé fiable
- 9 Analyse du profil évolutif
- 10 Prise en compte du profil psychologique du patient (risque de perdu de vue, anxiété conduisant à multiplier des vérifications). ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Asrani A et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure as an independent risk factor in patients with glaucoma. *J. Glaucoma* 2000;9:134-142.
2. Brandt JD, Gordon MO, Beiser JA, Lin SC, Alexander MY, Kass MA; Ocular Hypertension Treatment Study Group. Changes in central corneal thickness over time: the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology*. 2008 Sep;115(9):1550
3. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. The ocular hypertension treatment study (OHTS) group: central corneal thickness in the ocular hypertension treatment study (OHTS). *Ophthalmology* 2001; 108:1779-1788.
4. Caprioli J, Varma R. Intraocular pressure: modulation as treatment for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2011;152:340-344
5. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989 Jun 9;261(22):3273-3277.
6. Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther*. 1984;6:592-599.
7. Guide pour les Glaucome. European Glaucoma Society. Dogma Eds 2009.
8. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1268-1279.
9. Kass A, Heuer DK, Higginbotham EJ et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-713.
10. Katz LJ, Steinmann WC, Kabir A, Molineaux J, Wizov SS, Marcellino G.. Selective Laser Trabeculoplasty Versus Medical Therapy as Initial Treatment of Glaucoma: A Prospective, Randomized Trial. *J Glaucoma*. 2011 May 3. [Epub ahead of print
11. Latina M, Sibayan SA, Shin DH, Noecker RJ, Marcellino G Q-switched 532-nm Nd:YAG Laser Trabeculoplasty (Selective Laser Trabeculoplasty) - A multicenter pilot clinical study. *Ophthalmology* 1998;105:2082-2090.
12. Leske CM, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E for the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment. *The Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol* 2003;1210:48.
13. Ocular Hypertension Treatment Study Group and the European Glaucoma Prevention Study Group. The accuracy and clinical application of predictive models for primary open angle glaucoma in ocular hypertensive individuals. *Ophthalmology*. 2008 Nov;115(11):2030-6. Epub 2008 Sep 18
14. Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eye drops for glaucoma. *Ophthalmic Surg* 1995;26(3):233-236.
15. The AGIS Investigators. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:429-440.

# Comment prendre en charge un eczéma des paupières

MICHEL CASTELAIN <sup>(1)</sup>, STÉPHAN FAUQUIER <sup>(2)</sup>

1 : Dermato-Allergologue

2 : Ophtalmologiste

Consultation d'ophtalmo-allergie

Service de Dermatologie (Professeurs J.-J. Grob et M.-A. Richard) - Hôpital de la Timone - Marseille

## résumé

L'eczéma des paupières est un problème fréquent auquel est confronté l'ophtalmologiste et dont le diagnostic positif pose rarement de gros problèmes. Un bilan allergologique fouillé comprenant une étude de la sensibilité de contact retardée et immédiate est nécessaire. Les causes sont très nombreuses et une étroite collaboration entre l'ophtalmologiste et l'allergologue est indispensable, afin d'explorer toutes les pistes, notamment médicamenteuses. Le traitement passe par l'éviction de l'allergène ou des allergènes en cause qui peuvent être très divers et par des conseils de restrictions en matière d'applications locales (cosmétiques notamment) par toujours bien reçus par les patientes. Les traitements locaux par dermocorticoïdes doivent être brefs pour en éviter les effets secondaires tels que surinfection, rosacée stéroïdienne, corticodépendance et dans ces localisations péri oculaires, glaucome cortisoné et cataracte sur une utilisation prolongée.

## mots-clés

Allergie de contact,  
Eczéma,  
Paupières,  
Tests épicutanés

L'eczéma des paupières est l'exemple typique d'une pathologie à la frontière de trois spécialités : Dermatologie, Allergologie et Ophtalmologie. Si l'on évite quelques pièges diagnostiques, la difficulté essentielle est d'en retrouver l'étiologie et d'en faire accepter le traitement par le patient et ses différents médecins, car il repose sur l'éviction de la ou des causes, volontiers cosmétiques ou iatrogènes.

## Diagnostic positif

Il est relativement facile la plupart du temps, l'eczéma est classiquement une dermatose érythémateuse, vésiculo-suintante, prurigineuse, évoluant ensuite vers une fine desquamation<sup>[1]</sup>. Toutefois, la finesse des téguments au niveau des paupières entraîne dans les cas aigus l'apparition d'un œdème fréquent, qui peut faire penser à tort à un angio-œdème. C'est ce que l'on peut voir avec des allergènes forts comme la paraphénylènediamine (PPD) des teintures de cheveux. De plus, dans les formes subaiguës ou chroniques, il ne faudra pas compter sur les vésicules et l'on sera plutôt confrontés à une dermatose érythé-

mato-squameuse dont il faudra chercher les autres localisations, parfois plus typiques et pouvant mettre sur la voie de l'allergène en cause (par exemple les allergies au vernis à ongles associent souvent un eczéma des paupières à un eczéma du cou).

L'association à une conjonctivite doit faire envisager soit un allergène iatrogène ophtalmologique (collyre, pommade ophtalmique), soit l'intervention d'un aéroallergène (pollen, poil d'animaux, acarien, moisissure), mais alors une rhinite est fréquemment associée ou parfois un asthme.

## Diagnostic différentiel

Le plus fréquent et le plus rebelle est celui de l'hyperréactivité des paupières, qui est à la limite du diagnostic différentiel. Elle fait suite souvent à une allergie de contact prolongée, volontiers sur un terrain atopique, qui a entraîné l'accumulation locale de cellules de l'immunité telles que des mastocytes, des éosinophiles. Le frottement répété induit par le grattage fait dégranuler certaines de ces cellules et pérennise l'inflammation locale. D'autres dermatoses vésiculeuses peuvent survenir comme l'herpès, dont

le caractère douloureux et unilatéral ne trompe guère.

D'autres dermatoses squameuses peuvent coexister comme la dermite séborrhéique, qui s'accompagne souvent de blépharite et d'une rosacée dont le caractère papulo-pustuleux sur fond de couperose est souvent évocateur. Il faut penser à la rosacée stéroïdienne devant une dermite chronique traitée de façon répétée et prolongée par les corticoïdes locaux. Enfin un œdème palpébral peut être secondaire à un véritable angio-œdème avec son caractère brutal, ses autres localisations, ou au contraire, dans un contexte inflammatoire parfois accompagné d'une altération de l'état général, d'une connectivite (lupus systémique ou subaigu, dermatomyosite).

## Diagnostic étiologique

L'eczéma des paupières résulte la plupart du temps d'une **allergie de contact retardée**, sauf parfois dans le cadre de l'eczéma atopique où la xérose et la fragilité cutanées peuvent suffire à induire l'eczéma, aggravé par le grattage<sup>[2]</sup>.

L'allergène peut être ophtalmologique, les collyres et pommades ophtalmiques peuvent provoquer une conjonctivite de contact associée dans les formes aiguës à un eczéma des paupières<sup>[3-7]</sup>. Le produit actif peut être en cause (bêta-bloqueur ou autre anti-glaucomeux, aminoglycoside, AINS, corticoïde...) mais il peut s'agir aussi d'un conservateur (ammonium quaternaire, plus que mercuriel de moins en moins utilisé), ces derniers sont moins souvent en cause à l'heure actuelle, du fait de l'utilisation de plus en plus répandues de sans conservateur. A noter que dans le cas d'une allergie de contact aux cosmétiques, les paupières supérieures sont plus souvent atteintes, alors que dans

les allergies iatrogènes, les paupières inférieures sont aussi souvent touchées. Les produits pour lentilles de contact sont moins souvent en cause à l'heure actuelle qu'il y a une dizaine d'années. La cause de l'eczéma peut être un cosmétique, appliqué directement sur les paupières ou à proximité (maquillage, démaquillage, produits hydratants et anti-rides), ou véhiculée par les mains ou « manu-portée » tel que le vernis à ongles, ou aéroportée tel que les parfums en spray par exemple. Il peut même s'agir d'un allergène utilisé par le conjoint.

Tous les allergènes professionnels peuvent être manu-portés jusqu'aux paupières.

De même tout ce qui est en suspension dans l'air peut parvenir jusqu'aux paupières, c'est le cas de tous les aéro-allergènes, mais aussi des sprays, poudres, vapeurs etc...

Enfin un allergène de contact tel qu'un aminoglycoside peut être administré par voie systémique et induire un eczéma diffus dont les premiers symptômes apparaîtront là où les lymphocytes mémoire sont les plus nombreux, par exemple les paupières en cas d'antécédent d'allergie de contact à un collyre contenant de la néomycine, la plupart des aminoglycosides étant responsables d'allergie croisée.

C'est dire s'il existe des cas a priori de diagnostic aisé et d'autres où seule une **enquête allergologique** fouillée peut découvrir la ou les causes. Celle-ci repose à la fois sur d'excellentes informations fournies par l'ophtalmologiste (diagnostic et antécédents oculaires, liste chronologique des médicaments prescrits...), sur un interrogatoire « policier » et des tests cutanés approfondis réalisés par l'allergologue ou le dermatologues.

Les tests cutanés sont de type :

- immédiat ou prick tests, lus en 20 minutes, avec les aéroallergènes, éventuellement les aliments, le latex, utilisés pour tous les types d'allergie immé-



Figure 1 : Eczéma palpébral (lotion démaquillante)



Figure 2 : Eczéma aigu à un collyre contenant de la néomycine



Figure 3 : Dermite irritative chez une atopique, hyperréactivité palpébrale



Figure 4 : Patch tests fortement positif à la paraphénylène diamine (PPD) de la teinture de cheveux

diate, urticaire, rhinite, conjonctivite saisonnière,

- retardés ou patch tests, utilisés pour le diagnostic étiologique de l'eczéma, lus en 48 et 72 heures ou 96 heures, avec les produits de contact utilisés par le patient (cosmétiques, médicaments, produits professionnels, aéroallergènes...).

Un des problèmes pratiques est que la pénétration dans la peau des allergènes testés (au niveau du dos en règle générale) est plus difficile qu'au niveau des paupières où la peau est très fine ou même au niveau de la conjonctive. C'est une des raisons des tests faussement négatifs auxquels on s'expose en matière d'allergie oculaire. On peut rendre les tests plus sensibles en faisant des tests répétés ouverts biquotidiens sur l'avant bras pendant 7 à 10 jours, mais bien sûr le nombre de tests réalisés de cette façon est forcément limitée et la méthode chronophage.

On peut recourir aussi en cas de conjonctivite associée à l'eczéma des paupières et de doute sur la positivité d'un prick ou à un patch à un aéroallergène, à un test de provocation conjonctivale (TPC), qui permet d'affirmer en cas de positivité, la responsabilité de cet aéroallergène dans la genèse des symptômes et donc sa pertinence (mais surtout pour l'allergie immédiate, donc en général moins intéressant pour le diagnostic d'un eczéma).

**La pertinence** est le problème majeur de l'allergie de contact. Il ne suffit pas d'avoir un ou plusieurs tests positifs, il faut pouvoir affirmer le rapport de cause à effet entre l'allergène positif et l'eczéma des paupières.

C'est là toute la difficulté de l'enquête allergologique qui démontre la nécessité de recourir à un allergologue en cas d'eczéma des paupières.

## Traitement

Le traitement étiologique est univoque, il faut éliminer la cause lorsque c'est possible. Seule cette éviction est susceptible de guérir l'eczéma, avec cependant trois restrictions :

- certains allergènes sont ubiquitaires et d'éviction illusoire, pouvant amener à des régimes (nickel), ou des désensibilisations (aéroallergènes), dont l'efficacité est imprévisible (comme pour les TPC, la désensibilisation concerne surtout l'allergie immédiate et donc moins les problèmes d'eczéma) ;
- dans la dermatite atopique, le patient gardera cette peau fragile et sèche. On doit donc l'hydrater avec des crèmes de composition simple (de manière à réduire le nombre de composants éventuellement allergisants) comme par exemple Tolériane Ultra® de Roche Posay, Physiogel AI® de Stiefel, Topialyse palpébral® de SVR ou Tolérance extrême®

d'Avène ; il existe d'autres crèmes de bonne qualité, on ne peut être exhaustif en la matière.

- Dans l'hyperréactivité palpébrale, il est capital d'arrêter toute application locale pendant plusieurs semaines (4 en général), le simple frottement étant à même de dégranuler les mastocytes locaux. Cette absence d'utilisation de tout maquillage, démaquillage ou hydratant ou traitement local est un message très difficile à faire passer, en pratique avec nos patientes. Dans un second temps, on pourra recourir à des crèmes hydratantes comme précédemment.

En dehors de ces cas particuliers, le traitement reste celui d'un eczéma<sup>[6]</sup>, avec un nettoyage soigneux et répété des paupières sans savon avec de l'eau thermale en pulvérisateur, l'application locale brève (moins d'une semaine) d'un dermocorticoïde, en évitant les plus forts, relayée ensuite par un hydratant simple (cf ci-dessus). L'utilisation des antihistaminiques per os n'est pas obligatoire, et ne sert éventuellement qu'à diminuer un peu le prurit.

Une fois l'eczéma traité il peut être utile de recommander pour les femmes des démaquillants peu irritants. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Collet E, Castelain M. *Dermatites de contact des paupières*. *Ann Dermatol Venerol*. 2002; 129: 928-30
2. Castelain M, Fauquier S. *Œil et Hypersensibilité retardée de contact*. In *L'allergie Oculaire*. PJ Pisella, JL Fauquet Eds. *Bulletin des Sociétés d'Ophtalmologie de France*. Nov 2007, pp 103-6
3. Herbst RA, Maibach HI. *Allergic contact dermatitis from ophthalmics : update 1997*. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 252-253
4. Cooper SM, Shaw S. *Eyelids dermatitis: an evaluation of 232 patch-test patients over 5 years*. *Contact Dermatitis*. 2000; 42: 291 -3.
5. Guin JD. *Eyelid dermatitis: experience in 203 cases*. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 47: 755-65
6. Goossens A. *Contact allergic reactions on the eyes and eyelids*. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2004; 292:11-7
7. Castelain M, Collet E. *Œil et paupières : exploration de l'allergie de contact*. In *L'allergie Oculaire*. PJ Pisella, JL Fauquet Eds. *Bulletin des Sociétés d'Ophtalmologie de France*. Nov 2007, pp 142-8
8. Butrus S, Portela R. *Ocular allergy: diagnosis and treatment*. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005 Dec; 18: 485-92

# Les antiseptiques en ophtalmologie

MAHER SALEH ET TRISTAN BOURCIER - Service d'Ophtalmologie, Nouvel Hôpital civil - Strasbourg

## Définition

Le mot antiseptique dérive du grec signifiant *anti* (contre) et *sépsis* (putréfaction). Selon le code de la santé publique, les antiseptiques sont des médicaments à part entière, d'usage externe et répondant à un double critère d'efficacité et d'innocuité. Ils ne sont pas stérilisants mais réduisent temporairement le nombre de micro-organismes sur la peau et les muqueuses. Certains d'entre eux peuvent faire office de désinfectants.

## Historique

Dès l'antiquité, la médecine égyptienne a eu recours à des substances telles que des cataplasmes d'épices, des fumigations d'huiles végétales ou plus simplement à l'eau bouillie, pour empêcher l'infection des plaies. Hippocrate aurait recommandé à ces contemporains l'application préventive d'acides et de vinaigre sur les plaies cutanées pour éviter leur suppuration. Rhazes, médecin perse a préconisé l'usage du mercure comme antiseptique local. (Figure 1) A partir du Xe siècle les médecins andalous pratiquaient l'application d'alcool purifié sur les blessures. Mais c'est à Sir Pringle, médecin anglais, que nous devons en 1750, le premier emploi du mot « antiseptique ». Les bases scientifiques de l'antisepsie furent

définitivement jetées au cours du XIX siècle, par Louis Pasteur et Joseph Lister, pionniers de la microbiologie. De nombreux chercheurs français contribuèrent à l'essor de cette discipline parmi lesquels le chimiste Berthollet qui découvrit les hypochlorites, quai de Javel à Paris, lieu qui donna son nom à l'eau de JAVEL chlorée, Courtois qui isola l'iode à partir de plantes marines et Lugol qui mit au point une solution iodée largement utilisée pour traiter les blessures de guerre.

## Mode d'action des antiseptiques

Une action létale et rapide sur les différents virus, champignons et bactéries est recherchée. Cette action est obtenue par la destruction de la membrane microbienne (chlorhexidine, ammoniums quaternaires, phénols, alcools) ou par oxydation des composants intracellulaires (agents à base de chlore ou d'iode). Les résistances acquises aux antiseptiques sont rares et sont favorisées par une utilisation non conforme aux conseils d'utilisation du produit fournis par le laboratoire (concentration, date de péremption, interférences avec les matières organiques).



Figure 1 : Représentation du médecin Rhazes, par Gérard de Crémone dans le "Recueil des traités de médecine" 1250-1260. (Domaine public)

## Classifications

Les antiseptiques peuvent être classés selon le niveau d'efficacité clinique (Tableau 1), ou en fonction de leur spectre d'action (Tableau 2).

## Les collyres antiseptiques

Nombre de collyres antiseptiques ont été récemment retirés du marché suite à leur déremboursement, du fait d'un service médical rendu (SMR) faible voir inexistant. Parmi les principales spécialités qui subsistent, nous pouvons noter les antiseptiques suivants :

Antiseptiques majeurs	Antiseptiques mineurs	antiseptiques déconseillés	A tort considérés comme antiseptiques
- Halogénés - Biguanides - Alcool	- Ammoniums quaternaires - Diamidines - Acides - Dérivé phénoliques - Carbanilides	- Dérivés métalliques (dérivés mercuriels, sulfate de cuivre et de zinc, nitrate d'argent) - Aldéhydes	- L'eau oxygénée - Colorants
Rapidement bactéricides et à large spectre	Bactériostatiques et à spectre plus étroit	Toxiques	Non bactéricides, spectre étroit

Tableau 1 : Familles d'antiseptiques selon leur niveau d'efficacité.

