

# RéfleXions

Ophthalmologiques

145

mai  
2011  
Tome 16



## Rétine médicale

Dystrophie pseudo-vitelliforme de l'adulte



## Orbito-palpebral

Préparation de la graisse autologue au vue d'une lipostucture orbitaire



## Strabologie

Syndromes de Stilling-Türk-Duane et paralysies du VI précoces



## Thérapeutique

Citicoline et neuroprotection



5<sup>ème</sup> Congrès Ophtatlantic  
24 et 25 Juin 2011 - La Baule

## Dossier

# Reconstruction de la surface oculaire



Coordination scientifique :  
David Touboul

ISSN : 1274-5243



## Reconstruction de la surface oculaire

J'ai l'honneur et le plaisir de vous présenter ce nouveau dossier de *Réflexions Ophtalmologiques* consacré aux pathologies délabrantes de la surface oculaire et à leurs modalités de reconstruction.

Il faut bien dire que les affections sévères de la surface oculaire sont relativement rares mais potentiellement fortement invalidantes et parfois bilatérales. Leur prise en charge, précoce, adaptée et parfois pluridisciplinaire est un enjeu majeur dans notre profession. Il est certain que nous reconnaissons habituellement mieux ce que l'on déjà vu et il est donc primordial de diffuser des informations claires et illustrées pour orienter judicieusement ces yeux délabrés vers les centres les mieux armés pour combattre ces pathologies.

Lorsque la transparence est compromise, la kératoplastie est une alternative bien maîtrisée. Cependant, les choses se compliquent singulièrement lorsque le limbe est touché car l'épithélium sera défaillant et vascularisé. Ainsi, le premier volet de ce dossier sera développé par le Pr Carole Burillon sur la thématique des perspectives de cultures de cellules souches épithéliales proposées en alternative à la délicate greffe de limbes. L'utilisation de greffes de membranes amniotiques est souvent un bon allié dans la lutte contre l'anarchie de la cicatrisation des atteintes sévères la surface oculaire. C'est pourquoi le Dr David Touboul rappellera ici l'étendue de ces indications. La conjonctive est souvent un problème important pour l'adaptation de verres scléraux ou de restitution d'une cinétique palpébrale correcte. Le Dr François Thoumazet fera la lumière sur les modes chirurgicaux communément utilisés. L'adaptation d'une lentille rigide de grand diamètre est souvent pertinente pour optimiser la vision de patients dont la surface oculaire reste parfois très remaniée. Les règles et les limites de l'adaptation de ces dispositifs seront détaillées par le Dr Florence Jourdan. Enfin, lorsque rien n'est plus possible pour restituer un passage efficace de la lumière, l'alternative de la kératoprothèse reste à envisager. Le Dr Louis Hoffart proposera une revue des perspectives possibles dans ce domaine.

Toute l'équipe de ce dossier vous souhaite une bonne lecture !

## Bulletin d'abonnement

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

► Dédutable de vos frais professionnels

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

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Email : .....

### Règlement :

☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé

☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | |

Cryptogramme : | | | | |

Signature :



## Réflexions Ophtalmologiques

### Créditez votre FMC : Abonnez-vous

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

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

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

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

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

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

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

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

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1274-5243  
Commission paritaire : 0112 T 81079  
Dépôt légal : 2<sup>ème</sup> trim. 2011

## SOMMAIRE

5 Editio : Reconstruction de la surface oculaire — David Touboul

### DOSSIER

#### RECONSTRUCTION DE LA SURFACE OCULAIRE

- 8 Cultures de cellules souches épithéliales : un espoir — Carole Burillon  
12 Greffes de membranes amniotiques : mode d'emploi — David Touboul  
16 Traitement des symblépharons — François Thoumazet  
18 Verres de contact à appui scléral : quand et comment — Florence Jourdan  
22 Kératoprothèses : indications et résultats en 2011 ? — Louis Hoffart

#### RÉTINE MÉDICALE

- 26 Dystrophie pseudo-vitelliforme de l'adulte — Violaine Caillaux, Karim Atmani

#### ORBITO-PALPEBRAL

- 30 Préparation de la graisse autologue  
au vue d'une lipostructure orbitaire — Emilie Mercé, Jean-Paul Adenis

#### CHIRURGIE

- 34 Le Simulateur Ophtalmique Chirurgical Eyesi — Kaan Saracoglu

#### STRABOLOGIE

- 37 Syndromes de Stilling-Türk-Duane  
et paralysies du VI précoces — Emmanuel Bui Quoc

#### THÉRAPEUTIQUE

- 43 Citicoline et neuroprotection — Aude Couturier, Olivier Calveti

#### ACTUALITÉ

- 49 Performances cliniques des lentilles de contact journalières jetables souples,  
au confort amélioré — J. Wolffsohn, O. Hunt, A. Chowdhury

#### SURFACE OCULAIRE

- 52 L'allergie oculaire : mise au point et perspectives en 2011 — M. Touati, S. Doan

#### SYMPOSIUM

- 55 OCT Spectral Domain /Spectralis 2011 — Valérie Le Tien

### 21,35,41,58 AGENDA

### 56,57 RENCONTRES...

### 5 ABONNEMENT

élément joint : 1 jeté B+L

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.