Familles d'antiseptiques	Spectre d'action								
	Bactéries à GRAM +	Bactéries à GRAM -	Mycobactéries	Levures	Moississures	Spores	Virus nus (Adenovirus, rotavirus, papilloma virus...)	Virus Enveloppés (Herpes viridae, VIH, hépatites B,C...)	Amibes
<b>HALOGÉNÉS</b> - Chlorés - Iodés	+++	+++	++	++	++	++	++	++	-/+ si povidone
<b>BIGUANIDES</b> (Chlorhexidine)	+++	++	+/-	+	+	-	+/-	+	++
<b>ALCOOLS</b>	++	++	+	+/-	+/-	-	+/-	+	*
<b>AMMONIUMS QUATERNAIRES</b>	+++	+/-	-	+	+	-	+/-	+	*
<b>DIAMIDINE</b> (Hexamidine)	+/-	-	-	-	-	-	-	-	++
<b>EAU OXYGÈNEE</b>	+	++	+	+	+	-	+/-	+	*
<b>COLORANTS</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>CARBANILIDES</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>DÉRIVES MÉTALLIQUES</b>	+/-	+/-	-	-	-	-	-	-	-
<b>DÉRIVES MERCURIELS</b>	+	+	-	+	+	-	-	-	-

Tableau 2 : Spectre d'action des principaux antiseptiques.  
+++ : Activité forte. ++ : Activité moyenne. + : Activité faible. +/- Produits inconstamment actifs.  
\* Produit actif si la concentration est élevée. - Produits inactifs.

Nom commercial	DCI	Risque(s)/Précaution(s) d'emploi
<b>VITABACT 0,05 %</b> (Unidoses ou flacon de 10mL)	pilocxydine	Irritation ou sensibilisation
<b>VISIDOSE</b> (Unidoses) <b>ISODRIL PHENYLEPHRINE</b> 0,08 mg/0,4 mg (Unidoses)	<b>Chlorhexidine Phényléphrine</b>	Risque de : - Glaucome aigu par fermeture de l'angle - Irritation transitoire. - Réaction d'hypersensibilité - Risque de mydriase gênante - Altérations de l'épithélium cornéen - Rarement, une élévation de la pression artérielle, des tremblements, une pâleur, des céphalées, des troubles du rythme cardiaque sont rencontrés par effet systémique de la phényléphrine. - Coloration jaune de la lentille par la phényléphrine - Positivation des tests antidopages possibles - A éviter chez les enfants de moins de 3 ans, la femme enceinte, et allaitant
<b>OPTILIX 25/120 mg</b> (Flacon de 10 mL)	<b>Chlorhexidine Synéphrine</b>	Risque de : - Glaucome aigu par fermeture de l'angle. - Irritation transitoire. - Réaction d'hypersensibilité - Risque de mydriase gênante - Altérations de l'épithélium cornéen - Rarement, une élévation de la pression artérielle, des tremblements, une pâleur, des céphalées, des troubles du rythme cardiaque sont rencontrés par effet systémique de la synéphrine - A éviter chez la femme enceinte et allaitant

Tableau 3 : Principaux collyres antiseptiques à base de biguanides

Ce résumé a été réalisé en ce basant sur la Base de données sur les Médicaments (BdM), Thériaque (<http://www.theriaque.org/>), qui est la base de données du CNHIM (Centre national hospitalier d'information sur le médicament).

### Biguanides

Les biguanides sont des antiseptiques cationiques utilisés sous forme de sels (gluconate de chlorhexidine). Ils agissent par précipitation des protéines et des acides nucléiques. Ils sont bactéricides. La Picloxydine (**VITABACT®**) qui possède une structure proche de celle de la chlorhexidine est dotée d'une activité bactériostatique et est également active sur le VIH.

Les qualités anti-amibiennes des biguanides sont particulièrement recherchées. Ainsi la chlorhexidine aurait une efficacité thérapeutique comparable à celle du polyhexaméthylène biguanide (PHMB) dans le traitement des kératites à *Acanthamoeba*<sup>(1)</sup>. Les biguanides sont disponibles en collyre seuls ou en association avec un vasoconstricteur (**Tableau 3**). La chlorhexidine étant incompatible avec les dérivés anioniques, il convient d'attendre 15 minutes avant l'instillation d'un autre collyre.

### Dérivés chlorés

La solution d'hypochlorite et de chlorure de sodium (**AMUKINE®** 0,06%) a été proposée par certains auteurs en remplacement de la povidone iodée en cas d'allergie à cette dernière. Son spectre est large (bactéricide, fongicide, et virucide) et la tolérance bonne (solution isotonique).

### Dérivés mercuriels

Les dérivés mercuriels sont disponibles sous forme de pommade (**OXYDE MERCURIQUE JAUNE®** 1 %, **OPHTERGINE®** 1 %). Leur spectre d'action est

<b>SEDACOLLYRE</b> <b>CETHEXONIUM 0,025 %</b> (Flacon de 10mL.) <b>MONOSEPT 0.025%</b> (Unidoses)	Benzododecinium bromure <b>Céthexonium</b> Synéphrine	Risque de GFA, de positivité de tests antidopages, A éviter chez le nourrisson et si antécédents cardiovasculaires sévères. Une mydriase et des troubles visuels sont possibles.
<b>NOVOPTINE 0,025 %</b> (Flacon de 10 mL.) <b>CÉTYLYRE 0.025%</b> (Unidoses)	<b>Cétylpyridinium</b>	Irritation ou sensibilisation

Tableau 4 : Principaux antiseptiques à base d'ammoniums quaternaires.

limité et leur tolérance médiocre. En présence de produits iodés, ils forment des produits caustiques.

▶▶▶▶

#### Acide borique

L'**acide borique** ou borate de sodium (borax) est l'acide le plus fréquemment retrouvé dans les solutions antiseptiques. Les autres acides (acétique, benzoïque, lactique ..) sont le plus souvent utilisés comme conservateurs. Ils sont bactériostatiques et fongistatiques mais les mycobactéries, les spores, et la majorité des virus, leurs résistent. Les spécialités sont nombreuses (**STERIDOSE, DACRYUM, BORAX/ACIDE BORIQUE BIOGARAN, DACRYUM, DACUDOSSES, DACRYOSERUM..**). Ils sont bien tolérés par la surface oculaire aux concentrations très faibles utilisées.

▶▶▶▶

#### Ammoniums quaternaires (AQ)

Ils sont caractérisés par leurs propriétés tensioactives. Leur mécanisme d'action est dû à leur adsorption au niveau de la surface cellulaire qui entraîne des lésions membranaires irréversibles. Leur spectre d'activité est relativement étroit : ils sont bactéricides ou bacté-

riostatiques selon les concentrations, également fongistatiques, mais ne possèdent aucune action sporicide, et sont inactifs sur les mycobactéries. Ils possèdent une activité faible sur les virus enveloppés mais aucune sur les virus nus. (Tableau 4)

Les AQ sont irritants pour la muqueuse oculaire. Ils sont également incompatibles avec les solutions iodées, mercurées qui provoquent leur précipitation. Leur utilisation est également incompatible avec le port de lentilles de contact qu'ils colorent en jaune. Le chlorure de benzalkonium (**BAK**) est utilisé comme conservateur et agent cationique augmentant le temps de contact de la goutte instillée sur la surface oculaire. La toxicité du BAK au niveau de la surface oculaire est bien établie<sup>(2)</sup>, en particulier chez les porteurs de lentilles, les patients glaucomeux, et les patients allergiques.

▶▶▶▶

#### Diamidines

L'**hexamidine** est un agent cationique qui présente des propriétés tensioactives. Son spectre d'activité est limité. Elle est bactériostatique vis-à-vis des bactéries à Gram +. Spores et mycobactéries sont naturellement résistantes,

et les virus ne sont pas tous sensibles. L'hexamidine (**DESOMEDINE 0,1 %**) et l'isethionate de **propamidine** (**BROLENE®**) sont actifs sur les amibes. L'hexamidine est parfois responsable d'un eczéma de contact particulièrement intense. Comme tout agent cationique, l'hexamidine est incompatible avec les anioniques et un intervalle de 15 minutes est recommandé avant d'instiller un autre collyre.

▶▶▶▶

#### Produits iodés

La **povidone iodée** (PVI) (**BETADINE®**) est l'antiseptique de choix pour l'antiseptie préopératoire en chirurgie ophtalmique. Son action est liée au pouvoir oxydant de l'iode qui dénature les protéines intracellulaires de la cible. Son spectre d'action est large (bactéricide, fongicide, virucide, et sporicide), mais la PVI est inactive sur le prion. A la concentration de 5%, elle est bien tolérée par la surface oculaire non lésée. Pour assurer une bonne efficacité antiseptique sur la muqueuse conjonctivale, l'administration se fait sous forme d'irrigation suivie d'un temps de contact de 2 minutes. Son association à des dérivés mercuriels est à proscrire du fait du risque de formation de produits caustiques. Bien qu'elle soit parfois responsable de dermatite de contact, les réactions allergiques graves sont rares. Rappelons qu'un antécédent allergique aux produits de contraste iodés et/ou aux fruits de mer n'est pas une contre-indication à l'utilisation de Bétadine®. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Lim N, Goh D, Bunce C, et al. Comparison of polyhexamethylene biguanide and chlorhexidine as monotherapy agents in the treatment of *Acanthamoeba keratitis*. *Am J Ophthalmol*. Jan 2008;145(1):130-135.
- Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs. Human and animal studies. *Ophthalmology* 106, 556-563 (1999).

#### Pour en savoir plus :

Les antiseptiques en ophtalmologie. Saleh M, Dory A. Rapport annuel des sociétés d'ophtalmologie de France 2010. Infections oculaires : Editions Lamy.

# Port de Lentilles chez une adolescente myope

JEAN-PHILIPPE COLLIOT - *Ophthalmologiste, Chantilly*

## Salomé B, 11 ans

1<sup>o</sup> consultation à 6 ans pour chalazion, l'acuité n'est pas à 10/10.

La réfraction retrouve une myopie :

À droite -1,00 (145° - 0,50)

À gauche -0,75 (45° - 0,50)

Le reste de l'examen est normal, Salomé est suivie régulièrement jusqu'à l'âge de 10 ans.

Elle a alors 10/10 à chaque œil avec :

à droite -2,00 (-0,50 à 146°),

à gauche -2,25 (-0,25 à 61°)

Dès son anniversaire, elle réclame des lentilles, son père myope de -5 ayant des lentilles rigides et sa mère myope de -5 également ayant des lentilles bimensuelles en Silicone-Hydrogel.

Dans un but éventuel de freination de la myopie et devant une jeune fille très active et sportive, nous lui proposons de l'équiper en ortho-kératologie.

Kératométrie :

R1 OD :7,65 mm R2 OD 7,59 mm Axe OD 2°

R1 OG 7,73 mm R2 OG 7,66 mm Axe OG 166°

Soit

K1 OD 44,12 Δ K2 OD 44,47 Δ (0,35 Δ)

K1 OG 43,66 Δ K2 OG 44,06 Δ (0,4 Δ)

Topographie (Figure 1)

Les paramètres des lentilles sont déterminés à l'aide du logiciel Easyfit fourni par Méconic et la demande de lentilles

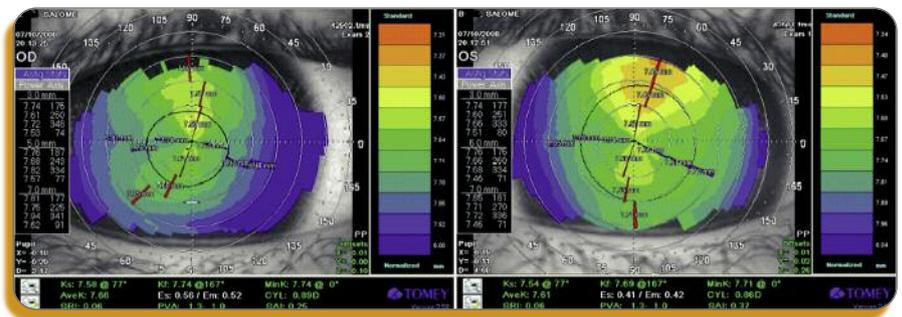


Figure 1

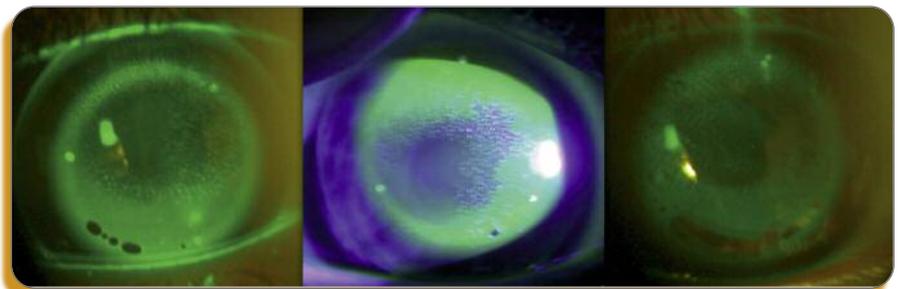


Figure 2

d'essai transmis par mail à l'aide de ce logiciel.

Les lentilles seront fabriquées dès la validation de la demande par l'opticien.

Marque Méconic, **type Z Night**

**à droite R° 8,2 Tangente 56 F'V 0 Ø 10,6 Hauteur 0,64 tc 0,24**

**à gauche R° 8,25 Tangente 55 F'V 0 Ø 10,6 Hauteur 0,66 tc 0,24**

Après un premier essai d'une heure au cabinet, le centrage est satisfaisant.

La présence de nombreuses bulles d'air

est surprenante mais constante avec ce type de lentilles, le fabricant ayant prévu 3 perforations qui en viendront à bout dans les jours suivants. (Figure 2)

À la dépose des lentilles, l'acuité monoculaire est à 6/10 de chaque œil, et binoculaire à 8.

La topographie a déjà une forme oblate (Figure 3)

Les conseils de pose, de lubrification indispensable avant la dépose, d'entretien sont donnés, Salomé envoyée

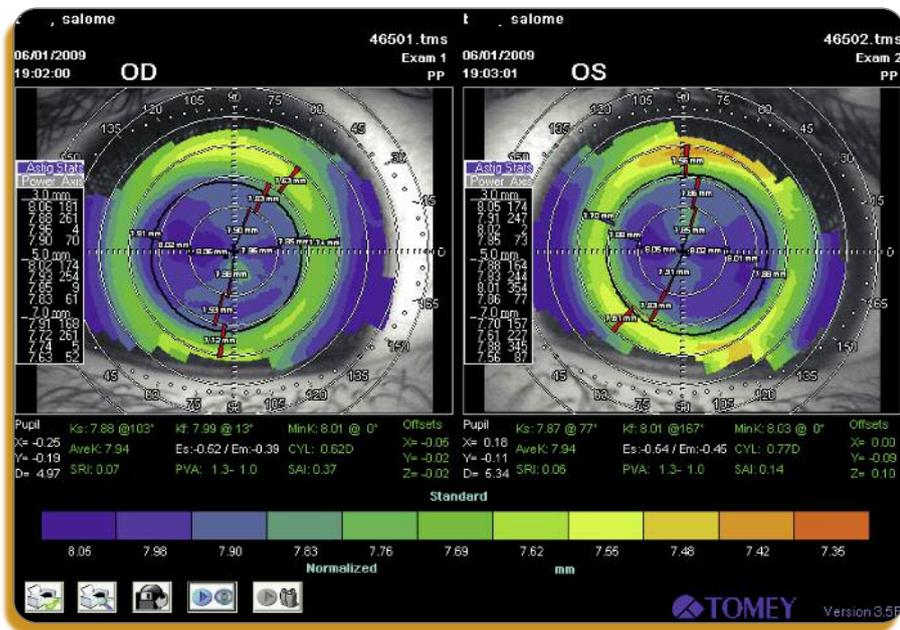


Figure 3

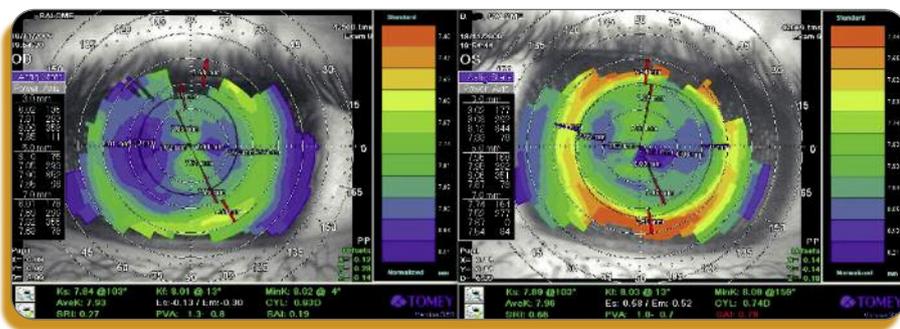


Figure 4

manipuler chez l'opticien et est revue le matin suivant la première nuit de port, sans avoir enlevé sa lentille pour vérification de la tolérance cornéenne sous fluo.

L'acuité visuelle monoculaire est à 10/10 au retrait des lentilles.

Salomé commence donc le port, en ayant dans son cartable la paire de lunettes qui lui permettra, la première semaine, de pallier à l'insuffisance d'effet ortho-kératologique en fin de journée. Elle sera revue après 3 semaines de port, le soir, pour valider l'ordonnance définitive.

L'acuité visuelle est de 10/10 francs de chaque œil, avec toutefois quelques fluctuations que nous attribuons à l'astigmatisme résiduel.

Un an après, le contrôle est satisfaisant, une nouvelle paire de lentilles est prescrite en cas de perte ou de bris de l'une d'elles pour éviter la perte d'effet pendant le temps de la fabrication. (Figure 4) ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RENCONTRES...



**Transitions Optical, leader mondial de la technologie photochromique, présente, en partenariat avec Novacel :**

Les nouveaux verres Transitions® XTRActive™, l'innovation à l'extérieur et en voiture, pour les porteurs actifs d'aujourd'hui ! Transitions Optical lance Transitions® XTRActive™, un verre à teinte variable très innovant qui présente une teinte ultra foncée à l'extérieur et s'assombrit derrière un pare-brise de voiture. Nouveau verre à forte valeur ajoutée technologique, Transitions® XTRActive™ vient enrichir la gamme des verres Transitions – numéro un des verres à teinte variable dans le monde – et confirmer la haute qualité de l'offre Transitions en la matière. Transitions® XTRActive™ est commercialisé en primeur depuis début juin par Novacel. Complémentaires des verres Transitions® VI – les verres à teinte variable haut de gamme dernière génération de Transitions Optical –, les nouveaux verres Transitions® XTRActive™ sont conçus pour offrir **une grande polyvalence à l'usage**. Grâce à leur **technologie avancée** à base de pigments photochromiques spécifiques, ils combinent une **protection renforcée à l'extérieur**, contre l'éblouissement et les UV, à un **confort de vision optimal à l'intérieur**.

Retrouvez l'actualité de Transitions Optical et des verres à teinte variable Transitions® sur [www.transitionspro.fr](http://www.transitionspro.fr)

D'après un communiqué de presse de la société Transition

**Dispositif médical « TOUT en UN » pour les injections INTRA-VITRÉENNES de la Société FCI**

**Procédure d'injection simplifiée, sécurisée et reproductible**



Depuis le 1er juin 2011, FCI distribue INVITRIA, dispositif médical stérile, pour les IVT. InVitria remplace le blépharostat, le mesureur et le bâtonnet de compression.

Il a été conçu pour que les injections soient toujours à 3,5 mm du limbe et à une profondeur de 5.6 mm. Son design permet une immobilisation de l'œil. Le patient ne voit pas l'aiguille, ce qui diminue son anxiété. Ces différents éléments assurent une procédure d'injection simplifiée, sécurisée, reproductible et à **moindre coût**.

Une vidéo est disponible sur You Tube : <http://www.youtube.com/user/FCISAS>

D'après un communiqué de presse de la Société FCI

# Atteintes ophtalmologiques et ataxies spino-cérébelleuses

SOLÈNE COISY, ANNE TRELOHAN, DAN MILÉA

Service d'ophtalmologie, CHU d'Angers - Université d'Angers

## résumé

Des atteintes ophtalmologiques peuvent être associées à des ataxies cérébelleuses (SCA), qui sont un groupe de maladies génétiques rares, autosomiques dominantes ou récessives, responsables de tableaux neurologiques variables complexes. De nombreuses mutations ont été identifiées, ce qui a permis une nouvelle classification de cette affection se présentant sous des formes très hétérogènes. Le système visuel est plus souvent touché lors des atteintes de SCA 1, 2, 3, 6 et 7. La SCA 7 est responsable d'atrophies maculaires bilatérales, qui peuvent parfois révéler la maladie.

## mots-clés

Ataxie spino-cérébelleuse,  
Dystrophie rétinienne,  
Maculopathie,  
Saccades oculaires,  
Nystagmus

## Introduction

Les ataxies spino-cérébelleuses (SCA) constituent un groupe très hétérogène de maladies génétiques autosomiques dominantes neurodégénératives caractérisées par une ataxie, des troubles oculomoteurs, et d'autres atteintes neurologiques variables<sup>[1]</sup>. La nouvelle classification, basée sur la génétique moléculaire, est désormais basée sur le génotype<sup>[1]</sup>. L'ancienne classification, basée sur des critères cliniques (type I : ataxie cérébelleuse et atteinte du système nerveux central et/ou périphérique réunissant les SCA1, SCA2, SCA3 et SCA4, type II : présence d'une maculopathie concernant la SCA7, et type III : syndrome cérébelleux isolé, incluant les SCA5 et SCA6), n'est plus utilisée. Sur le plan clinique, l'ataxie spino-cérébelleuse peut s'accompagner de signes pyramidaux (hyperréflexie ostéotendineuse, spasticité), de signes périphériques (troubles sensitifs et moteurs), d'anomalies oculomotrices secondaires à l'atteinte du tronc cérébral et du cervelet<sup>[1]</sup>. Les SCA intéressant le système visuel sont principalement les SCA 1, 2, 3, 6 et 7<sup>[2]</sup>.

A l'exception de la SCA 7 caractérisée par l'atrophie maculaire, les troubles ophtalmologiques sont dans la majorité des cas des troubles oculomoteurs (anomalies des saccades, nystagmus, ophtalmoplégies) secondaires à la dégénérescence du cervelet (*Figure 1*) et du

tronc cérébral, plus rarement des neuropathies optiques et des rétinoopathies pigmentaires<sup>[2]</sup>.

## Génétique des ataxies spino-cérébelleuses

La génétique moléculaire a permis d'identifier 16 mutations alors que l'on compte une trentaine d'entités cliniques caractérisées. On distingue au sein des SCA trois types de mutations : les expansions de triplets CAG codant pour l'expression de polyglutamine (polyQ), les expansions non codantes et les



Figure 1 : Atrophie cérébelleuse chez une patiente atteinte de SCA 1

mutations conventionnelles (délétion, insertion, duplication, faux-sens)<sup>[2]</sup>. Les SCA à l'origine de troubles oculaires sont causées par des expansions de CAG.

Plus l'expansion est importante, plus la maladie sera précoce et sévère. Ceci définit l'anticipation (tendance à l'aggravation de la maladie avec les générations). L'anticipation est particulièrement marquée dans la SCA 7<sup>[2]</sup>. Le dépistage génétique est indispensable pour porter un diagnostic de certitude. Il permet également d'informer du pronostic, des traitements disponibles, et du risque de transmission. Une enquête familiale génétique est également nécessaire pour un dépistage précoce et pour une information du risque de transmission chez les personnes apparentées.

## Atteintes ophtalmologiques des ataxies spinocérébelleuses

Différentes atteintes ophtalmologiques peuvent être constatées lors des SCA, étant parfois révélatrices. Il s'agit en général d'anomalies des saccades (ralentissement, hypo- ou hypermétrie, *gaze-evoked* nystagmus), une ophtalmoplégie externe progressive, des neuropathies optiques, des rétinoopathies pigmentaires, une dystrophie des cônes avec atrophie maculaire<sup>[1, 3]</sup>.

## L'atteinte oculaire est plus fréquente dans les SCA 7

La SCA 7 se différencie des autres SCA par la présence très fréquente d'une atrophie maculaire bilatérale, correspondant à une dystrophie des cônes et

bâtonnets, s'intégrant dans les rétinoopathies pigmentaires, d'extension centrifuge<sup>[2, 5, 12]</sup>.

Contrairement aux autres SCA, le degré de sévérité de la dystrophie rétinienne des patients atteints de SCA 7 est très large, de minime à très sévère. Les cônes et les bâtonnets présentent tous deux des anomalies fonctionnelles précoces prédominant au niveau maculaire plutôt qu'en périphérie<sup>[1, 5]</sup>.

On observe également dans la SCA 7 un ralentissement des saccades oculaires associé à une hypométrie et un *gaze-evoked* nystagmus<sup>[3]</sup>.

Il a été démontré que les sujets débutant précocement leur maladie ont un plus grand nombre de répétitions du triplet CAG, celui-ci augmentant avec les générations (le nombre de répétitions varie entre 34 et 200 fois), et meurent plus précocement. Les patients avec moins de 49 répétitions ont tendance à présenter une ataxie cérébelleuse isolée pendant de nombreuses années et une évolution plus bénigne de la maladie, tandis que les patients avec plus de 49 répétitions ont une atteinte plus précoce, plus sévère avec une ataxie associée à d'autres signes neurologiques et une maculopathie<sup>[2, 5]</sup>. Sur le plan clinique, la maculopathie est à l'origine d'un scotome central bilatéral avec une baisse d'acuité visuelle progressive jusqu'à la cécité, et d'un trouble de la vision des couleurs selon l'axe tritan.

Le fond d'œil retrouve dans un premier temps des altérations pigmentaires maculaires, d'extension centrifuge, atteignant progressivement toute la rétine alors que la macula apparaît secondairement atrophique<sup>[5]</sup>.

L'angiographie à la fluorescéine met en évidence une maculopathie en œil de bœuf.

L'OCT montre au stade précoce de la maladie une altération des couches rétinienne fovéolaires (hyporéfectivité sous-jacente) accompagnée au niveau de la parafovéa d'un amincissement rétinien (Figure 2), et montre au stade

plus tardif une atrophie fovéolaire et périfovéolaire<sup>[1, 5]</sup>.

L'électrorétinogramme (ERG) global montre un phénotype de dystrophie des cônes et bâtonnets avec des réponses normales à l'électro-oculogramme (EOG). L'ERG multifocal retrouve une atteinte des photorécepteurs plus importante du centre vers la périphérie.

L'atteinte paraît plus étendue à l'ERG qu'au fond d'œil ou à l'OCT<sup>[5]</sup>.

Il n'existe pas de traitement à cette dystrophie rétinienne.

## Les autres variantes génétiques

### > SCA 1 :

Les saccades oculaires ne sont pas ralenties, mais sont caractérisées par une hypermétrie, secondaire à un dysfonctionnement des noyaux fastigiaux.

Des neuropathies optiques ont également été décrites, avec déficit du réflexe

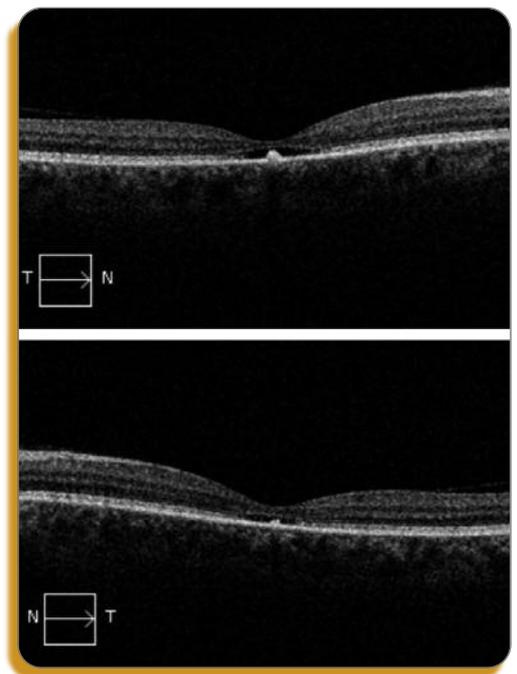


Figure 2 : Coupes OCT œil droit (au-dessus) et œil gauche (en-dessous) montrant un amincissement rétinien fovéolaire bilatéral

pupillaire afférent et atrophie optique [1,3]. La tomographie par cohérence optique (OCT) en spectral-domain a montré un amincissement maculaire périfovéolaire dans la SCA 1 [1].

#### > SCA 2 :

Son phénotype est très variable. Le ralentissement des saccades est caractéristique, mais non spécifique (parfois observé dans les SCA 1 et 3), et s'accompagne d'une hypermétropie [2,3]. Il est causé par l'atteinte de la formation réticulée pontique para-médiane. On peut également observer un nystagmus battant vers le bas (*down beat nystagmus*) [3].

La SCA 2 est parfois associée à des rétinoopathies pigmentaires dans les formes les plus sévères (correspondant à un plus grand nombre de répétitions de triplets CAG), se déclarant alors dans l'enfance [2].

Des atrophies optiques ont également été décrites.

L'OCT en spectral-domain a montré un amincissement des fibres optiques péri-papillaires au retinal nerve fibre layer (RNFL) dans la SCA 2 [1].

#### > SCA 3 ou maladie de Machado-Joseph :

Elle représente l'une des plus fréquentes SCA autosomiques dominantes [2].

Sur le plan ophtalmologique, on peut observer dans les SCA 3 un gaze-evoked nystagmus, reflétant l'incapacité de l'intégrateur des saccades à maintenir le regard sur une cible (noyau prepositus hypoglossi et flocculus), associé à une hypométrie lors des saccades liée à un dysfonctionnement du vermis postérieur [3].

La SCA 3 peut également s'accompagner d'une ophtalmoplégie externe progressive, d'une rétraction palpébrale, d'une rareté du clignement avec un aspect de regard fixe.

On peut observer une abolition du réflexe vestibulo-oculaire, reflétant une atteinte du nerf ou du noyau vestibulaire [2]. Un cas d'atrophie maculaire a été décrit [4]. L'OCT en spectral-domain a montré un amincissement des fibres optiques péri-papillaires au RNFL et un amincissement maculaire périfovéolaire dans la SCA 3 [1].

#### > SCA 6 :

La SCA 6 est caractérisée par une atteinte cérébelleuse isolée, et sur le plan ophtalmologique d'un gaze-evoked nystagmus

(par atteinte là aussi du noyau prepositus hypoglossi et flocculus) et d'une hypométrie lors des saccades [2,3]. La vitesse des saccades est par ailleurs normale. Les anomalies oculomotrices sont des éléments clés du diagnostic des SCA 6.

L'OCT en spectral-domain a montré un amincissement maculaire périfovéolaire dans la SCA 6 [1].

## Conclusion

Une atteinte ophtalmologique peut révéler une affection génétique du SNC, se manifestant par une ataxie et un syndrome cérébelleux, dont les signes peuvent être infracliniques au départ. La forme SCA 7 est caractéristique par la dystrophie des cônes et des bâtonnets bilatérale. La présence d'une maculopathie atrophique bilatérale chez un patient présentant une ataxie, une dysphagie, un syndrome cérébelleux doivent faire rechercher la mutation SCA 7. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- [1] Pula JH, Towle VL, Staszak VM, Cao D, Bernard JT, Gomez CM. : Retinal Nerve Fibre Layer and Macular Thinning in Spinocerebellar Ataxia and Cerebellar Multisystem Atrophy. *Neuroophthalmology*. 2011 Jun;35(3):108-114.
- [2] Paulson HL. : The spinocerebellar ataxias. *J Neuroophthalmol*. 2009 Sep;29(3):227-37.
- [3] Buttner N, Geschwind D, Jen JC, Perlman S, Pulst SM, Baloh RW. : Oculomotor phenotypes in autosomal dominant ataxias. *Arch Neurol*. 1998 Oct;55(10):1353-7.
- [4] Isashiki Y, Kii Y, Ohba N, Nakagawa M. : Retinopathy associated with Machado-Joseph disease (spinocerebellar ataxia 3) with CAG trinucleotide repeat expansion. *Am J Ophthalmol*. 2001 Jun;131(6):808-10.
- [5] Ahn JK, Seo JM, Chung H, Yu HG. : Anatomical and functional characteristics in atrophic maculopathy associated with spinocerebellar ataxia type 7. *Am J Ophthalmol*. 2005 May;139(5):923-5.
- [6] Hamel CR. : Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Feb 1;2:7.

# 4<sup>ème</sup> Conférence Internationale sur le Laser Femtoseconde en Ophtalmologie (ICFLO) - Dana Point, CA, 24-25 Juin 2011

DAVID SMADJA, DAVID TOUBOUL - CRNK, CHU de Bordeaux

## résumé

Cette 4<sup>ème</sup> conférence internationale sur les applications du laser femtoseconde en ophtalmologie a une fois de plus été couronnée de succès. Cette année, l'attention était portée sur les premiers résultats des chirurgies de la cataracte au laser femtoseconde où un grand nombre de communications y ont été consacrées. Le reste des communications se partageant entre les applications cornéennes du laser femtoseconde, kératoplasties et chirurgie réfractive, et les innovations diagnostiques et thérapeutiques utilisant la technologie femtoseconde.

## Introduction

Avec l'engouement croissant pour la technologie femtoseconde et ses diverses applications en ophtalmologie, la 4<sup>ème</sup> conférence internationale pour le laser femtoseconde en ophtalmologie (ICFLO) a été à nouveau, après le troisième épisode préalablement tenu à Bordeaux, couronnée de succès. Cette conférence, qui a lieu tous les 2 ans, s'est tenue cette année dans une ville du sud de la Californie, à Dana Point, et a réuni tout un panel d'experts internationaux sur la technologie femtoseconde, regroupant cliniciens, physiciens, ingénieurs et commerciaux.

Cette année, l'accent a été porté sur l'émergence du laser femtoseconde dans la chirurgie de la cataracte.

Nous résumerons dans cet article les grandes lignes de cette conférence, en reprenant les points clés des 3 principaux domaines d'application du laser femtoseconde en ophtalmologie aujourd'hui : Chirurgie réfractive cornéenne, kératoplasties assistées au laser femtoseconde et chirurgie de la cataracte assistée au laser. Enfin, nous aborderons dans une dernière partie les nouvelles applications très prometteuses du laser femtoseconde en ophtalmologie qui ont été proposées au cours de la conférence.

## Chirurgie de la cataracte assistée au laser femtoseconde

Avec le vieillissement attendu de la génération du « Baby boom » et l'allongement prévisible de la durée de vie, le nombre des patients qui nécessiteront une chirurgie de la cataracte au cours des 10 prochaines années est appelé à croître significativement. Dans le même temps, l'émergence des nouvelles technologies appliquées à la chirurgie cornéenne et l'arrivée de nouveaux implants intra-oculaires permettant de répondre à une demande toujours plus grande des patients pour une indé-

pendance aux lunettes ont fait basculer les objectifs ancestraux de la chirurgie de la cataracte. Autrefois réduit à la simple réhabilitation visuelle compatible avec une activité de vie satisfaisante, les objectifs de la chirurgie « moderne » de la cataracte ont rejoint le même niveau d'exigence que les chirurgies à visée réfractive. Ils tendent à la fois vers l'excellence en terme d'acuité visuelle et proposent des solutions afin de surmonter les symptômes de la presbytie.

C'est dans ce contexte toujours plus exigeant, que le laser femtoseconde a été introduit pour aider à la réalisation des étapes les plus délicates de la chirurgie de la cataracte : incisions cornéennes principales, capsulorhexis, nucléo-fragmentation et incisions relaxantes pour la correction de l'astigmatisme. Après le succès considérable de la technologie femtoseconde pour les chirurgies réfractives cornéennes, son application au traitement de la cataracte semble naturelle et très porteuse pour garantir une chirurgie plus sûre et efficace.