## Cultures de cellules souches épithéliales : un espoir

CAROLE BURILLON

Service d'Ophtalmologie, Hôpital E. Herriot - Lyon

### résumé

La culture de cellules souches limbiques autologues dans les déficits en cellules souches s'est développée il y a plus de 10 ans sous l'impulsion d'équipes japonaise et italienne. Elle a prouvé son efficacité mais la technique de culture n'est pas uniformisée et demande des impératifs de culture et de validation des cellules qui bloquent sa diffusion. Les cellules souches épithéliales proviennent du limbe controlatéral lorsqu'il est sain, mais également de l'épithélium de la muqueuse orale lorsque le déficit en cellules souches limbique est bilatéral. Le feuillet épithélial reconstitué doit contenir des cellules progénitrices et des cellules présentant des marqueurs de l'épithélium cornéen. Nous préconisons la culture de ces cellules sur un polymère thermosensible qui s'affranchit du traitement enzymatique pour transférer le feuillet sur la cornée et qui conserve la membrane basale assurant une meilleure adhésion au stroma sans suture. Ainsi, les cultures *ex vivo* de cellules souches épithéliales autologues permettent de reconstituer la surface cornéenne dans la majorité des cas et d'envisager la réalisation d'allogreffe de cornée dans un second temps avec un risque de rejet réduit.

### mots-clés

Cellules souches épithéliales,  
Limbe,  
Muqueuse orale,  
Feuillet épithélial

La surface oculaire est couverte par un épithélium squameux stratifié et non kératinisé au niveau de la conjonctive, du limbe et de la cornée ; ces épithéliums sont adjacents mais avec des phénotypes distincts<sup>(1, 2)</sup>. Ces couches cellulaires protègent l'œil des agents pathogènes, des invasions par les corps étrangers et de la sécheresse et apportent une qualité optique essentielle. La couche basale de l'épithélium limbique se situe dans la zone transitionnelle entre la cornée et la conjonctive et contient les cellules souches de l'épithélium cornéen<sup>(3, 4)</sup> appelées cellules souches limbiques (CS limbiques). Elles assurent le renouvellement de l'épithélium cornéen en générant des cellules d'amplification transitoires (TA) qui migrent de façon centripète à partir de la couche basale limbique vers la couche basale de la cornée<sup>(5, 6, 7)</sup>.

Les cellules souches limbiques peuvent être partiellement à complètement détruites lors de traumatismes sévères ou de maladies oculaires graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson, le pemphigus oculaire ou les brûlures thermiques ou chimiques. Il s'ensuit un envahissement de la cornée par les tissus conjonctifs adjacents accompagnés d'une vascularisation et de l'opacification de la cornée conduisant à une perte de la vue<sup>(8)</sup>. Ces pathologies représentent les « déficiences en cellules souches limbiques ». Aucune greffe de cornée n'est alors possible en raison d'un rejet rapide.

Les patients souffrant d'un déficit épithélial limbique peuvent être traités par une **transplantation de limbe autologue**<sup>(9, 10)</sup>, mais elle n'est possible que lorsqu'il reste suffisamment de limbe (c'est-à-dire en cas de déficience unilatérale). De plus, le limbe résiduel doit être préservé sur l'œil valide pour ne pas entraîner de déficit secondaire au prélèvement. Or il faut prélever environ 70 à 80° d'arc de cercle de limbe pour être efficace. Il ne faut pas non

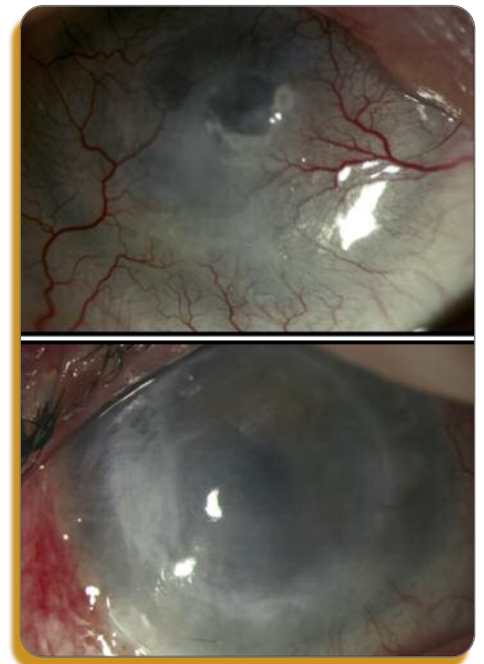
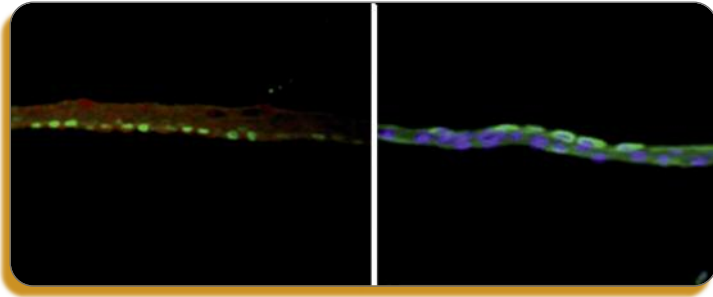