### ▶▶▶▶ Les différentes plateformes laser disponibles

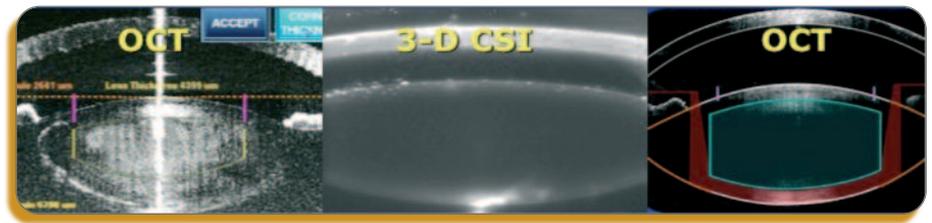
A ce jour, 5 plateformes, à des stades différents de développement, proposent la technologie femtoseconde pour la réalisation de ces différentes étapes de la chirurgie de la cataracte. Le laser

LenSx (Alcon Inc.) est aujourd'hui le seul système commercialisé (Fin 2010) avec 10 centres détenteurs de cette technologie aux Etats Unis, un centre à Budapest et un centre à Sydney. Les systèmes LensAR (LensAR Inc., Winter Park, FL), Optimedica (OptiMedica Corporation, Santa Clara, CA) et Technolas (CustomLens), sont attendus pour le début de l'année 2012, tandis que la plateforme Rowiak (Rowiak GmbH), développée par l'équipe du Pr. Lubatschowski, est toujours en cours de développement. En raison de l'absence d'informations communiquées sur cette dernière plateforme au cours de la conférence, nous nous attacherons à développer les caractéristiques des 4 principaux lasers. Ces lasers se différencient principalement par leurs systèmes d'aplanation et le design de l'interface avec l'œil du patient ainsi que par les systèmes d'imagerie utilisés pour visualiser les structures intra-oculaires et guider le traitement.

▶▶▶▶

### Systèmes d'aplanation & interfaces

Les lasers LenSx et Technolas utilisent un système d'aplanation courbes permettant de diminuer la déformation du tissu cornéen au moment de la découpe tandis que les lasers LensAR et Optimedica vont encore plus loin en utilisant un système d'interface non contact liquide. L'enjeu de l'optimisation du design de l'interface vise à diminuer au maximum le stress imposé au tissu cornéen au moment de la délivrance du traitement. En effet, il a été montré que les plis induits par la déformation de la cornée au moment de l'aplanation sont responsables d'aberrations optiques qui peuvent altérer la qualité de pénétration du faisceau laser à travers la cornée. En conséquence, des capsulorhégis incomplets avec des brides résiduelles en regard de ces plis cornéens peuvent être observées et ont été présentés au cours de la conférence.



▶▶▶▶

### Systèmes d'imagerie

Les systèmes d'imagerie associés aux lasers femtoseconde jouent un rôle essentiel dans ce nouveau type de chirurgie de la cataracte. La délivrance du traitement laser au sein même du cristallin est guidée par un système d'imagerie qui permet de scanner et de visualiser en temps réel les différentes structures intra-oculaires. La visualisation de structures critiques tels que la capsule postérieure et les bords de l'iris, la conformation et l'inclinaison précise de la lentille cristallinienne par rapport au plan de découpe, ou encore la localisation précise des impulsions laser au sein du cristallin sont autant de paramètres qui potentialisent la sûreté du traitement et qui sont conditionnés par la qualité du système d'imagerie associé.

Les Lasers LenSx, Optimedica et Technolas sont équipés d'un OCT haute résolution qui imagent les structures intra-oculaires en temps réel. Le laser Optimedica a intégré en plus un système sophistiqué permettant de recréer une image en 3 dimensions des structures intra-oculaires à partir des images obtenues par OCT.

Le laser LensAR se distingue des 3 autres par l'utilisation d'un système d'imagerie unique appelé le 3D-CSI qui combine l'imagerie confocale haute résolution et la fonction de Ray-Tracing pour déterminer avec précision les limites des structures intra-oculaires. Dans le même temps, ce système est capable de fournir des images de haut contraste, même pour des cataractes très denses, en faisant varier la fréquence

de balayage du scanner. Ces images sont ensuite analysées par un logiciel qui permet de déterminer le grade de la cataracte basé sur le niveau de diffusion optique, et de proposer l'algorithme de traitement optimal pour fragmenter le noyau du cristallin.

Le Dr Ronald Krueger, utilisateur du laser LensAR aux Philippines, a confirmé que ce système d'imagerie permettait une excellente visualisation de la capsule postérieure, y compris dans les cataractes de grade 5.

Le Dr Zoltan Nagy qui travaille avec le laser LenSx à Budapest a rapporté avoir traité jusque des grades 4 uniquement. Enfin, le Dr Juan Battle, qui travaille avec le laser Optimedica a confié ne traiter que jusqu'aux grades 4, puisque la faible qualité de visualisation de la capsule postérieure dans les grade 5 ne permettait pas de délivrer le traitement en toute sécurité.

▶▶▶▶

### Premiers résultats cliniques et bénéfiques du laser femtoseconde pour la chirurgie de la cataracte

Malgré la prouesse technologique avérée de ce nouveau type de traitement, le coût important de ce type de laser en reste la limitation majeure, et la principale question soulevée au cours de la conférence concernait les véritables bénéfices que l'on pouvait attendre de ces nouveaux traitements.

Trois résultats majeurs ont été avancés au cours de la conférence : la réduction significative du taux d'énergie ultrasonique délivré au cours de la chirurgie, la préservation du taux de

cellules endothéliales en postopératoire et la qualité du centrage ainsi que la reproductibilité du capsulorhexis réalisé par le laser. Les 2 premiers résultats confirment le gain de sécurité apporté par les procédures laser face aux chirurgies de la cataracte conventionnelles, tandis que le dernier résultat montre comment l'utilisation du laser femtoseconde pour la réalisation du capsulorhexis permet à la fois d'optimiser les résultats réfractifs et de potentialiser l'efficacité des implants multifocaux par un centrage parfait.

LenSx et LensAR ont tous deux présenté les résultats de leurs laser en terme de taux d'énergie ultrasonique (US) délivrée pour différents grades de cataracte. Les 2 plateformes ont rapporté une réduction significative du taux d'US par rapport à la phacoémulsification conventionnelle qui varie en fonction de la densité de la cataracte. LensAR a rapporté une réduction de 100%, 64%, 39% and 42% pour des grades 1, 2, 3 et 4 respectivement et LenSx ont quant à eux rapporté une réduction de 37% pour les grades 1, 2 et 3 et de 40% pour les grades 4 avec une réduction de temps de phacoémulsification de 51%.

Concernant la réduction de la perte de cellules endothéliales, LenSx a rapporté une réduction de 60% dans les yeux pré-traités par le laser femtoseconde par rapport aux chirurgies conventionnelles. Bien que non encore démontré scientifiquement, les utilisateurs du laser LenSx présents à la conférence semblaient avoir constaté une accélération de la récupération visuelle immédiatement après le traitement, probablement en lien avec une diminution du nombre de manœuvres intra-oculaires nécessaires et de fait, de l'œdème cornéen immédiat postopératoire.

Enfin, la précision du centrage et du diamètre du capsulorhexis réalisé au laser semble avoir un impact direct sur

la position effective de l'implant en postopératoire et de ce fait sur la prédictibilité des résultats réfractifs.

Le Dr Slade, qui travaille avec le laser LenSx, a rapporté une diminution significative de la variabilité de la position de l'implant dans les capsulorhexis réalisés au laser. Cette diminution a pour conséquence directe, une amélioration de la prédictibilité des résultats réfractifs, avec une déviation par rapport à l'objectif réfractif de 0.4 D contre 0.6 D dans les yeux ayant eut un capsulorhexis manuel.

Au total, l'avancée technologique extraordinaire que nous vivons avec l'arrivée de la technologie femtoseconde dans la chirurgie de la cataracte a été reçu avec beaucoup d'enthousiasme au cours de cette conférence, malgré le coût toujours exorbitant de ces lasers femtoseconde. Cependant, après un bref sondage à main levée, l'unanimité des praticiens présents à la conférence seraient prêts à changer leur pratique pour s'initier à ce nouveau mode de traitement de la cataracte si le prix de ces lasers devenaient plus abordable... Un message à peine dissimulé aux compagnies et commerciaux présents.

## Laser femtoseconde et chirurgies cornéennes

Une demi journée a été consacrée aux lasers femtoseconde et leur application à la chirurgie cornéenne. Deux thèmes principaux ont été abordés : La chirurgie réfractive cornéenne avec les caractéristiques propres de chaque laser pour la création des volets cornéens, les premiers résultats de la procédure au « tout femto » et les kératoplasties assistées par le laser femtoseconde.



### Chirurgies réfractives cornéennes

Cette année a été marquée par l'arrivée du nouveau laser femtoseconde WaveLight FS200 d'Alcon® dont les caractéristiques ont été présentées au cours de cette conférence. Ce laser se distingue des autres plateformes disponibles aujourd'hui par 3 nouveautés majeures : D'une part, un nouveau design de l'anneau de succion qui permet une moindre déformation sclérale, et de ce fait une réduction de l'élévation de la PIO au moment de l'enclenchement de la succion, de l'ordre de 60 à 100 mmHg contre 150 à 280 mmHg pour l'intralase IFS4 60kHz.

D'autre part, la création d'un canal intrastromal extériorisé au limbe pour l'évacuation des bulles de gaz créées au moment de la découpe, ce qui permet un tracking pupillaire immédiat après la découpe. Et enfin, la réalisation de la découpe du volet cornéen à très grande vitesse (200kHz), 6 secondes pour un volet de 8.8 mm, ce qui permet un temps de succion total d'environ 30 secondes, diminuant ainsi le risque de mouvements oculaires et perte de succion pendant la découpe.

Mais la grande innovation cette année en chirurgie réfractive reste la procédure au « tout femto » pour le traitement de la myopie, qui permet la découpe et l'extraction d'un lenticule intrastromal au laser femtoseconde pour corriger le défaut réfractif, habituellement réalisée avec un laser excimer. Cette procédure, disponible qu'avec la plateforme VisuMax de Zeiss, peut se réaliser de 2 manières : La création du lenticule intrastromal peut être suivi de la réalisation d'un volet cornéen comme pour la chirurgie LASIK permettant ainsi son extraction, il s'agit de la procédure « FLEx » pour « Femtosecond Lenticule Extraction ». Autrement, l'extraction de ce lenticule peut s'effectuer au travers d'une petite incision cornéenne de 3 à 5 mm, réalisée dans le même plan que

la surface antérieure du lenticule, il s'agit alors de la procédure dite « SmILE » pour « Small Incision Lenticule Extraction ».

Cette procédure a l'avantage de préserver l'intégrité biomécanique de la cornée en évitant une découpe au travers du tiers antérieur de la cornée. Ces procédures ont démontré leur efficacité pour des myopies allant de -1.75 D à -10 D avec 94% des patients à +/- 0.5 D de leur objectif réfractif à 3 mois. Cette nouvelle procédure réfractive présente à la fois les avantages biomécaniques dans les procédures « SmILE » et un avantage économique et ergonomique certain. Cependant, les limitations majeures de ce traitement sont l'impossibilité de traiter les hypermétropies et les probables limitations au moment des retraitements.



### Kératoplasties assistées au laser femtoseconde

L'idée d'utiliser le laser femtoseconde pour optimiser les découpes de tissu dans les kératoplasties n'est pas nouvelle, et plusieurs modèles de découpe ont déjà été présentés au cours des 5 dernières années. Cette année, les avantages de combiner une découpe en « zig-zag » et une greffe lamellaire ont été présentés, permettant de fusionner les bénéfices des 2 techniques, et représentant probablement une technique d'avenir en particulier pour les jeunes patients porteurs de kératocône, cible de choix pour les greffes lamellaires profondes.

## Laser femtoseconde et innovations

Trois innovations thérapeutiques qui viendront probablement s'ajouter à notre arbre décisionnel dans un futur proche ont été présentées au cours de la conférence.

La première concerne la chirurgie réfractive cornéenne, avec la possibilité de modifier les propriétés optiques de la cornée en modifiant son index réfractif. Cette modification peut être obtenue en utilisant un laser femtoseconde qui interagit avec le tissu cornéen en dessous du seuil de claquage optique, n'obtenant ainsi pas d'effet photodisruptif mais une excitation moléculaire telle que les mouvements d'eau à l'intérieur du tissu cornéen permettent d'en modifier son indice réfractif par réarrangement de la matrice tissulaire. Son impact clinique permettrait des changements réfractifs de l'ordre de 2 à 3 dioptries sans ablation tissulaire.

La deuxième innovation majeure porte sur le traitement de la presbytie directement sur le cristallin par la restauration de l'accommodation. Des expériences sont actuellement menées par l'équipe du Dr Krueger et visent à moduler l'élasticité des cristallins presbytes en créant des découpes intra-lenticulaires, lui permettant ainsi de retrouver sa capacité de déformation. Les premiers résultats cliniques sont très encourageant et relativement sécurisés mais à

ce jour pas assez reproductible pour trouver son application clinique. De nouvelles expériences sont en cours aux Philippines.

Enfin, la troisième innovation vient d'Allemagne et se rapproche de la première dans le mécanisme d'interactions. Elle consiste à modifier le design des implants intra-oculaires en postopératoire, en y imprimant un motif qui permettrait de modifier la puissance de l'implant en changeant son indice réfractif pour les patients qui ne seraient pas parfaitement corrigés. Cette technologie pourrait aussi permettre de créer une apodisation des implants déjà en place, permettant de faire bénéficier les patients porteurs d'implants monofocaux d'une certaine multifocalité.

## Conclusion

Au vu du rythme effréné des avancées technologiques en ophtalmologie, et de la place de plus en plus large que prend la technologie femtoseconde dans notre pratique quotidienne, autant sur le plan diagnostique que thérapeutique, il est très probable que la tenue de ce congrès se tienne prochainement de façon annuelle et plus tout les 2 ans. La date du prochain congrès n'a à ce jour pas encore été communiquée. ■

Conflits d'intérêts : Pas d'intérêt financier

# Chirurgie du conjunctivochalazis par la radio-fréquence

J.M. PIATON - CHNO des 15/20. Service du Pr SAHEL, Paris

Simple surgical approach with high-frequency radio-wave electrocautery for conjunctivochalasis.

Dong Ju Youn

Ophthalmology 2010;117:2129-2133



Cet article décrit un nouveau traitement chirurgical du conjunctivochalazis (CCh) par la radio-fréquence.

Le CCh est un excès de conjonctive bulbaire inférieure qui vient s'interposer entre la paupière et l'œil. Il peut être asymptomatique ou responsable de symptômes variables tels que douleurs, irritation oculaire, hémorragie sous conjonctivale, larmolement, sécheresse oculaire et ulcération.

Le CCh est associé à une interruption de la rivière lacrymale avec augmentation du temps de disparition de la fluorescéine ; s'il siège en interne, il peut recouvrir les points lacrymaux.

Le mécanisme n'est pas connu précisément mais le rôle de la dégénérescence sénile des fibres élastiques du tissu conjonctival et l'inflammation chronique a été mis en évidence.

## Le traitement

> **Médical** : consiste en l'abstention thérapeutique, l'instillation de larmes artificielles, gels, collyres corticoïdes, collyres antihistaminiques, pansement nocturne.

> **Chirurgical** : plusieurs techniques sont possibles : excision simple, excision suivie d'une greffe de membrane amniotique suturée ou maintenue par de la colle de fibrine, suture de la conjonctive à la sclère, cautérisation superficielle

conjonctivale à la pince bipolaire. Les inconvénients de la chirurgie classique sont liés à la difficulté technique, aux problèmes de cicatrisation et aux problèmes dus aux sutures.

> **La radiofréquence** est depuis longtemps utilisée dans la chirurgie en stomatologie, ophtalmologie, chirurgie plastique et gynécologique. Par rapport au bistouri électrique classique, elle minimise la dissipation de chaleur et par cela même les altérations cellulaires. Les effets bénéfiques sont l'amélioration du confort postopératoire, une meilleure cicatrisation, une cicatrice plus discrète et un meilleur résultat esthétique. Elle permet d'obtenir un maximum de tissu en cas de lecture histologique.

## Matériel et méthodes

Cette étude concerne 20 yeux chez 12 patients qui avaient tous des signes fonctionnels d'irritation sévère de la surface oculaire sur une période prolongée et résistants au traitement par larmes artificielles, gels lacrymaux, pommade corticoïde et cyclosporine. Les patients présentant des pathologies coexistantes comme la présence d'une blépharite, d'un dysfonctionnement meibonien, d'une sténose lacrymale, de problèmes cornéens, d'infections, d'une sécheresse oculaire,

d'une allergie et les porteurs de lentilles ont été exclus.

La sévérité du CCh était systématisée en 3 grades : 0, pas de pli persistant ; 1, 1 simple pli de petite taille ; 2, 2 plis ou plus mais moins haut que le ménisque lacrymal ; 3, multiples plis plus haut que le ménisque.

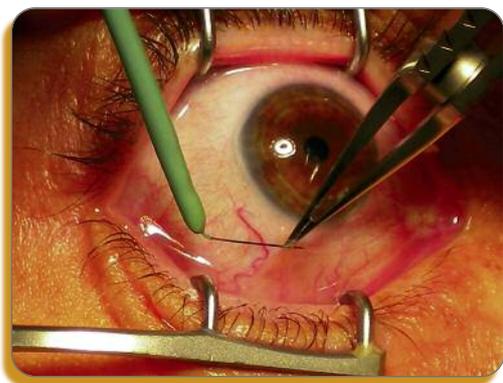
La sévérité du CCh était évaluée en temporal, médian et nasal ; la présence d'un pli au niveau du point lacrymal inférieur était notée.