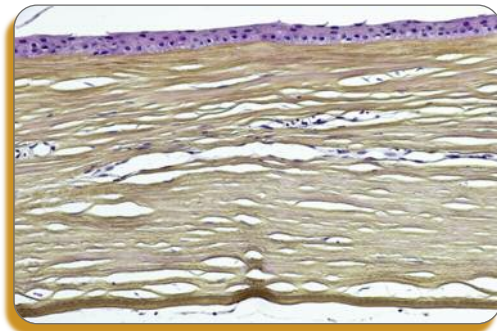
Figure 1 : Pré-op (séquelles de brûlure à la chaux)  
6 mois post-greffe de cellules souches épithéliales orales



**Figure 2 :** K3= cellules épithéliales  
P63= cellules progénitrices  
*Evaluation de la qualité du feuillet épithélial greffé in vitro*



**Figure 3 :** Greffe de cornée 18 mois après la greffe  
de cellules souches épithéliales orales



**Figure 4 :** Histo du bouton cornéen 18 mois après la  
greffe de cellules souches épithéliales orales :  
Epithélium stratifié de bonne qualité

plus perforer l'œil sain, ce qui n'est pas exceptionnel s'il a été lésé par l'affection initiale et que l'on a sous-estimé l'épaisseur limbique avant le prélèvement.

Une autre technique possible est la **greffe de limbe allogénique** provenant de donneurs décédés. Elle peut conduire à un rejet épithélial et nécessite donc la prise d'un traitement immunosuppresseur avec de la ciclosporine orale nuisant à la qualité de vie des patients, sans être entièrement garantie à long terme : le taux de succès retrouvé dans la littérature varie de 20% à 60% à 1 an. De plus, les taux de succès diminuent graduellement avec le temps <sup>(7, 11, 12)</sup>.

Face aux contraintes et aux taux de succès réduit de la greffe de limbe, l'utilisation clinique d'**épithéliums obtenus par la culture ex vivo de cellules souches limbiques autologues** pour améliorer les résultats de la reconstruction de la surface oculaire a été développée récemment.

La culture de cellules épithéliales autologues a été réalisée sur différents supports tels que le collagène, les membranes amniotiques <sup>(13, 14, 15)</sup>, les gels de fibrine <sup>(16)</sup>, et les gels de fibronectine et de fibrine réticulés <sup>(17)</sup>. On observe que les membranes amniotiques sont le support le plus utilisé, et donnent un succès total au mieux de 50%. Un seul essai sur la fibrine a donné 100% de succès, mais il différait des autres par le fait que l'explant était non pas la biopsie native du limbe, mais un épithélium préalablement séparé de son stroma par un traitement à la dispase facilitant la mobilité des CSL. Cependant, quelque soit l'essai, aucun contrôle phénotypique ou de fonctionnalité n'a été effectué pour vérifier la qualité du greffon avant la greffe.

Un nouveau procédé de culture cellulaire a ainsi été développé de façon à parer à ces inconvénients des supports jusque là utilisés : il s'agit de la **culture sur polymère de type UpCell®** qui présente deux avantages :

- L'extraction des cellules épithéliales, permet d'effectuer, avant la greffe, des contrôles de fonctionnalité et des **contrôles phénotypiques indispensables** pour certifier la présence des cellules nécessaires pour remplacer l'épithélium cornéen malade.
- Pour transférer le feuillet, cette technologie permet de s'affranchir du traitement enzymatique et de conserver la membrane basale et par là même d'assurer une meilleure adhésion au stroma sans suture, avec un maintien temporaire par une lentille de contact.

Les services de l'Hôpital Edouard Herriot à Lyon, du Dr Odile Damour (banque de tissus et Cellules) pour la culture et du Pr Carole Burillon (ophtalmologie, département de la cornée) pour la sélection et la chirurgie des patients ont développé cette nouvelle technique qui a été initiée au Japon par Nishida <sup>(18)</sup>. La technique de culture innovante est basée sur l'utilisation d'un polymère thermosensible (technologie UpCell) et permet la transplantation d'un épithélium sans support, ce qui permet de résoudre les problèmes des supports comme la membrane amniotique ou la fibrine (problèmes infectieux, sutures) et d'augmenter les chances de réussite. Les cellules sont cultivées sur un insert de culture à la surface duquel est greffé de manière covalente un polymère poly(N-isopropylacrylamide) (PIPAAm). **Ce polymère intelligent est sensible aux variations de température** : à 37°C, ce polymère est déshydraté ce qui facilite et permet l'adhésion des cellules ; à une température inférieure à 32°C, la surface s'hydrate rapidement et gonfle, entraînant ainsi le détachement du feuillet épithélial intact et **évitant ainsi le recours à des traitements par des enzymes protéolytiques**. Les cellules épithéliales confluentes peuvent alors être récoltées en un feuillet intègre



conservant les jonctions intercellulaires ainsi que les jonctions entre les cellules et la membrane basale néo synthétisée. Le transfert est aisé et ne nécessite pas de support. Grâce à la **membrane basale préservée**, le feuillet transparent adhère rapidement au stroma cornéen et permet une **adhésion rapide** des feuillets transplantés sans suture.