L'évaluation de la gêne était effectuée par l'Ocular Surface Disease Index (OSDI).

## Technique

L'intervention a lieu au bloc opératoire sous anesthésie de contact par l'instillation d'un collyre à la propracaine. Après un bain bétadiné et la mise en place d'un champ stérile et d'un spéculum palpébral, la conjonctive en excès est saisie avec des pinces aux mors fins. L'électrode utilisée (Fine insu-





lated coated needle, 004 Super Fine) du Surgitron (Générateur Ellman Surgitron; Ellman International, Inc. Hewlet, NY, distribué en France par Ophta France, Rennes) est introduite en sous-conjonctival. L'appareil est commuté en mode coagulation et la puissance est ajustée progressivement jusqu'à obtenir une contraction de la conjonctive sans carbonisation (en général la puissance habituelle est de 0.5 à 1).

Dans la plupart des cas 10 à 20 cautérisations alignées horizontalement sont nécessaires mais les CCh sévères peuvent nécessiter des coagulations additionnelles disposées dans le sens vertical.

La disposition des cautérisations est faite dans le sens horizontal pour les laxités à prédominance horizontale et vertical pour les laxités à prédominance verticale. Il faut veiller à ne pas cautériser les vaisseaux péri-limbiques.

Une goutte de collyre antibiotique est instillée en fin d'intervention. Il n'est pas nécessaire de mettre un pansement. Le traitement post-opératoire consiste en l'instillation de collyres à base de levofloxacine et de fluorométholone 4 fois par jour pendant 1 mois.

## Résultats

Le traitement est très bien toléré et l'amélioration commence dès le premier jour postopératoire.

Une amélioration anatomique a été constatée chez tous les patients ; Tous les patients qui présentaient un larmolement ont été guéris.

L'amélioration du score OSDI a été spectaculaire : 31.7 +/- 15.2 en préopératoire et 4.2 +/- 2.1 en postopératoire à 3 mois.

## Discussion

Le CCh est un désordre chronique de la surface oculaire mal connu combinant des signes de sécheresse oculaire ET de larmolement.

La circulation des larmes de la rivière lacrymale est gênée avec une diminution du drainage des larmes vers les points lacrymaux.

Ceci provoque un épiphora chez les patients dont la sécrétion lacrymale est normale et un pseudo-épiphora.

De plus, le CCh occupant la place du ménisque lacrymal, non seulement gêne l'étalement des larmes sur la surface cornéenne à partir du ménisque lacrymal et par le fait empêche l'action des collyres instillés, mais aussi peut créer un ménisque ectopique à côté du CCh induisant un amincissement du film lacrymal adjacent et une instabilité du film lacrymal pré cornéen.

Le CCh est en grande partie dû à la dégénérescence des fibres élastiques; celle-ci serait due au frottement entre la surface oculaire et les paupières.

La dégénérescence élastique et la lyse du collagène peuvent agir séparément pour créer le CCh. La présence d'une inflammation a également été démontrée dans les CCh

Le Surgitron génère des ondes haute fréquence de 4MHz qui entraînent une ébullition de l'eau intracellulaire responsable d'une augmentation du volume cellulaire responsable lui-même d'un éclatement cellulaire. La volatilisation cellulaire entraîne une contraction tissulaire et une coagulation en dégageant moins de chaleur qu'une cautérisation traditionnelle et moins de dommages collatéraux.

## Réflexions personnelles

**Cet article est intéressant car :**

> il attire l'attention sur cette pathologie dégénérative très fréquente qu'est le CCh en décrivant les signes fonctionnels dont elle peut être responsable et leur importance qui peut paraître surprenante.

> Il décrit une nouvelle technique apparemment très simple et très peu agressive, contrastant avec les techniques jusqu'à maintenant pratiquées (résection simple ou lambeau de glissement conjonctival, avec ou sans sutures...) souvent délicates à réaliser, avec une cicatrisation longue accompagnée de rougeur et d'irritation conjonctivales prolongées.

> Les résultats sont excellents.

**Cependant on peut réfléchir sur :**

> le nombre important de nos patients dans notre pratique quotidienne présentant un CCh sans aucun signe fonctionnel.

> Le CCh, la sécheresse et l'inflammation semblent intimement liés mais quel est le facteur déclenchant principal et la responsabilité respective de ces 3 facteurs quant aux signes fonctionnels ?

Une étude complémentaire serait intéressante sur une plus grande série ; il est certain que si les résultats étaient confirmés, bon nombre de patients souffrant d'un larmolement à voies lacrymales perméables et/ou d'une irritation oculaire chronique et présentant un CCh pourraient bénéficier d'un traitement alors que les inconvénients de la chirurgie classique rendent actuellement les indications plutôt rares. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## 6<sup>ème</sup> journée du G.E.M.O. (Groupe d'Experts en Micronutrition Oculaire) Marseille – 17 juin 2011

Rédacteurs : *ÉLODIE MASSON (DIJON) ET DR ALAIN ZOURDANI (NICE)*

La 6<sup>ème</sup> réunion annuelle du G.E.M.O. s'est tenue à Marseille le 17 juin 2011. Ce fut encore une fois l'occasion pour des experts chercheurs, nutritionnistes et ophtalmologistes d'échanger dans une ambiance conviviale autour de la micronutrition oculaire et en particulier du cholestérol, fil directeur de cette journée.

### ■ Le cholestérol, comment ça marche ?

*Dr Lionel Bretilon*

Le cholestérol est un lipide qui tire son nom du grec kholê (relatif à la bile) et sterros (consistant, solide) car il fut découvert sous forme d'une substance saline alcaline dans la bile en 1754 par François Paul Lyon Poulletier de la Salle. C'est en 1816 que le chimiste français Michel-Eugène Chevreul lui donna le nom de cholestérine. Il est le principal stérol animal et existe sous forme libre ou estérifiée par un acide gras ce qui le rend insoluble en milieu aqueux. Le cholestérol est un composant majeur de la membrane des cellules dans lesquelles il est enchâssé. Il y assure une fonction de structure mais joue également un rôle dans la communication entre cellules et la transduction du signal. Le cholestérol est aussi le précurseur de la vitamine D et des stéroïdes. 40% du cholestérol présent dans l'organisme proviennent de l'alimentation (300-500mg/j). Abats, viandes et charcuterie, œufs et produits laitiers en sont les principales sources. Le reste provient d'une biosynthèse endogène, qui est donc déterminante, au niveau du foie et des intestins. Cette synthèse se fait à partir d'acétyl-CoA et d'acétoacétyl-CoA et fait intervenir l'enzyme HMG-CoA réductase qui est d'ailleurs la cible thérapeutique des statines. Le

cholestérol circule dans l'organisme associé aux chylomicrons ainsi qu'aux lipoprotéines de très basse, basse et haute densités : respectivement VLDL, LDL et HDL. Il s'accumule en particulier dans le cerveau et les glandes surrénales qui sont les organes les plus riches mais il est retrouvé dans tous les tissus. Il est éliminé sous forme de stérols (coprostanol...) dans les selles et d'oxystérols (24S-hydroxycholestérol, 27-hydroxycholestérol et 7 $\alpha$ -hydroxycholestérol) via les sels biliaires. Il est important pour le métabolisme du cholestérol d'atteindre un équilibre entre apports alimentaires et biosynthèse endogène, d'une part, et élimination, d'autre part.

### ■ Les HDL : du cœur à la rétine

*Dr Pascale Benlian*

L'association entre des taux de cholestérol HDL élevés et une diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire est une relation continue, confirmée et universelle, à l'échelle de populations. Cependant, il existe quelques phénomènes paradoxaux concernant ce "bon cholestérol" qui laissent penser que la "qualité" des HDL importe plus que leur quantité.

Par exemple, la maladie des yeux de poisson qui se manifeste par une opacité

cornéenne due à une accumulation de lipides dans le milieu extracellulaire est associée à un cholestérol HDL très bas, par déficit en apolipoprotéine A1 ou en LCAT (lecithin-cholesterol-acyl-transferase), en l'absence d'athérosclérose. Au contraire, l'administration orale d'un inhibiteur de CEPT (cholesteryl ester transfer protein) au cours de l'étude Illuminate a dû être arrêtée car elle induisait une progression de 61% des accidents cardiovasculaires malgré une augmentation de 40% des taux de cholestérol HDL (*Barter et al., 2007*). Par ailleurs, l'injection intraveineuse de HDL naissantes reconstituées a permis de faire régresser en 6 semaines l'athérome coronaire chez des patients sans pour autant changer le taux de cholestérol HDL (*Nissen et al., 2003*). Les HDL naissantes sont de véritables pompes à cholestérol. Elles sont sécrétées par le foie et sont composées de phospholipides et apolipoprotéine A1. Elles contiennent du cholestérol libre qu'elles captent au niveau des tissus, des chylomicrons et des VLDL. Ce cholestérol est ensuite estérifié par la LCAT puis pris en charge par le foie pour être éliminé via la bile. Les HDL assurent ainsi le transport inverse du cholestérol.

Cela dit, les HDL ne sont pas uniquement des transporteurs de cholestérol. Elles contiennent également des caroténoïdes, des rétinoïdes, des oxystérols,

des antioxydants lipophiles et des protéines anti-inflammatoires. Leur activité anti-thrombotique, anti-oxydante, anti-inflammatoire et de protection endothéliale, en plus de la prise en charge du transport inverse du cholestérol, leur confèrent des propriétés antiathérogènes. Elles limitent en effet l'accumulation de LDL modifiées au niveau de la paroi vasculaire à l'origine des plaques d'athérome.

Les HDL exercent aussi un rôle important au niveau de la rétine. Ce tissu est exposé à un double stress : les UV et l'oxygène. Il possède par conséquent une activité métabolique intense destinée à renouveler les disques des photorécepteurs et éliminer les déchets. Il est aussi très dépendant d'un apport en nutriments : vitamine A, rétinoïdes, caroténoïdes, acides gras essentiels et dérivés, cholestérol et aussi en antioxydants. Les HDL participent à répondre à ces besoins. D'autre part, la DMLA se caractérise par l'apparition de drusen qui correspondent à une accumulation de lipides (cholestérol, acides gras libres, triglycérides, phospholipides...) et de composants matriciels et inflammatoires au niveau de la membrane de Bruch. Ce phénomène est favorisé par des taux de cholestérol total et triglycérides élevés et des taux de cholestérol HDL bas.

Il apparaît donc que les HDL, et en particulier leur "qualité", représentent une piste à suivre pour l'avenir...

### ■ Lipides et rétine : aspects épidémiologiques

Dr Cécile Delcourt

La dégénérescence maculaire liée à l'âge et les maladies cardiovasculaires partagent-elles des antécédents communs ? Un certain nombre d'études épidémiologiques apportent des éléments de réponse, notamment en ce qui concerne le cholestérol total et le HDL-cholestérol, les statines et les acides gras  $\omega 3$  à longue chaîne.

Dans le cas du cholestérol total, la "Eye Disease Case-Control Study" publiée en 1992 a révélé une augmentation d'un facteur 4 du risque de DMLA néovasculaire pour des taux élevés de cholestérol total.

En revanche, dix études menées depuis lors n'ont pas retrouvé d'association et deux études ont même montré une réduction du risque de DMLA. Par ailleurs, une augmentation du risque de DMLA néovasculaire et de DMLA atrophique a été montrée pour les taux élevés de HDL-cholestérol (Hyman et al., 2000 ; Klein et al., 2003).

Cinq études menées de 1993 à 2011 ont également rapporté une augmentation dans le cas de la MLA (Klein et al., 1993 ; Delcourt et al., 2001 ; Van Leeuwen et al., 2004 ; Klein et al., 2007 ; Butt et al., 2011). Cela dit, il existe quelques contre-exemples : deux études ne montrant aucune association significative (Cackett et al., 2008 ; Klein et al., 2010) et l'étude australienne Blue Mountains (Tan et al., 2007) qui montre une augmentation du risque de DMLA pour des taux de HDL-cholestérol bas.

D'autre part, une étude de 2010 a mis en évidence une association entre un polymorphisme génétique (allèle T) au niveau du gène de la lipase hépatique (LIPC) impliquée dans le transport reverse du cholestérol et une augmentation du HDL-cholestérol ainsi qu'une diminution du risque de DMLA (Neale et al., 2010).

En ce qui concerne les statines, une étude de 2001 a révélé une diminution considérable du risque (facteur 10) chez les utilisateurs (Hall et al., 2001). Une diminution du risque a été confirmée par trois études (McGwin et al., 2003, 2005 ; Tan et al., 2007) et infirmée par cinq autres ne montrant pas d'association significative si bien qu'à ce stade, le besoin d'une étude randomisée se fait sentir.

Enfin, l'association la plus solide est celle d'une diminution du risque de DMLA avec les acides gras  $\omega 3$  à longue

chaîne puisqu'elle a été corroborée par de nombreuses études cas-témoins ou transversales et prospectives, dont l'AREDS. Si les études épidémiologiques ne permettent pas de déterminer la nature causale, les critères pour l'évaluer (critères de Hill) dans ces études soutiennent fortement un rôle des acides gras  $\omega 3$  à longue chaîne dans la prévention de la DMLA. A ce sujet, les résultats des études interventionnelles, notamment AREDS2 et NAT2, sont attendus avec impatience.

A noter également, les résultats de l'étude ACCORD, publiée en 2010 dans le New England Journal of Medicine et menée sur dix mille diabétiques de type 2 pendant 4 ans, qui ont montré qu'un traitement intensif de la dyslipidémie (fénofibrate et simvastatine) diminue de 40% le risque de progression de la rétinopathie du diabétique.

## Actualités en micronutrition : des nouvelles de l'ARVO 2011

### ■ Vers un modèle animal de DMLA : la piste du cholestérol ?

Dr Niyazi Acar

Il n'existe pas à ce jour de modèle animal de DMLA, mais seulement des modèles partiels correspondant aux différentes formes de la pathologie : accumulation de matériel lipidique à la base de l'épithélium pigmentaire (EPR) (souris transgéniques LDL<sup>r/-</sup> ou régime hyperlipidique associé à une lumière bleue) pour la MLA, développement de néovaisseaux choroïdiens (impacts laser) pour la forme néovasculaire, et perte des photorécepteurs (souris transgéniques rd, rho<sup>-/-</sup> ou exposition prolongée à une lumière intense) pour la forme atrophique. Il serait donc utile de pouvoir favoriser l'évolution des formes précoces chez les modèles de MLA vers des formes

avancées de DMLA. Malheureusement, il s'avère que des souris LDLr<sup>-/-</sup> soumises à un régime hyperlipidémique ne développent pas d'anomalie dans le réseau vasculaire choroïdien malgré une accumulation accrue de dépôts lipidiques (*Matthews, abstract #4079*). C'est également le cas pour le modèle ApoB100 LDLr<sup>-/-</sup> déficient pour le récepteur aux LDL et exprimant exclusivement l'ApoB100 humaine (*Bretillon, abstract #957*).

En revanche, le cholestérol constitue une piste intéressante. En effet, il peut être transformé en 7-cétocholestérol sous l'effet d'un stress oxydatif causé notamment par la lumière. Il semble que ces produits d'oxydation, qui s'accumulent dans les drusen, aient un effet délétère sur les cellules de l'EPR: induction des voies apoptotiques, inflammatoires et production de VEGF (*Huang, abstract #575*), expression d'acteurs du système du complément (*Ebrahim, abstract #2293*). De plus, le 7-cétocholestérol ou les LDL oxydées induisent une néovascularisation cornéenne chez le rat (*Amaral, abstract #2303*). Enfin, l'inactivation de l'enzyme responsable de l'élimination du cholestérol (CYP27A1) induit des signes de néovascularisation choroïdienne pénétrante chez la souris (*Omarova, abstract #950*). Par conséquent, la voie des oxystérols apparaît comme une piste encourageante vers un modèle de DMLA, qui reste à vérifier.

### ■ Nouveautés en épidémiologie et recherche clinique

Dr Cécile Delcourt

L'étude australienne ARMSS (*Age-Related Maculopathy Statin Study*) s'est penchée sur le rôle potentiel de la simvastatine dans la progression de la MLA (*Varsamidis, abstract #1235*). 114 patients atteints de MLA bilatérale ou de MLA à un œil et DMLA à l'autre œil ont reçu 40mg/j de simvastatine

pendant 3 ans. Aucune différence de progression vers la DMLA (critère principal) n'a été observée entre patients traités et placebo.

En revanche, une tendance à une réduction de toute progression de la MLA ou DMLA (critère secondaire) a été mise en évidence (OR=0,43), en particulier chez les patients atteints de MLA bilatérale (OR=0,25). Il apparaît donc que la simvastatine pourrait jouer un rôle protecteur dans les maculopathies liées à l'âge à un stade précoce.

Des essais de plus grande taille et sur des durées plus longues chez des patients atteints de MLA sont à présent nécessaires pour évaluer la réduction potentielle du risque de développer une DMLA par les statines.

Une étude française cas-témoin a cherché à mettre en lumière les relations entre mode de vie et DMLA (*Zerbib, abstract #88*). 1108 patients atteints de DMLA néovasculaire et 335 témoins ont été recrutés dans trois centres ophtalmologiques parisiens.

Un questionnaire standardisé sur le mode de vie suivi d'une comparaison des cas et des témoins par régression logistique avec ajustement sur l'âge et le sexe ont permis de confirmer la forte association entre tabagisme, facteurs vasculaires et nutritionnels d'une part, et DMLA d'autre part. En effet, une augmentation significative du risque de DMLA a été observée avec le tabagisme actuel (x2,57), le tabagisme arrêté depuis moins de 20 ans (x1,93) et depuis plus de 20 ans (x0,79), ainsi qu'avec l'IMC et l'hypertension. Cette étude a également révélé une diminution du risque de DMLA avec une consommation d'huiles riches en  $\omega 3$  à chaîne courte (colza, noix, soja) et une consommation élevée de fruits ( $\geq 4$  fois par semaine) de 47% et 41%, respectivement.

En revanche, et de façon surprenante, aucune association significative n'a été observée avec la consommation de poisson ( $\omega 3$  à chaîne longue), ni avec les huiles riches en  $\omega 6$  ou les légumes.

### ■ Marée noire dans la membrane de Bruch vieillissante

Pr Christine Angela Curcio

Le vieillissement est le principal facteur de risque pour la DMLA. Les lésions caractéristiques de cette pathologie correspondent à des agrégats de matériel extracellulaire et débris au niveau de la membrane de Bruch, conduisant à la formation de drusen. Cette membrane se situe entre le lit capillaire choroïdien et l'épithélium pigmentaire. Comme cela a été montré dès 1990 par simple marquage à l'huile rouge, il s'agit d'une zone où les lipides s'accumulent avec l'âge. Il semble que ce dépôt de lipides soit dû, au moins en partie, à une accumulation de lipoprotéines à apolipoprotéine B riches en cholestérol estérifié. En effet, des techniques de préparation de tissus préservant les lipides ont permis de visualiser ces particules au sein de la membrane de Bruch. Celle-ci est d'ailleurs très riche en cholestérol estérifié, à la différence de la choroïde ou des photorécepteurs. Les drusen sont également riches en cholestérol libre et estérifié, ainsi qu'en apolipoprotéines. Les lipoprotéines retrouvées dans la membrane de Bruch seraient produites localement par les cellules de l'épithélium pigmentaire. En effet, ces cellules expriment à la fois l'apoB et la MTP (microsomal triglycérider transfer protein) qui leur donnent la capacité de sécréter des lipoprotéines. De plus, la composition en classe de lipides des lipoprotéines de la membrane de Bruch est largement différente de celle des lipoprotéines plasmatiques ce qui rend une origine sanguine peu probable. En revanche, ces lipoprotéines plasmatiques, plus que les photorécepteurs, constitueraient la source d'acides gras pour les lipoprotéines de la membrane de Bruch. L'accumulation de lipides, et en particulier de cholestérol, au sein de la membrane de Bruch contribue aux lésions caractéristiques de la DMLA.

Elle conduit à la formation d'une barrière hydrophobe s'opposant au transport des nutriments vers l'épithélium pigmentaire et à l'élimination des métabolites.

De plus, les lipoprotéines emprisonnées dans la membrane de Bruch sont notamment sujettes à des fusions et oxydations. Ces phénomènes conduisent à la production de facteurs cytotoxiques pour les cellules environnantes. Ils font également le lit à un processus inflammatoire et une activation du complément, tout en favorisant la néovascularisation. Les lésions typiques de la DMLA et leurs conséquences pourraient donc être une réponse pathologique à cette accumulation de lipoprotéines à ApoB au niveau sub-endothélial, comparable à ce qui se produit dans l'athérosclérose coronaire. D'ailleurs, la membrane de Bruch correspond à du matériel extracellulaire tapissant la paroi des vaisseaux et peut, à ce titre, s'apparenter à l'intima des artères. Ce concept implique qu'un certain nombre de stratégies thérapeutiques visant la DMLA pourraient être empruntées au traitement des maladies cardiovasculaires et du diabète.

### ■ Graisses animales ou végétales : que choisir ?

*Dr Jean-Michel Lecerf*

Les acides gras sont retrouvés dans les graisses animales ou végétales.

Les acides gras saturés sont des acides gras dont tous les atomes de carbone sont saturés en hydrogène. Ce sont les viandes grasses, les produits laitiers entiers et les produits industriels.

Les acides gras sont une catégorie des lipides qui comprend entre autres les acides gras et leurs dérivés.

Les acides gras insaturés comportent une ou plusieurs doubles liaisons carbone-carbone.

Les acides gras sont une source d'énergie importante pour l'organisme.

Ils sont stockés sous forme de triglycérides dans les tissus adipeux.

Il faut garder à l'esprit que les graisses saturées ainsi que les acides gras trans, l'excès de poids ou les facteurs génétiques font augmenter les LDL cholestérol, alors qu'à l'inverse, les acides gras polyinsaturés (oméga 6), les fibres alimentaires et les béta glycanes font baisser les LDL.

Les graisses saturées, ainsi que l'alcool, l'activité physique, les facteurs génétiques ou l'arrêt du tabac font augmenter les HDL cholestérol. Les triglycérides, les glucides en excès, le régime hypolipidique, le surpoids abdominal, les acides gras trans, le tabac les facteurs génétiques font baisser le HDL cholestérol.

Les acides gras saturés ne sont pas associés à une augmentation du risque cardio-vasculaire (*SIRI-TARINO Am J Clin Nutr 2010*). Par exemple, les œufs et le cholestérol alimentaire n'ont pas d'impact sur le risque cardio et cérébro-vasculaire (*Lecerf JM Br J Nutr 2011*) Les phytostérols ou stérols végétaux abaissent le LDL cholestérol de façon dose dépendante. A faible dose, ils n'ont pas d'effet indésirable. A forte dose, les produits enrichis augmentent les phytostérols plasmatiques et n'ont pas de bénéfice cardio-vasculaire prouvé, voire même des doutes sur l'effet inverse. Un autre exemple, l'huile de palme, composée de 50% d'acides gras insaturés (acide oléique surtout) présente une haute teneur en tocotriénols, et caroténoïdes, permet d'éviter le recours aux graisses partiellement hydrogénées avec une élévation constante du HDL cholestérol.

Les acides gras mono-insaturés (AGMI) sont composés d'une seule double liaison dans la chaîne d'atomes de carbone (on les nomme également acides gras oméga-9), le principal est l'acide oléique, ils se trouvent dans les graisses animales et végétales.

Les huiles végétales les plus riches en AGMI sont les huiles d'olive, colza et arachide.

Les acides gras poly-insaturés oméga-3 semblent jouer un rôle déterminant dans la protection cardio-vasculaire, l'acide alpha-linolénique est le seul acide gras qui inhibe l'agrégation plaquettaire et l'activité coagulante des plaquettes.

Les graisses animales contenues dans la chair et le lait des mammifères ruminants contiennent des acides gras spécifiques issus de l'hydrogénation ruménale.

Le porc, le lapin, la volaille peuvent incorporer beaucoup d'acides gras poly-insaturés dans leurs tissus car ce sont des monogastriques.

L'acide alpha linoléique est retrouvé aussi bien dans les matières grasses végétales (19,4%) qu'animales (41,8%). Les sources des acides gras poly-insaturés oméga-6 sont retrouvées dans les matières grasses végétales (66,7%), viandes et œufs (21,3%) etc....

L'alimentation humaine est variée, elle dépend de l'animal qui lui-même dépend du végétal qu'il transforme. En somme, le bon n'est pas d'un côté et le mauvais de l'autre, mais dans le choix d'une hygiène alimentaire équilibrée, diversifiée et modérée.

### ■ La fin des régimes

*Dr Jean-Michel Lecerf*

L'étude INCA2 a révélé que 44% des hommes et 60% des femmes souhaitent peser moins. 24% des adultes et même 15% des femmes minces ont déclaré suivre ou avoir suivi un régime amaigrissant dans l'année précédant l'enquête. Dans ce contexte de fleurissement des régimes amaigrissants, l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire) vient de rendre un avis sur les risques liés à ces pratiques. Un groupe de travail composé de scientifiques et d'experts en nutrition a réalisé une analyse nutritionnelle des régimes les plus connus, du citron detox au fameux régime Dukan en passant par Montignac, Cohen et Weightwatchers,

ainsi qu'une revue de la littérature scientifique (données expérimentales, cliniques et épidémiologiques) sur les effets de la restriction alimentaire.

Il s'avère que perdre du poids n'est pas anodin. Au contraire, cela comporte des risques, d'autant plus importants que le régime est restrictif et/ou déséquilibré et que la perte de poids est rapide et/ou sévère. En effet, les régimes et l'effet yo-yo, tout comme l'âge ou la sédentarité sont des facteurs de dérèglement de l'homéostasie pondérale. Quel que soit le régime, la masse maigre diminue ce qui réduit les dépenses énergétiques liées au métabolisme de base. Associé à une augmentation de l'efficacité de l'activité musculaire, et à une altération de la lipogenèse et de la lipolyse, ce phénomène favorise la reprise de poids et risque d'aggraver voire de créer l'obésité. La reprise de poids concerne d'ailleurs 80% des sujets après 1 an et augmente avec le temps. Il faut ajouter à cela des conséquences neuropsychiques : perte des sensations de faim et satiété, perte des repères alimentaires, frustration, culpabilité, désocialisation... Par ailleurs, la plupart des régimes considérés sont déséquilibrés : excès de glucides et déficit en lipides ou vice-versa, déficit en fibres et micronutriments, excès de sel ou de protéines. Pour les populations spécifiques, la perte de poids présente également des risques particuliers : troubles de la croissance chez les enfants ; troubles de l'ovulation chez les adolescentes ; fonte musculaire, sous nutrition et déficit immunitaire chez les personnes âgées.

En l'absence d'excès de poids, il s'agit donc de s'occuper de son alimentation et de son hygiène de vie afin d'éviter de grossir. En cas de surpoids, la recherche de l'amaigrissement ne devrait se faire que sur indication médicale et associer évolution des habitudes alimentaires et maintien d'une activité physique régulière. Les objectifs devraient être raisonnables et inscrits dans le long

terme et les habitudes révisées en douceur afin de ne pas faire plus de mal que de bien. Le surpoids est la conséquence d'un déséquilibre chronique de la balance énergétique qui évolue de façon insidieuse, sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux, vers une maladie du tissu adipeux, une résistance à l'amaigrissement et une perte de régulation du poids qui constituent l'obésité. Il faut bien garder à l'esprit que toutes les personnes en surpoids ou obèses ne sont pas égales. La répartition des graisses, la composition corporelle (masse musculaire et ossature versus masse grasse), la capacité et l'activité physiques, l'âge et d'autres facteurs tels le taux de cholestérol, la pression artérielle, le diabète, le tabac ou l'alimentation sont propres à chaque individu. Par conséquent l'indice de masse corporelle (IMC) ne doit pas être une norme ou un impératif pour tous. Il n'y a pas une obésité mais des obésités qui nécessitent un accompagnement et une prise en charge personnalisés. De plus, l'obésité est une maladie chronique multifactorielle dont la prise en charge doit être interdisciplinaire : médecin nutritionniste, endocrinologue, diététicien, psychologue...

### Atelier "Que faire d'un bilan lipidique ?"

Dr JM. Lecerf, Dr P. Benlian

Aujourd'hui, environ un quart de la population française présente un bilan lipidique anormal.

Face à un bilan lipidique, le médecin ne devrait pas se précipiter mais chercher à connaître l'histoire lipidique du patient en consultant ses anciens bilans. De plus, il faut garder en tête que le cholestérol total ne suffit pas à poser un diagnostic mais que le cholestérol HDL est indispensable à l'interprétation du bilan lipidique.

Par ailleurs, déterminer si un patient présente un risque cardio-vasculaire

nécessite d'évaluer l'ensemble des facteurs de risque : non modifiables (l'âge :  $\geq 50$  ans pour les hommes et  $\geq 60$  ans pour les femmes ou ménopausées, les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce) et modifiables (le cholestérol HDL, l'existence d'un diabète traité ou non, l'hypertension traitée ou non, le tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans). Il est à noter qu'un cholestérol HDL  $\geq 0,60$  g/l constitue un facteur de risque en moins. Le nombre de facteurs de risque détermine l'objectif à atteindre en termes de cholestérol LDL, suivant le tableau ci-dessous. Il n'y a donc pas de taux de cholestérol "normal" mais plutôt un objectif individuel.

Facteurs de risque	Objectif Chol LDL (g/l)
0	$\leq 2,20$
1	$\leq 1,90$
2	$\leq 1,60$
3	$\leq 1,30$
Coronarien ou haut risque CV	$\leq 1,00$

Il s'agit ensuite de déterminer comment atteindre cet objectif. Le premier levier s'actionne au niveau du mode de vie : alimentation et activité physique dans le but de perdre du poids.

L'arrêt du tabac est également un facteur primordial mais la prise de poids qui pourrait s'ensuivre doit être surveillée de près. Un certain nombre d'aliments sont connus pour faire monter le cholestérol LDL : les acides gras saturés (beurre, crème, fromage, charcuterie, viandes, crèmes glacées...) et les acides gras trans (viennoiseries, biscuits, frites...). D'autres aliments sont connus pour faire baisser le cholestérol LDL : les fibres alimentaires (légumes, fruits, pain complet, légumineuses...), les acides gras polyinsaturés  $\omega 6$  (huiles de tournesol, maïs, soja), les phytostérols (noix, huiles non raffinées) et le soja.

Le dosage de l'apolipoprotéine B est également un élément de diagnostic

intéressant. En effet, elle permet d'évaluer indirectement la taille des LDL car il n'y a qu'une ApoB par LDL.

Par conséquent si ApoB>LDL, les LDL sont petites, denses et athérogènes et le risque est élevé. En revanche, si ApoB <LDL, les LDL sont de grande taille et peu athérogènes.

Le deuxième levier correspond à la prise de médicaments (statine ± fibrates), qui ne seront généralement prescrits que 6 mois après les changements dans le mode de vie, si besoin.

### Atelier "De l'interprétation au traitement de la DMLA – cas cliniques"

Dr Salomon Yves Cohen, Pr John Conrath

La sévérité de la DMLA est généralement décrite par une classification anatomique en stades allant de 0 (pas de MLA, pas de drusen) à 4 (DMLA atrophique ou néovasculaire). Le groupe de l'AREDS a également mis au point, à partir des données collectées au cours

de l'étude, un système d'évaluation pronostique de la DMLA, dont l'utilité en pratique quotidienne a été soulignée par les intervenants de cet atelier.

Il s'agit d'une échelle simplifiée basée sur les deux principales anomalies qui conditionnent le pronostic visuel dans la DMLA : la présence d'au moins un drusen séreux (diamètre  $\geq 125\mu\text{m}$ ) et d'anomalies pigmentaires. Un score est calculé pour chaque œil : la valeur 1 correspond à la présence du signe et la valeur 0 à son absence. Un tableau comme celui présenté ci-dessous permet alors de connaître le risque de passage à une forme grave dans les 10 ans en fonction du score du patient. Cette information offre un éclairage intéressant quant à la prise en charge thérapeutique la plus adaptée.

OG / OD	0	1	2
0	0,5%	8%	22%
1	8%	22%	49%
2	22%	49%	66%

De nombreux cas cliniques, du diagnostic à la conduite à tenir, ont été abordés au cours de cet atelier interactif. Cette discussion a été l'occasion pour les intervenants d'insister sur l'importance d'un certain nombre de points de pratique : bien choisir les termes utilisés face aux patients (DMLA débutante, qui est une terminologie plus médiatisée et connue, plutôt que MLA...); relativiser la gravité de la pathologie en fonction du risque de passage à une forme avancée dans les 5 ou 10 ans; encourager l'auto surveillance; expliquer les signes d'alerte et le syndrome maculaire et clairement déterminer l'échéance du prochain examen; appuyer sur l'importance des facteurs génétiques (encourager les patients à discuter avec leur famille), de l'alimentation, du tabagisme et du mode de vie en général, ainsi que de l'exposition à la lumière dans la pathologie; discuter de la prise d'une supplémentation. ■

Conflits d'intérêts : aucun

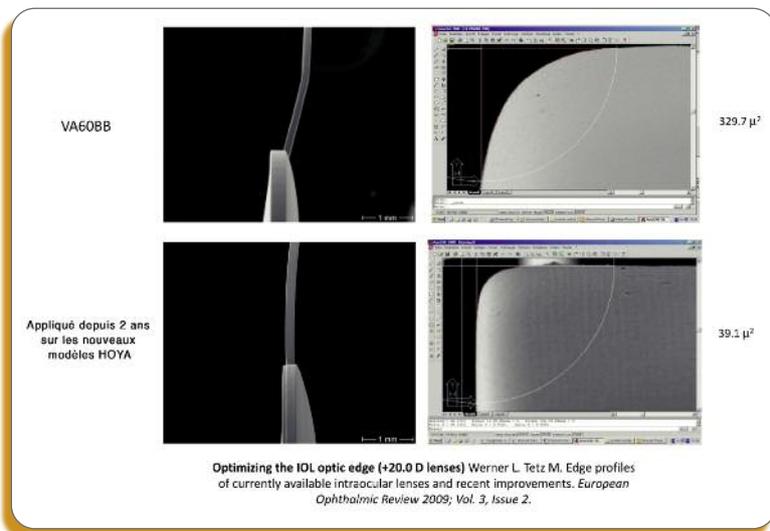


Le Groupe d'Experts en Micronutrition Oculaire regroupe les compétences d'ophtalmologistes, de nutritionnistes, de pharmaciens, d'épidémiologistes, de chercheurs et de diététiciens :  
 Dr Niyazi Acar, Dr Isabelle Aknin, Pr Alain Bron, Mme Michèle Cahuzac-Picaud, Dr Salomon-Yves Cohen, Pr Catherine Creuzot-Garcher,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

# Cataracte réfractive et implants intraoculaires Premium : Qu'en attendez-vous ?\*

SERGE ZALUSKI - VISIS, Perpignan

C'est en marge du congrès Européen de l'ESCRS qui s'est déroulé à Vienne, en Autriche, que le Groupe HOYA a réuni un panel d'experts afin de faire le point sur les nouveautés en matière d'implants intraoculaires pour répondre aux exigences réfractives de la chirurgie de la cataracte.



de mesure permettent aujourd'hui d'analyser la forme réelle de ces bords. Les images prises en microscopie électronique sont importées vers un programme informatique d'analyse : la surface extérieure au bord de l'implant correspondant à la déviation par rapport à un bord carré parfait est mesurée en  $\mu\text{m}^2$ . La surface mesurée (d'autant plus faible que le bord est carré) peut ainsi varier d'environ 40 (derniers modèles HOYA) à plus de 300  $\mu\text{m}^2$  pour des implants présentés comme ayant des bords carrés.