> Ainsi, si les deux yeux sont touchés, l'utilisation de cellules épithéliales provenant de la muqueuse orale du patient (par prélèvement de la muqueuse sous anesthésie locale) va permettre en trois semaines de **reconstituer un feuillet épithélial in vitro** : ce feuillet devra posséder un ratio de cellules produisant des clones larges et réguliers témoignant de la présence des cellules souches et sera constitué de **cellules épithéliales caractérisés par des marqueurs identifiant l'épithélium cornéen (K3/75) la membrane basale (laminine 5), et la présence de cellules progénitrices (p63,  $\beta 1$  intégrine)**. Il s'agit d'un feuillet de cellules cultivées de 12 mm de diamètre, délivrés dans du milieu *Dubelco Modified Eagle Medium*.

Un premier essai clinique en étude prospective, monocentrique et non comparative a débuté en octobre 2007 au CHU de Lyon, à l'Hôpital Edouard Herriot, et les résultats de 26 patients avec un an de recul sont en cours de publication (IOVS) : la reconstruction d'un épithélium cornéen de bonne qualité est obtenue dans 64% des cas avec un bénéfice en terme de symptomatologie perçue dans 100% des cas par le patient. Aucune autre étude de ce type n'a été conduite en Europe jusqu'à ce jour.

> S'il reste suffisamment de limbe sain sur l'œil le moins touché, la culture de cellules limniques contralatérales sur le même support peut être possible. Un PHRC est en cours de

réalisation dans nos services (autorisation en 2008) et devrait aboutir aux mêmes résultats. L'équipe italienne de Rama et Pellegrini vient de publier ses excellents résultats concernant la culture de cellules limniques dans les atteintes cornéennes strictement unilatérales<sup>(19)</sup>.

Le geste chirurgical nécessite la dissection superficielle de l'épithélium pathologique présent à la surface de l'œil. C'est ce geste et non la greffe de l'épithélium qui est en cause lorsqu'il y a des complications telles que l'inflammation facilitée par la présence de néo-vaisseaux et prévenue par un traitement anti-inflammatoire local prophylactique associée à une corticothérapie générale systémique, l'hémorragie sous le film épithélial en relation avec une hémostasie insuffisante durant la dissection car les vaisseaux sanguins sont très présents dans l'épaisseur de la cornée ; dans ce cas, la non-adhérence du film épithélial est possible. La perforation de la cornée est un risque potentiel si l'épaisseur de la cornée du patient est sur-évaluée par le chirurgien ou si la pathologie initiale atteint le stroma en profondeur. Dans ce cas exceptionnel, une greffe de cornée ou de membrane amniotique sera effectuée en urgence.

Au total, les risques encourus par le patient et liés à l'administration de cellules souches épithéliales cultivées à l'aide du process UpCell® sont négligeables au regard des bénéfices escomptés. La reconstruction d'une surface épithéliale de bonne qualité permet d'envisager la réalisation d'une greffe de cornée sans risques de rejet et la réhabilitation de ces patients souvent jeunes dans la société active. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1-Thoft RA, Friend J. Biochemical transformation of regenerating ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977;16:14-20.
- 2-Wei ZG, Wu RL, Lavker RM, et coll. In vitro growth and differentiation of rabbit bulbar, fornix, and palpebral conjunctival epithelia: implications on conjunctival epithelial transdifferentiation and stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34:1814-1828.
- 3-Schermer A, Galvin S, Sun TT. Differentiation-related expression of a major 64K corneal keratin in vivo and in culture suggests limbal location of corneal epithelial stem cells. *J Cell Biol*. 1986;103:49-62.
- 4-Cotsarelis G, Cheng SZ, Dong G, et coll. Existence of slow-cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially stimulated to proliferate: implications on epithelial stem cells. *Cell*. 1989;57:201-209.
- 5-Thoft RA, Friend J, The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983;24:1442-1443.
- 6-Kinoshita S, Friend J, Thoft RA. Sex chromatin of donor corneal epithelium in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;21:434-441.
- 7-Tsubota K, Satake Y, Kaido M, et coll. Treatment of severe ocular surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 1999;340:1697-1703.
- 8-Shapiro MS, Friend J, Thoft RA. Corneal re-epithelialization from the conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;21:135-142.
- 9-Kenyon KR, Tseng SC. Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology*. 1989;96:709-722;722-723.
- 10-Muraine M. [Amniotic-membrane and limbic stem-cell transplantation in the management of ocular burns]. *J Fr Ophthalmol*. 2004;27(10):1179-1190.
- 11-Samson CM, Nduaguba C, Baltatzis Set coll. Limbal stem cell transplantation in chronic inflammatory eye disease. *Ophthalmology*. 2002;109:862-868. Nishida K. Tissue engineering of the cornea. *Cornea*. 2003;22: S28-S34.
- 12-Rao SK, Rajagopal R, Sitalakshmi G, et coll. Limbal allografting from related live donors for corneal surface reconstruction. *Ophthalmology*. 1999;106:822-828.
- 13-Tsai RJ, Li LM, Chen JK. Reconstruction of damaged corneas by transplantation of autologous limbal epithelial cells. *N Engl J Med*. 2000;343:86-93.
- 14-Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, et coll. Cultivated corneal epithelial stem cell transplantation in ocular surface disorders. *Ophthalmology*. 2001;108:1569-1574.
- 15-Shimazaki J, Aiba M, Goto E et coll. Transplantation of human limbal epithelium cultivated on amniotic membrane for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology*. 2002;109:1285-1290.
- 16-Rama P, Bonini S, Lambiasi A, et coll. Autologous fibrin-cultured limbal stem cells permanently restore the corneal surface of patients with total limbal stem cell deficiency. *Transplantation*. 2001;72:1478-1485.
- 17-Han B, Schwab IR, Madsen TK, et coll. A fibrin-based bioengineered ocular surface with human corneal epithelial stem cells. *Cornea*. 2002;21:505-510.
- 18-Nishida K, Yamato M, Hayashida Y, et coll. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *N Engl J Med*. 2004;351:1187-1196.
- 19-Rama P, Matuska S, Paganoni et coll. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med*. 2010;363:147-55.