Le problème du *glistening* est lié au développement de micro-vacuoles à l'intérieur de la partie optique. La formation de ces vacuoles est influencée par la technique de fabrication, le packaging, le niveau de rupture de la barrière hémato-aqueuse, le glaucome et l'association à la prise de certains collyres.

Les implants en Acrylique Hydrophobe permettent une injection contrôlée avec un déploiement progressif, des techniques de fabrication permettant l'obtention de véritables bords carrés. Différents modèles et biomatériaux composés de différents copolymères existent permettant d'éviter les phénomènes de vacuolisation.

▶▶▶▶

## Que signifie la qualité d'un implant ? : Définition, progrès technique et attente clinique

Liliana Werner (Salt Lake City, USA)

Depuis 1998 l'Acrylique Hydrophobe est le matériau le plus choisi par les ophtalmologistes. Il en existe cependant plusieurs types de compositions différentes et de géométries variées. La biocompatibilité de l'implant se juge au niveau uvéal et capsulaire.

Au niveau uvéal, la rupture de la barrière hémato-aqueuse, l'adsorption des protéines à l'implant et la réponse cellulaire peuvent varier en intensité et en durée selon le biomatériau mais entraînent en règle générale une réaction clinique très peu intense quels que soient les implants. Au niveau capsulaire on peut observer une fibrose capsulaire antérieure et une opacification capsulaire postérieure. L'élément majeur concourant au développement de l'opacification capsulaire postérieure (PCO) est la forme des bords de l'optique de l'implant qui se doit d'être la plus carrée possible. Les systèmes

\* Symposium HOYA  
17 septembre 2011 - Vienne

▶▶▶▶

**Avantages du système d'implantation HOYA iSert® Préchargé avec l'implant monobloc en Acrylique Hydrophobe iMics1**  
*Rupert Menapace (Vienne, Autriche)*

L'objectif est une implantation simple, réalisée en toute sécurité à travers l'incision la plus petite possible. Dans l'œil le centrage doit se faire spontanément sans distorsion du sac capsulaire. Le positionnement axial doit être immédiat et reproductible, l'implant stable sans rotation et sans tilt, la qualité optique parfaite et la prévention de la PCO satisfaisante. En ce qui concerne l'implantation, le système préchargé permet un gain de temps, il élimine les risques de marques sur l'implant par des pinces ou un piston en cas de chargement imparfait et il évite la contamination de l'implant par contact avec la conjonctive. L'implantation peut se faire par une mini-incision qui doit rester stable, sans déformation, sans effet astigmatogène.

La nécessité d'un capsulorhexis de diamètre légèrement inférieur à celui de l'implant et dont les bords recouvrent la partie optique afin d'éviter le développement d'une PCO est soulignée. L'optique de l'implant possède des bords véritablement carrés, sans développement de vacuoles et présente une surface parfaitement lisse.

Le préchargé HOYA iSert® permet une implantation à travers des incisions de 2.2 mm. Le déploiement de l'optique et des anses se fait sans nécessité de rotation de la cartouche. L'injection est rapide et en toute sécurité. Il est nécessaire d'engager l'embout biseauté de la cartouche dans la chambre antérieure afin d'éviter un phénomène de « in-out ». L'implant préchargé a le bord optique le plus carré de tous les implants Acryliques Hydrophobes avec une déviation de 39 µm<sup>2</sup> par rapport à un angle parfait (pour un implant de 20

dioptries) et est parfaitement stable à long terme dans le sac capsulaire.

▶▶▶▶

**Quelle est la demande croissante en implants toriques ? La tendance de l'implantation réfractive dans notre pratique quotidienne**

*Thomas Laube (Dusseldorf, Allemagne)*

L'implantation torique est motivée par sa supériorité comparée aux incisions relaxantes ou à l'incision sur le méridien le plus cambré et au fait qu'il s'agit d'un geste fiable, pouvant être réalisé sans modification notable de la technique opératoire. Les résultats sont indépendants des variations individuelles liées à la cicatrisation cornéenne, la technique peut corriger des cylindres importants et la technique est potentiellement réversible.

L'implant doit être stable car toute rotation entraînera une diminution de l'effet avec une perte totale d'efficacité pour des rotations supérieures à 30°.

De nombreux modèles d'implants toriques ont été développés dont le HOYA 311T en Acrylique Hydrophobe. La sélection des patients est la suivante : l'inclusion se fait pour des astigmatismes cornéens supérieurs à 1 dioptrie.

Les contre-indications sont un astigmatisme cornéen irrégulier, des circonstances qui favoriseraient une instabilité ou un décentrement comme une instabilité zonulaire ou une subluxation du cristallin, une correction, un astigmatisme réfractif mais pas cornéen (astigmatisme cristallinien), une extraction extra-capsulaire ou toute circonstance créant un astigmatisme induit post-opératoire imprévisible.

Les éléments pré-opératoires à analyser sont la puissance des verres portés, la mesure à l'auto-réfractomètre, la réfraction subjective, une mesure faite en biométrie infra-rouge, une cornéo-topographie.

L'astigmatisme kératométrique doit être confirmé par une topographie. En per-opératoire, il existe différentes méthodes pour marquer l'axe à 0° : des marqueurs cornéens, ou de façon plus sophistiquée le système de guidage chirurgical SMI (Sensomotoric Instruments).

Le degré de satisfaction des patients est très élevé.

La distribution de l'astigmatisme dans la population montre que 35 à 38% des patients ont un astigmatisme supérieur à 1 dioptrie. Les statistiques personnelles du Dr Laube montrent une augmentation croissante du nombre d'implants toriques posés : 10 en 2008, 45 en 2011, faisant de cette technique d'implantation une option de plus en plus utilisée.

▶▶▶▶

**L'implant torique HOYA 311 disponible en version préchargée : HOYA iSert® 351 ; résultats de l'évaluation multicentrique européenne**

*Pascal Rozot (Marseille, France)*

Il rappelle les indications des implants toriques, la nécessité, illustrée par des cas cliniques, de s'assurer de l'existence d'un astigmatisme cornéen.

**L'implant HOYA Toric 311T** est un implant Acrylique Hydrophobe monobloc dont les haptiques présentent une extrémité en PMMA, l'angulation de l'implant est de 5°, la face antérieure est asphérique et la face



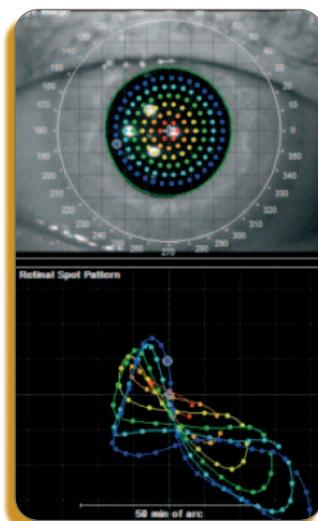
*iSert 351 Torique préchargé*

postérieure torique. Le diamètre hors tout est de 12.5 mm et le diamètre de l'optique est de 6 mm. La puissance est disponible de 10 à 30 dioptries et la constante A de 118.4. Cet implant peut être inséré à travers des mini-incisions de 2.2 voire 2.0 mm. Un processus de fusion moléculaire des extrémités des anses en PMMA bleu permet une excellente visibilité des haptiques durant l'implantation, une moindre adhésivité entre l'optique et les haptiques pour éviter les *stick syndromes* et participer à la stabilité dans le sac capsulaire. **Il s'agit du premier implant torique Acrylique Hydrophobe préchargé disponible sur le marché.**

L'asphéricité de  $-0.18 \mu\text{m}$  compense l'aberration cornéenne sphérique positive moyenne des patients. Les bords sont parfaitement carrés avec la même géométrie que l'iMics1 précédemment cité. Les cylindres vont de T3 à T5 (les cylindres T6 à T9 seront disponibles fin 2011 en préchargé) pour une correction dans le plan lunette de 1 à 4 dioptries. Le calcul de l'implant se fait grâce à un calculateur en ligne ([www.hoyatoric.com](http://www.hoyatoric.com)). L'injection se fait en préchargé selon la technique décrite dans la communication de Rupert Menapace.

L'étude européenne (Laube, Schmickler, Tetz, Rozot) a porté sur 76 yeux de 53 patients opérés entre septembre 2010 et juin 2011. Les résultats sont les suivants :

- âge moyen : 69 +/- 14ans
- 31 femmes, 22 hommes
- Chirurgies par phacoémulsification non compliquées à travers une incision de 2.2 à 2.8mm
- 45% d'implants T3, 37% d'implants T4, 18% d'implants T5
- L'astigmatisme résiduel moyen à partir du calculateur était de 0.26 +/- 0.19 dioptries.
- Au contrôle à trois mois l'acuité visuelle sans correction est à 0.89 +/- 0.22.
- Le cylindre résiduel post-opératoire de 0.48 +/- 0.44 dioptries contre 1.57 +/- 0.66 en pré-opératoire.



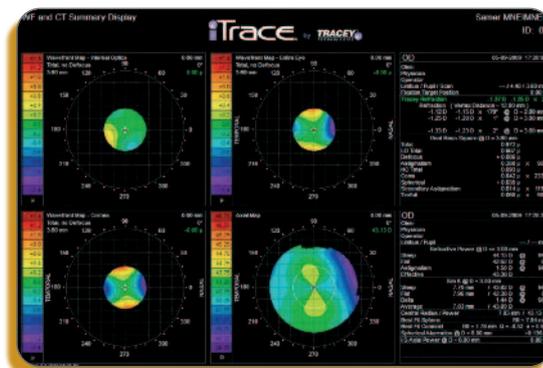
Ray Tracing Technology

Il n'y a pas eu de complication significative et la rotation moyenne était de  $1.35^\circ \pm 4.55$ .

En conclusion, l'implant HOYA torique représente un outil fiable pour une implantation par mini-incision 2,2mm. Les résultats sont plus reproductibles qu'avec une incision relaxante limbique, le degré de satisfaction des patients est très haut.

►►►► **Demandes et attentes des patients : quels paramètres prendre en compte ? Nouveaux diagnostics avec le matériel de diagnostic HOYA iTrace**  
Arthur Cummings (Dublin, Irlande)

La chirurgie de la cataracte est une chirurgie réfractive et les patients souhaitent une bonne acuité visuelle non corrigée. La biométrie doit être très précise et l'astigmatisme pris en considération, son caractère conforme ou non conforme, régulier ou irrégulier. Sur le HOYA iTrace Surgical Workstation, les implants toriques peuvent être positionnés en tenant compte du site de l'incision, du degré d'astigmatisme chirurgical induit. Ce matériel intègre le calculateur HOYA pour implants toriques. A la fonction de calculateur est annexé un logiciel spécifique développé par HOYA qui permet d'objectiver l'effet de tout



Pour déterminer si l'aberration est d'origine cornéenne et/ou cristallinienne



HOYA iTrace Surgical Workstation

déplacement du site d'incision et de calculer la puissance et le tore de l'implant ainsi que l'astigmatisme résiduel théorique le plus faible. Il s'agit d'un outil diagnostique pré-opératoire et post-opératoire. Le HOYA iTrace Surgical Workstation associe en fait un aberromètre, un auto-réfractomètre, un topographe, un pupillomètre, un kératomètre. La fonction aberrométrie permet de montrer ce que le patient voit, de mesurer l'erreur réfractive de façon précise et la taille de la pupille, évaluant ainsi la fonction de l'ensemble du système optique. Le topographe apporte des informations sur la forme de la cornée, son asphéricité, la kératométrie et évalue la structure cornéenne. Il permet de différencier les aberrations optiques liées à la cornée ou au cristallin. ■

Conflits d'intérêts :

Serge Zaluski, est consultant HOYA

# Citicoline et Ginkgo biloba dans le glaucome : effet synergique sur la protection des cellules ganglionnaires rétiniennes

MARIE-THÉRÈSE DROY-LEFAIX - Unité de Recherche, Cytoprotection, 78400 Chatou

## Introduction

Le glaucome est une maladie dégénérative du nerf optique, multifactorielle qui est à l'origine d'une dégénérescence des axones des cellules ganglionnaires de la rétine. Il est souvent associé à une pression intra-oculaire élevée, mais il peut dans certains cas continuer d'évoluer malgré un facteur pressonnier contrôlé. Les facteurs vasculaires et la neuro dégénérescence hors facteurs mécaniques pressionnels sont souvent impliqués dans la nécrose du nerf optique et de la rétine. S'il est nécessaire de réduire la pression intra-oculaire, il est souvent utile de s'attaquer aussi aux autres facteurs engendrant cette dégénérescence cellulaire<sup>[1,2]</sup>. Parmi ces facteurs, certains jouent un rôle important, comme la présence de radicaux libres primaires et secondaires<sup>[3,4]</sup> et l'apoptose qui en découle<sup>[5]</sup>.

## Comment lutter contre le glaucome ?

La vasculoprotection et la neuroprotection sont des stratégies thérapeutiques, déjà largement utilisées dans les pathologies neuro-

dégénératives, qui doivent être aussi considérées dans le glaucome. Parmi les nombreuses molécules disponibles actuellement, nous avons étudié celles qui répondent aux critères suivants : niveau de preuves pré-clinique et clinique, biodisponibilité par voie orale et excellente tolérance. Pour protéger le nerf optique, deux molécules présentant une synergie médicamenteuse de type additive sont ainsi proposées: la citicoline, étudiée depuis 1989<sup>[6]</sup> en ophtalmologie et l'extrait de Ginkgo biloba, connu pour ses propriétés vasculaires, antioxydantes<sup>[7]</sup> et son intérêt dans le glaucome.

## Comment agit la citicoline dans le glaucome ?

### La citicoline, effets neuro réparateurs

Elle participe à la composition des phospholipides membranaires. Dans les cellules ganglionnaires de la rétine, c'est un précurseur de la phosphatidylcholine et de la sphingomyéline, et son rôle est prépondérant dans le maintien de l'intégrité des membranes<sup>[8,9]</sup>. La citicoline a des effets sur la régénération des neurites. En cas d'écrasement du nerf optique, reconnu comme un modèle de dégénérescence axonale, la perte de cellules ganglion-

naires est atténuée par la citicoline et l'expression de la protéine antiapoptotique Bcl2 est augmentée<sup>[10]</sup>. Si les tissus rétiens sont soumis à une ischémie-reperfusion, les radicaux libres formés vont rapidement désorganiser la structure des membranes des cellules ganglionnaires<sup>[11]</sup>. La citicoline s'oppose à cette lipoperoxydation des membranes en restaurant les phospholipides membranaires, bloquant ainsi la cascade d'évènements conduisant à la mort des cellules ganglionnaires<sup>[12]</sup>.

### La citicoline, effets neuroprotecteurs

La citicoline, en libérant la choline, agit sur le métabolisme du glutathion<sup>[13]</sup>; le glutathion réduit étant un des systèmes antioxydants de la neuroprotection<sup>[14,15]</sup>. Elle protège aussi les tissus neuronaux de l'œdème induit par l'ischémie en activant une Na+K+ ATPase membranaire. Tous ces effets bénéfiques de la citicoline confirment son activité neuroprotectrice sur les cellules ganglionnaires de la rétine, les préservant ainsi de la dégénérescence et améliorant de ce fait les performances visuelles des patients<sup>[16,17]</sup>, comme cela l'a été montré par l'électrorétinogramme et la mesure des potentiels évoqués visuels<sup>[18,19,20]</sup>. L'efficacité de la citicoline est démontrée dans six essais cliniques européens dont cinq de phase III dans le glaucome GCAO<sup>[16]</sup>.

Article réalisé en collaboration avec le Laboratoire Densmore

## Par quels mécanismes l'Extrait de Ginkgo biloba (EGb) agit-il sur le glaucome ?

### L'EGb, régulation du flux sanguin

L'EGb est réputé pour améliorer le flux sanguin<sup>[21]</sup>. En régulant l'élasticité des vaisseaux, il provoque une vasodilatation liée à une meilleure oxygénation des organes comme le cerveau et notamment l'œil<sup>[22]</sup>. Ainsi, l'EGb augmente d'au moins 24 % le flux sanguin de l'artère ophtalmique<sup>[23]</sup>. Il atténue aussi le dysfonctionnement endothélial<sup>[24]</sup> et améliore de ce fait la circulation périphérique par une vasodilatation de l'endothélium<sup>[25]</sup>.

### L'EGb, puissant antioxydant

Il piège les radicaux libres oxygénés et les radicaux nitrés, bloquant ainsi toutes les chaînes de peroxydation membra-

naire à l'origine de l'apoptose et de la mort cellulaire qui en découle<sup>[26]</sup>. Cette action antiradicalaire de l'EGb protège la rétine du stress oxydatif<sup>[27,28,29]</sup>.

### LeEGb, action métabolique cellulaire

L'EGb préserve aussi le métabolisme mitochondriale en agissant sur la phosphorylation oxydative ce qui induit une augmentation significative de la production d'ATP dans les tissus de l'œil<sup>[30,31,32]</sup>, liée à une augmentation du métabolisme des cellules rétiniennes<sup>[33]</sup>.

### L'EGb, effets neuroprotecteurs

En stimulant l'expression des neurotrophines du cerveau, l'EGb favorise la survie des cellules ganglionnaires<sup>[34]</sup>. En s'opposant à la libération d'oxyde nitrique, il les protège de la toxicité du glutamate<sup>[35,36,37]</sup>. En inhibant les caspases<sup>[4,38]</sup>, il préserve la rétine de l'ischémie et permet une régression de l'œdème<sup>[39,36,33,40]</sup>.

Des études cliniques récentes confirment l'effet de l'EGb dans le traitement du glaucome, avec une nette amélioration des performances visuelles des patients avec un glaucome à pression normale<sup>[41,42,43]</sup>.

## Conclusion

La citicoline est neuro réparateur et anti-apoptotique, l'extrait de Ginkgo biloba (EGb) est antioxydant et protecteur vasculaire ; ces différents effets sont parfaitement adaptés pour la protection du nerf optique et le maintien des fonctions visuelles. Par leurs mécanismes d'action ciblés et synergiques, ces deux molécules pourraient être administrées chez certains patients glaucomateux dans le cadre d'une stratégie thérapeutique complémentaire indépendante de la pression intraoculaire. ■

Conflits d'intérêts : non signalés

## Bulletin d'abonnement

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

▶ Déductible 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

## RÉFÉRENCES

1. Williams K. report from ARVO: What's new in glaucoma. Review of optometry. 2000; 137 (5): 73-76.
2. Rhee DJ, Katz LJ, Spaeth GL, Myers JS. Complementary and alternative medicine on glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2001; 46 (1): 43-55.
3. Osborne NN, Ugarte M, Chao M et al. Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999; 43 Suppl 1: S 102-28.
4. Chung HS, Harris A, Evans DW, Kagemann L, Garzozzi HJ, Martin B. Vascular aspects in the pathophysiology of glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 1999 a; 43 Suppl 1: S 43-50.
5. Dreyer EB, Zuralowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Archives of Ophthalmology* 1996; 114: 299-305.
6. Pecori Giraldi J, Virno M, Covelli G, Grechi G, De Gregorio F. Therapeutic value of citicoline in the treatment of glaucoma (computerized and automated perimetric investigation). *Int Ophthalmol* 1989; 13: 109-12.
7. Ahlemeyer B, Kriegelstein J. Pharmacological studies supporting the therapeutic use of Ginkgo biloba extract for Alzheimers disease. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 Suppl 1: S8-14.
8. Kennedy EP, Weiss SB. The function of Cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipids. *J Biol Chem* 1956. 222: 193-214.
9. Goswami R, Dawson G. Does ceramide play a role in neural apoptosis? *J Neurosci* 2000. 60: 141-49.
10. Schuettauf F, Rejdak R, Thaler S, Bolz S, Lehaci C, Mankowska A, Zarnowski T, Junemann A, Zakorski Z, Zrenner E, Grieb P. Citicoline and lithium rescue retinal ganglion cells following partial optic nerve crush in the rat. *Exp Eye Res* 2006, 83 (5) : 1128-34.
11. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration : mechanisms and consequens. *Prog Ret Eye Res* 2006; 25 (5): 490-513.
12. Kent C, Carman GM. Interactions among pathways for phosphatidylcholine metabolism, CTP synthesis and secretion through the golgi apparatus. *Trands Biochem* 1999; 24: 146-50.
13. Rao AM, Baskaya MK, Maley ME, Kindy MS, Dempsey RJ. Beneficial effects of S-adenosyl-1-methionine on blood brain barrier breakdown and neuronal survival after transient cerebral ischemia in gerbils. *Mol Brain Res* 1997; 44: 134-38.
14. Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. CDP-choline neuroprotection in transient forebrain ischemia of gerbils. *J Neuro Sci* 1999 a, 58: 697-705.
15. Rao M, Hatcher, JF, Dempsey RJ. Lipid metabolism in ischemic neuronal death. *Rec Res Dev Neurochem* 1999 b; 2: 533-49..
16. Parisi V, Coppola G, Centofanti M, Oddone F, Angrisani AM, Ziccardi L, Eicci B, Quaranta L, Mani G. Evidence of the neuroprotective role of citicoline in glaucoma patients. *Progress Brain Research* 2008; 173: 541-54.
17. Grieb P, Rejdak R. Pharmacodynamics of citicoline relevant to the treatment of glaucoma. *J Neurosci Res* 2002; 67 (2) : 143-8.
18. Virno M, Pecori-Giraldi J, Liguori A, De Gregorio F. The protective effect of citicoline on the progression of the perimetric defects in glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow-up). *Acta Ophthalmol Scand Supp* 2000: 56-7.
19. Secades JJ, Lorenzo JL. Citicoline: pharmacological and clinical review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006. 28 suppl B: 1-56.
20. Rejdak R, Toczolowski J, Kurkowski J. Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma. *Med Sci Monit* 2003, 9 : P124-8.
21. Haramaki N, Aggarwal S, Kawabata T, Droy-Lefaix MT, Packer L: Effects of natural antioxidant Ginkgo biloba extract (EGb 761) on myocardial ischemia-reperfusion injury. *Free Radic Biol Med* 1994; 1: 789-94.
22. Satoh H, Nishida S. Electropharmacological actions of Ginkgo biloba extract on vascular smooth and heart muscles. *Clin Chim Acta* 2004; 342: 13-22.
23. Chung HS, Harris A, Kristinsson JK, Ciulla TA, Tajemann C, Ritch R. Ginkgo biloba extract increases ocular flow velocity. *J Ocul Pharmacol* 1999 b; 15 (3) : 233-40.
24. Zhou W, Chai H, Courson A, et al. Ginkgolide A attenuates homocysteine-induced endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *J Vasc Surg* 2006; 44: 853-62.
25. Cheung ZH, Leung MC, Yip HK, Wu W, Sui FF, So KF. A neuroprotective herbal mixture inhibits caspase-3-independent apoptosis in retinal ganglion cells. *Cell Mol Neurobiol* 2008; 28 (1): 137-55.
26. Doly M, Droy-Lefaix MT, Millerin M, Braquet P. Oxygenated free radicals and electrophysiology of rat retina: Protection by a Ginkgo biloba extract (EGb 761). *Free Rad Biol Med* 1990; Suppl 1 12, Abst N° 214.
27. Droy-Lefaix MT, Szabo ME, DOLY M. Ischaemia and reperfusion-induced injury in the retina obtained from normotensive and spontaneously hypertensive rats: effects of free radical scavengers. *Int J Tissue React* 1993, 15: 85-91.
28. Droy-Lefaix MT, Cluzel J, Menerath JM, Bonhomme B, Doly M. Antioxidant effect of a Ginkgo biloba extract (EGb 761) on the retina. *Int J Tissue React* 1995, 17 (3) : 93-100.
29. Droy-Lefaix MT, Szabo-Tosaki ME, Doly M. Direct measurement of free radicals in ischemic/reperfused diabetic rat retina. *Clin Neurosci*. 1997, 4: 240-5.
30. Sastre J, Lloret A, Borrás C, Pereda J, Garcia-Sala D, Droy-Lefaix MT, Pallardo FV, Vina J. Ginkgo biloba extract, EGb 761 protects against mitochondrial aging in the brain and in the liver. *Cell Mol Biol* 2002; 48 (6) : 685-92.
31. Eckert A, Keil U, Kressmann S et al. Stabilization of mitochondrial membrane potential and improvement of neuronal energy metabolism by Ginkgo biloba extract EGb 761. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1056: 474-85.
32. Bernatoniene J, Majiene D, Reiciura R, Laukericiene A, Kopustinskiene D. The effect of ginkgo biloba extract on mitochondrial oxidative phosphorylation in the normal and ischemic rat heart. *Phytother Res* 2011, 10. 1002/ptr.
33. Bokobza JY, d'Arbigny P. Intérêt de l'extrait de Ginkgo biloba (EGb 761) dans le traitement des occlusions de la veine centrale de la rétine ou de ses branches. *Revue Otoneuroophthalmol* 1990 ; 11: 37-40.
34. Qin XS, Jin KH, Ding AK, Xie SF, Ma H. Effects of Ginkgo biloba with Venlafaxine on brain injury in a rat model of depression. *Chin Med J* 2005; 118 (5) : 391-7.
35. Wadsworth TL, Koop DR. Effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761) and quercetin on lipopolysaccharide-induced release of nitric oxide. *Chem Biol Interact* 2001; 137 (1) : 43-58.
36. Wang YS, Xu L, Ma K, Wong S, Wong JJ. Protective effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 against glutamate-induced neurotoxicity in cultured retina neuron. *Chin Med J* 2005; 118 (11) : 948-50.
37. Zhang J, Sun HM, Bai LM, Xu H, Wu HX, Cui L. Effect of Ginkgo biloba Pingchan , Recipe on neuronal nitric oxide synthase mRNA expression in the brain of mouse modes of Parkinson disease. *Nan Kong Yi Ke Xue Xue Bao* 2009; 29 (8) : 1735-40.
38. Jia LY, Sun L, Fan DS, Lam DS, Pong CP, Yam GH. Effect of topical Ginkgo biloba extract on steroid-induced changes in the trabecular meshwork and intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 2008; 126 (12) : 1700-6.
39. Hirooka K, Masaaki T, Miyamoto O, Itano T, Baba T, Funio S. The Ginkgo biloba extract (EGb 761), provides a neuroprotective effect on retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. *Current eye Research* 2004; 28 (3) : 153-7.
40. Khoury R, Cross JM, Gorkin CA, Ousley C, McGwin G. The association between self-reported glaucoma and Ginkgo biloba use. *J Glaucoma* 2009; 18 (7) : 543-5.
41. Oshitari T, Fujimoto N, Adachi Usami E. Citicoline has a protective effect on damaged-retinal ganglion cells in mouse culture retina. *Neuroreport* 2002. 13 (16) : 2109-11.
42. Quaranta L, Bettelli S, Uva MG et al. Effect of Ginkgo biloba extract on pre-existing visual fields damage in normal tension glaucoma. *Ophthalmology* 2003; 110: 359-64.
43. Dumitrica M, Stefan C. Ginkgo biloba et le glaucome. *J Français d'Ophthalmologie* 2007; 30, Suppl 2, 25311.
44. Stefan C, Pop A, Cojocaru I. Extract of Ginkgo biloba in glaucoma. *Oftalmologia*. 2011;55(1):27-9



ASSOCIATION DE PERFECTIONNEMENT OPHTALMOLOGIQUE DE PARIS

33<sup>ème</sup> SYMPOSIUM ANNUEL

FMC  
N° d'agrément : 100 099

## Les explorations en ophtalmologie Quand, pourquoi, comment ?

Directeur scientifique :  
Professeur A. BRON

Conférenciers :  
Dr J.L. BOURGES, Pr A. BRON, Dr SY. COHEN,  
Pr A. GAUDRIC, Dr Y. LACHKAR, Pr D. MILÉA

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

**Vendredi 13 et Samedi 14 janvier 2012**

Hôtel « The WESTIN » - 3 rue de Castiglione - 75001 Paris

Renseignements et inscriptions :  
[www.sympoapodep.fr](http://www.sympoapodep.fr)



### Pourquoi un Centre Cornée ?

Le C.C.K. est un nouvel espace diagnostique et d'évaluations pré thérapeutiques cornéennes. Des ophtalmologistes spécifiquement intéressés par ce périmètre sont regroupés dans une intention thérapeutique.

À l'instar des centres référentiels, la mise à disposition immédiate des structures et moyens poly-disciplinaires des patients viendra faciliter le quotidien des ophtalmologistes.

Le centre accueille les consultants de tous horizons directement ou sur orientation.

La prise en charge thérapeutique et de suivi s'effectue sur place, par les mêmes équipes et avec les équipements les plus modernes.

Un système d'éducation et d'information complètera le dispositif.

### La cornée : mise à jour clinique, technologies et applications

#### Invitation

Groupe C.C.K.

A. Abenhaïm, Ph. Chastang, P. Dighiero, T. Hoang Xuan,  
D.A. Lebuissou, C. Peyre, D. Pietrini, O. Prisant, X. Subirana

Avec

V. Borderie, J.L. Bourges, B. Cochener, D. Monnet,  
T. Hoang Xuan, F. Malecaze, M. Muraine, P.J. Pisella,

Et

J. Colin (coordonnateur du Centre national de référence du kératocône)

**Samedi 19 novembre 2011**

Hôtel Concorde Montparnasse

Salon Pasteur

40 rue du commandant Mouchotte - Paris 14<sup>ème</sup>

#### Pré-programme :

##### 08h30 : Accueil

- Le diagnostic cornéen : P. Dighiero
- L'optique cornéenne : D. Gatinel
- La cicatrisation cornéenne : T. Hoang Xuan
- L'infection post lentilles : J.L. Bourges

##### 11h15 : Brunch renforcé

- Les greffes lamellaires profondes : Ph. Chastang
- Les greffes endothéliales : M. Muraine
- Les femtosecondes thérapeutiques : J.L. Bourges

##### Les états kératocôniques

- problématique de l'identification ? J. Colin
- Comment dépister ? D. Gatinel
- Fonder la photoablation ? D.A. Lebuissou
- Quand adapter ? X. Subirana
- Quand indiquer les anneaux ? O. Prisant
- Les Cross Linking : F. Malecaze
- Les traitements combinés : D. Pietrini
- CXL + Anneaux
- CXL + Topolink laser
- Les lentilles post-opératoires : C. Peyre

- Cornée et multifocalité chirurgicale : B. Cochener
- Corriger l'astigmatisme ? D. Monnet
- Les corrections intra-oculaires : A. Abenhaïm
- La reconstruction en surface oculaire : V. Borderie
- La paix des larmes : P.J. Pisella

##### 13h00 : Fin - café

INSCRIPTION : Uniquement par internet

[CORNEOPLASTIE@GMAIL.COM](mailto:CORNEOPLASTIE@GMAIL.COM)

Renseigner : nom, adresse professionnelle, téléphones, adresse mail, numéro du conseil de l'ordre.  
(Pas d'inscription si incomplet)

Le retour par mail fera office de bulletin d'enregistrement.

#### RENSEIGNEMENTS :

Mlle L. Radoux : CCK, 11 place de Breteuil 75007 - Tél : 01 42 73 90 34

2<sup>ème</sup> 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

---

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

---

Renseignements : 01 44 54 33 54  
[la@jbhsante.fr](mailto:la@jbhsante.fr)

## Lancement de la lentille C2 progression par Precilens

Bientôt disponibles en mensuelles et matériau silicone hydrogel... Inventeur de la **C2**, la première lentille souple progressive au monde, Precilens lancera en janvier 2012 la **C2 mensuelle en matériau silicone hydrogel**. Fruit d'un programme de R&D européen en partenariat avec Jena University, cette nouvelle lentille bénéficiera du **design progressif unique et breveté** qui fait actuellement le succès des lentilles **C2** trimestrielles : Conçu point par point, ce design est le seul à associer des zones de puissances stabilisées pour la VL et la VP à une zone de puissance progressive pour la VI. Ses performances sont la garantie de résultats visuels exceptionnels et d'une très haute satisfaction des porteurs.

*D'après un communiqué de presse des Laboratoires Precilens*

## Un nouveau concept pour le traitement de la sécheresse oculaire évaporative

TearScience présente un nouveau système permettant l'examen du film lacrymal et le traitement du dysfonctionnement des glandes de Meibomius, cause principale de la sécheresse oculaire évaporative. La vie des personnes atteintes de sécheresse oculaire modérée et sévère peut sembler une lutte constante pour tenter d'alléger les symptômes et pour pallier aux problèmes gênants qui affectent le quotidien. Si c'est le cas, le système LipiFlow® pourra sûrement vous intéresser, car cette avancée technologique a été développée pour faire en sorte que la gêne, les inconvenients et les restrictions de la Sécheresse oculaire avec pertes évaporatives appartiennent désormais au passé. Pour plus de renseignement : [www.tearscience.com](http://www.tearscience.com)

*D'après un communiqué de presse de la Société TearScience*

## Acuvue au service des ophtalmologistes



47% de la population amétrope ont besoin d'une correction astigmatique<sup>(1)</sup>.

Pourtant plus de la moitié d'entre eux ignorent qu'ils peuvent être équipés en lentilles toriques<sup>(1)</sup> !

Parce qu'ils représentent une part très importante de votre patientèle et qu'il est aujourd'hui aussi facile d'adapter une lentille torique qu'une lentille sphérique lorsque le système de stabilisation est adapté, venez bénéficier du programme d'appel à distance ACUVUE® dédié à l'adaptation en lentilles souples toriques. Vous pourrez à cette occasion découvrir ou redécouvrir tous les bénéfices de la gamme ACUVUE® qui peut maintenant équiper jusqu'à 95% des porteurs<sup>(2)</sup>.

ACUVUE® OASYS® for ASTIGMATISM et 1 DAY ACUVUE® MOIST® for ASTIGMATISM sont les deux seules lentilles toriques du marché disposant du système de stabilisation ASDTM (Géométrie à Stabilisation Accélérée) permettant une vision optimisée dans toutes les conditions de port. Avec en plus les technologies HYDRACLEAR® PLUS® et LACREONTM, la gamme ACUVUE® torique propose le duo vision & confort gagnant pour vos patients.

*Vous êtes ophtalmologiste, prenez dès maintenant rendez-vous avec votre représentant ou par téléphone au 01 55 00 43 76.*

(1) JJVC data on file 2010

(2) JJVC data on file june 2011

*D'après un communiqué de presse des Laboratoires Johnson & Johnson*

## Protection de la Rétine : un nouveau complément alimentaire Kélior D3

Inspiré des dernières études cliniques et de conseils d'experts en micronutrition et en ophtalmologie KELIOR D3 des Laboratoires Ophthalmic Santé, est un complément alimentaire qui contribue à protéger la rétine de l'oxydation. Il aide à maintenir les apports en micronutriments nécessaires au maintien de l'intégrité des fonctions visuelles.



Sa composition est complète et comprend de la lutéïne et de la zéaxanthine idéalement dosés pour un apport optimal et bien équilibré. Ces caroténoïdes anti-oxydants naturellement présents au niveau de la rétine contribuent à la perception des couleurs et à l'acuité visuelle. Il contient aussi du DHA et des acides gras oméga-3 qui favorisent la transmission de l'information lumineuse et le retour à l'équilibre physiologique lors d'un stress oxydatif tissulaire ainsi que de la vitamine D3, dont les apports sont souvent insuffisants et participe à l'élimination des radicaux libres et joue un rôle physiologique dans la vascularisation de la rétine. Enfin, afin d'optimiser sa formule, KELIOR D3 est enrichi en zinc et en vitamines C, E.

Conseils d'utilisation : 1 à 2 capsules par jour, selon les recommandations du médecin, à avaler avec une boisson froide en fin de repas. C'est un complément alimentaire et il ne peut se substituer à un régime alimentaire équilibré et varié.

*D'après un communiqué de presse des Laboratoires Ophthalmic Santé*