# Greffes de membranes amniotiques : mode d'emploi

DAVID TOUBOUL - PH, CRNK, CHU de Bordeaux

## résumé

La greffe de MA permet d'apporter des facteurs trophiques de la cicatrisation et possède une fonction tectonique intéressante pour la gestion des agressions aiguës ou chroniques de la surface oculaire. Les modalités de sa mise en place sont guidées par la causalité de la lésion. Le mode greffe mono ou multicouches vise à l'intégration définitive de la MA dans l'architecture cornéenne, le mode patch utilise plutôt la MA comme réservoir de facteurs trophiques. De nombreux adjuvants sont utiles pour encadrer le succès de son utilisation. Les indications opératoires sont nombreuses, essentiellement représentées par les brûlures, les décompensations bulleuses et les ulcères cornéens. L'utilisation comme substrat pour l'expansion de cellules souches semble être aussi une application judicieuse pour l'avenir.

## mots-clés

Greffe,  
Membrane amniotique,  
Cornée,  
Limbe,  
Cicatrisation,  
Ulcère,  
Surface

## Introduction

Les greffes de membranes amniotiques (MA) sont devenues populaires en France depuis une bonne décennie. Leur place dans l'arsenal thérapeutique est à présent relativement bien codifiée. Ce bref article vise un rappel sur les modalités chirurgicales et les principales indications de cette technique.

## Définition histologique

Le fœtus flotte dans un sac amniotique raccordé au placenta. Il est composé d'un épithélium pavimenteux mono-stratifié simple sous-tendu par une membrane basale riche en réticuline et un tissu conjonctif dense adhérent au stroma chorial qui se clivera au moment de la délivrance.

## Propriétés biologiques

Le greffon de MA est une structure avasculaire et n'est donc pas rejetée par le système immunitaire. Sa conservation à - 80° C entraîne une destruction majeure de ses cellules épithéliales, seule la membrane basale garde ses propriétés biomécaniques. Différents médiateurs trophiques et facteurs de croissance sont retrouvés dans son chorion qui agit en pratique comme un réservoir qui délivrerait progressivement ses principes actifs. L'application de la membrane basale sur une surface oculaire désépithélialisée donne un support sain pour la croissance d'éventuelles cellules souches. Ce support assure une migration cellulaire épithéliale dirigée et devient le promoteur de la synthèse d'un tissu conjonctif de soutien néoformé. Le plus souvent, le tissu greffé disparaît en quelques semaines et s'intègre finalement dans le processus de cicatrisation. La MA possède aussi une résistance élastique intéressante pour le comblement des ulcérations.

## Méthode de préparation et d'application (Figure 1)

Le prélèvement est encadré par une législation calquée sur celle des greffes de cornées. Le don de placenta est possible après consentement éclairé, acceptation des contraintes de sécurité et de traçabilité, au décours d'un accouchement programmé par césarienne. Les membranes sont clivées du placenta, décontaminées et découpées en 20 à 30 carrés de 4 cm de côté appliqués, face stromale contre un support de nitrocellulose. Ils seront cryo-conservés à - 80°C pendant la période de quarantaine et avant validation. Les sérologies demandées sont : HIV, Ag p24, HTLV 1-2, HCV, HBV, Syphilis. Plusieurs contrôles bactériologiques, fongiques et histologiques rythment la préparation du greffon avant congélation. Le jour de la greffe, la membrane se décongèle en 30 minutes à température ambiante. La membrane est détachée de son film de nitrocellulose et est le plus souvent ajustée à la surface oculaire face épithéliale (lisse) vers le haut, face stromale (collante) contre l'œil.

Le débridement épithélial au delà de l'aire de la greffe est important si l'on souhaite favoriser la croissance du néo épithélium des berges saines de la cornée par dessus le greffon de MA visant une fonction de pseudo Bowman pour la cicatrisation.

La suture est réalisée au nylon 10/0 par des points séparés. Certains opérateurs utilisent une colle biologique uniquement ou en association. La dissociation des deux produits de polymérisation est souhaitable afin d'obtenir un collage régulier. Ainsi, la MA posée à l'envers et réclinée en dehors de la zone à couvrir, reçoit une goutte de produit puis est basculée par une de ces extrémités sur le tissu à recouvrir qui a préalablement reçu la goutte du produit complémentaire. La réaction chimique de réticulation est obtenue en quelques secondes, les plis sont lissés à l'aide d'une spatule mousse.

La chirurgie des greffes de MA est le plus souvent peu douloureuse et peut être réalisée sous anesthésie topique si l'œil n'est pas trop inflammatoire. Les risques sont minimes en dehors d'un contexte infectieux sous-jacent.

Il existe trois modes d'application sur la cornée (Figure 2)

- **La patch ou « overlay »** : recouvrement de la zone à traiter à l'image d'une lentille pansement.
- **La greffe ou « inlay »** : mise en continuité de la membrane avec l'épithélium sain environnant par ablation mécanique de la surface déficiente.
- **Le comblement** : mise en place de plusieurs couches de membrane superposées au lieu d'une perte de substance stromale, greffe par dessus.

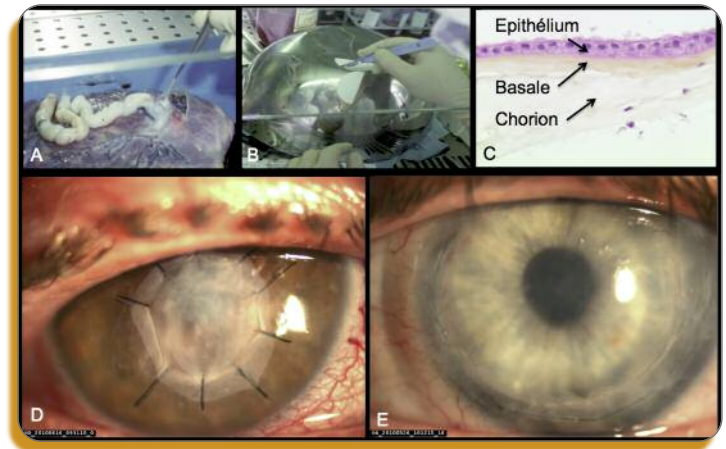


Figure 1 : A-B /Conditionnement de la MA à partir du placenta. C/Histologie de la MA. D/MA posée en mode comblement multicouches-greffe pour ulcère trophique central. E/MA posée en mode patch avec une seule suture périphérique en surjet pour kératoconjonctivite sèche sévère post kératoplastie transfixiante.

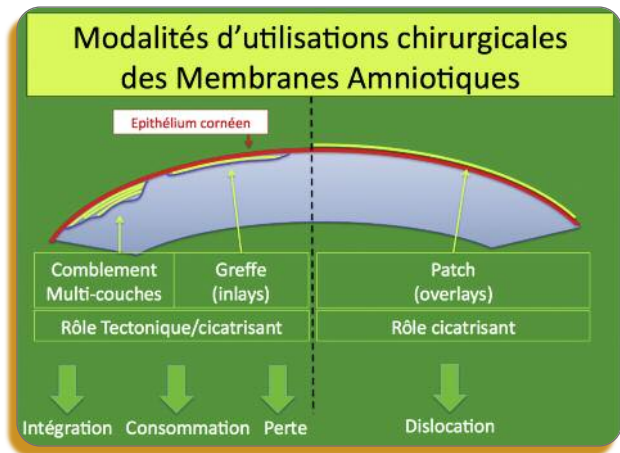


Figure 2 : Modalités d'utilisations chirurgicales des MA pour la cornée.

Les MA ont aussi été proposées pour le traitement des pathologies de la conjonctive comme les symblépharons, la prévention de la récidence des ptérygions.

Le traitement postopératoire comporte une antibio-prophylaxie pendant 1 mois. Une lentille de contact souple est le plus souvent positionnée en fin d'intervention pour plaquer et protéger le tissu pendant quelques jours. Les points sont enlevés entre le 15<sup>ème</sup> et 30<sup>ème</sup> jours postopératoire. La technique est réversible et reproductible plusieurs fois. De très rares cas de réactions immuno-allergiques ont été décrites au cours d'une deuxième greffe.

Les greffes de MA sont souvent associées à des mesures adjuvantes : collyres anti inflammatoires, lubrifiants, bouchons méatiques, ciclosporine, sérum sanguin autologue, lentille de contact pansement, greffes limbiques, greffe de muqueuse buccale, lambeau conjonctival, colle biologique, colle cyanoacrylate, PTK.



Une autre utilisation, plus récemment développée, utilise la MA comme support à la croissance d'expansions cellulaires *in vitro* destinées à traiter les déficit en cellules souches limniques. (Cf. article du Pr C. Burillon).

#### L'évolution dans le temps de la greffe de MA se fera selon 3 modalités :

- **Intégration** : La MA reste en place, un voile opalescent est visible sous l'épithélium cicatrisé. C'est le cas pour les yeux peu inflammatoires et le mode multicouches. Le patient doit être informé du caractère opaque de la membrane et de la baisse de vision qu'il va ressentir.
  - **Perte ou Dislocation** : Disparition brutale de la MA. Des lambeaux restent souvent visibles sur les points d'attaches. C'est le cas lors d'un défaut de fixation ou d'un arrachement lors d'un frottement mécanique.
  - **Consommation** : disparition progressive et totale de la MA. Le plus souvent dans les conditions inflammatoires.
- (Tableau 1)

INDICATIONS	Précisions
Phase aiguë et/ou tardive des brûlures cornéennes chimiques ou thermiques	Limitation de la gravité de la brûlure si posée précocement, accélérant la cicatrisation épithéliale. Aide à la cicatrisation dirigée ultérieurement
Ectodermoses bulleuses oculaires	Utilisé à la phase aiguë des syndromes de Lyell sévères
Comblement d'ulcères cornéens trophiques	Le mode multicouches permet d'envisager une cicatrisation et éviter une kératoplasie « à chaud » en cas de processus inflammatoire important.
Obstruction des perforations cornéennes pontiformes	La technique du comblement par « Swiss roll » a été décrite récemment pour les perforations < 2 mm de diamètre
Kératopathies endothéliales bulleuses douloureuses	Si l'indication de DSEAK ou KT n'est pas posée ou en phase préliminaire à une KP, la MA permet un bon contrôle de la douleur si elle est intégrée
Kératoconjonctivite sèche filamenteuse très sévères	L'apport de facteurs trophiques et la protection mécanique de l'épithélium peut permettre de passer un cap difficile (patch)
Adjuvant de la kératoplastie associée à une greffe de limbe	La MA permet un meilleur support de croissance des cellules limniques greffées pour retrouver une transparence épithéliale
Traitement des Ptérygions récidivants	En cas de récurrences, la MA, disposée aux berges de l'excision, permet de faire barrage à la prolifération cicatricielle
Réfection de culs de sac conjonctivaux, cure de symblépharons	La MA permet une cicatrisation dirigée sans avoir recours à l'autogreffe de conjonctive ou la greffe de muqueuse buccale
Cure de conjonctivochalasis et Kératoconjonctivite limnique supérieure	La résection de la conjonctive supéro-limnique est compensée avantageusement par la MA
Insuffisances cellulaires limniques	Si le déficit limnique est modéré, une greffe de MA limnique peut améliorer le recouvrement de l'épithélium à partir des zones adjacentes saines
Perforation de bulle de filtration	La MA permet de consolider les bulles de filtrations perforées en positionnant la membrane sous la bulle, en regard de la sclère
Exérèse tumeurs limniques (carcinomes épidermoïdes cornéens, papillomes, Naevus)	En association éventuelle avec la cyrothérapie et la mitomycine en collyre.

Tableau 1 : Précisions sur les principales indications de l'utilisation des MA en ophtalmologie.

## Les contre-indications

Elles sont rares, on peut citer, les ulcères trop profonds et trop larges, les infections actives. Les résultats sont souvent surprenants si l'indication est bien posée et la technique opératoire bien effectuée. Par exemple, poser la MA en mode patch pour combler un ulcère trophique est souvent infructueux car l'épithélium cornéen ne peut pas prendre la MA comme support pour cicatriser. Cette approche serait en revanche bénéfique pour les kérato-conjonctivites sèches sévères pour lesquelles le respect de l'épithélium est essentiel. (Figure 1)

## Conclusion

La greffe de MA est un outil de reconstruction de la surface oculaire très utile. Son usage doit être raisonné en fonction des objectifs d'un plan de cicatrisation dirigé établi au cas par cas en fonction de la nature de la lésion à traiter. Il s'accorde souvent avec de nombreuses mesures associées dont le choix permet d'optimiser les bienfaits de ce don tissulaire. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Chan E, Shah AN, Obrart DP. "Swiss Roll" Amniotic Membrane Technique for the Management of Corneal Perforations. *Cornea*. 2011 Mar 23.
2. Nubile M, Dua HS, Lanzini M, Ciancaglini M, Caliendo R, Said DG, Pocobelli A, Mastropasqua R, Carpineto P. In Vivo Analysis of Stromal Integration of Multilayer Amniotic Membrane Transplantation in Corneal Ulcers. *Am J Ophthalmol*. 2011 Feb 8.
3. Dekaris I, Mravich I, Barisi A, Draca N, Pauk M. Amniotic membrane transplantation in the treatment of persistent epithelial defect on the corneal graft. *Coll Antropol*. 2010 Apr;34 Suppl 2:15-9.
4. Asoklis RS, Damijonaityte A, Butkiene L, Makselis A, Petroska D, Pajaujis M, Juodkaite G. Ocular surface reconstruction using amniotic membrane following excision of conjunctival and limbal tumors. *Eur J Ophthalmol*. 2010 Dec 22.
5. Fu Y, Gregory DG, Sippel KC, Bouchard CS, Tseng SC. The ophthalmologist's role in the management of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ocul Surf*. 2010 Oct;8(4):193-203.
6. Tandon R, Gupta N, Kalaivani M, Sharma N, Titiyal JS, Vajpayee RB. Amniotic membrane transplantation as an adjunct to medical therapy in acute ocular burns. *Br J Ophthalmol*. 2011 Feb;95(2):199-204.
7. Mannan R, Pruthi A, Rampal U. Combined phototherapeutic keratectomy and amniotic membrane grafts for symptomatic bullous keratopathy. *Cornea*. 2010 Oct;29(10):1207-8.
8. Fish R, Davidson RS. Management of ocular thermal and chemical injuries, including amniotic membrane therapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010 Jul;21(4):317-21.
9. Okada H, Tawara A, Kubota T, Nagumo H. Amniotic Membrane Transplantation for Repair of Leaking Glaucoma Filtering Blebs with Scleral Perforation. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010 Mar 9:1-4.
10. Shay E, Khadem JJ, Tseng SC. Efficacy and limitation of sutureless amniotic membrane transplantation for acute toxic epidermal necrolysis. *Cornea*. 2010 Mar;29(3):359-61.

# Traitement des symblépharons

FRANÇOIS THOUMAZET

Service ophtalmologie, CHU Pellegrin / Clinique Tourny, Bordeaux.

## Introduction

Les symblépharons sont des brides qui se forment entre la conjonctive bulbaire et palpébrale. Ils sont liés à une altération de la cicatrisation conjonctivale ou peuvent faire suite à une altération de la jonction membrane basale/épithélium, un remaniement cicatriciel du tissu sous épithélial, ou une altération de composants spécifiques du tissu conjonctival. Nous citerons les différents modes d'apparition et nous nous intéresserons aux modalités de prise en charge.

## Clinique

Il s'agit d'une affection particulièrement grave pouvant aller jusqu'à la symphyse de la conjonctive tarsale et bulbaire (ankyloblépharon). **La classification de Tauber et Foster<sup>(1)</sup>** est la meilleure classification clinique des symblépharons :

- > **Stade 1** : la conjonctive est érythémateuse avec des adhérences et des synéchies.
- > **Stade 2** : des brides diminuent la profondeur des culs de sac conjonctivaux.
- > **Stade 3** : apparition des symblépharons proprement dit.
- > **Stade 4** : accollement des paupières et impossibilité d'ouverture des yeux (ankyloblépharon). (*Figures 1 et 2*).

## Etiologies

### > Traumatiques :

Les brûlures thermiques ou chimiques par bases (figure 3) ou acides peuvent générer de graves adhérences rétractiles dans les culs de sac conjonctivaux.

### > Infectieuses :

Conjonctivites staphylococciques, à fausses membranes, diphtérie, herpès, zona et surtout le trachome et l'adénovirus sont des pourvoyeurs de symblépharons avec une localisation plutôt dans le cul de sac conjonctival inférieur.

### > Iatrogène :

Des injections episclérales chronique et divers traitements topiques au long cours peuvent être responsables de « pseudo-pemphigoïdes ».

### > Immunologiques :

• **Dermatoses et maladies auto-immunes sous épithéliale et intra épithéliales** : elles sont liées à l'apparition d'auto-anticorps dont les cibles antigéniques concernent les épitopes de nombreuses molécules de complexe de jonction. La pemphigoïde cicatricielle est la cause la plus fréquente.

• **Maladies systémiques et atteinte de la conjonctive bulbaire** : maladies rhumatismales, vascularites et maladies de système.

## mots-clés

Symblépharons,  
Maladie auto-immune,  
Autogreffe muqueuse,  
Immunosuppression



Figures 1 et 2 : Ankyloblépharon lors d'une pemphigoïde bulleuse.



Figure 3 : Symblépharon supérieur majeur œil droit, post brûlure par base. « Empreinte » de l'œil sur la paupière.



Figure 4 : résultat après de multiples greffes de membranes amniotiques et une greffe de muqueuse buccale et chirurgie du ptosis séquellaire.

- **Autres** : La maladie du Greffon Versus Hôte, Maladies du tissu lymphoïde associées aux muqueuses (Lymphome de MALT), LOGIC syndrome congénital.

## Traitement

### Medical

Il est simple lors de la pathologie iatrogène par arrêt du traitement incriminé.

Lors de traumatismes et brûlures, le lavage des culs de sac, les collyres (antibiotiques, cortisoniques, diméticone) et les larmes artificielles ainsi que le recours à des conformateurs peuvent améliorer et prévenir la gravité des symblépharons cicatriciels.

Lors de la pemphigoïde cicatricielle les alternatives thérapeutiques sont les immunosuppresseurs (cyclophosphamide, méthotrexate, azathioprine), la corticothérapie générale, presque abandonnée, on lui préférera la corticothérapie locale au début, la ciclosporine topique ou générale.

### Chirurgical

L'objectif de cette prise en charge est de rétablir la profondeur des culs de sac conjonctivaux afin d'améliorer la mobilité oculaire et la fonction visuelle par une meilleure réhabilitation de la surface oculaire.

- **Prise en charge du trichiasis** afin de limiter l'inflammation conjonctivale et l'incidence des complications cornéennes.
- **Occlusion des points lacrymaux** par des bouchons méatiques ou cautérisation pour des tests de Schirmer inférieur à 2 mm.
- **Traitement des entropions** en repositionnant la lamelle antérieure.
- **Chirurgie des ulcérations et perforations cornéennes** : La Colle cyanoacrylate pour de ulcères de moins de 1mm, ou des greffes de membrane amniotique (inlay), des patches (overlay) ou des greffes en multicouches (filling) selon l'indication, sont décrites pour la gestion des ulcères cornéens.

- **Autogreffe de muqueuse conjonctivale** : selon l'étiologie et la gravité, soit le lambeau de rotation pédiculé de conjonctive d'un fornix à l'autre, soit une plastie en Z conjonctivale pour de symblépharons externes, soit un lambeau de glissement vers le bas et laisser une sclère à nue sur 3 ou 4 mm de haut. Enfin on peut réaliser sur de plus larges adhérences une autogreffe de muqueuse conjonctivale prélevée dans le cul-de-sac controlatéral.

- **Greffe de muqueuse buccale (Figure 4)** permet un prélèvement de surface plus importante. Le prélèvement est généralement effectué au dessus du sillon labial ou en pleine joue sur la muqueuse jugale.

- **Greffe autologue de muqueuse nasale** <sup>(2)</sup> a été décrit avec succès pour des brûlures chimiques, physiques et un Steven Johnson.

- **Greffe de muqueuse préputiale** <sup>(3)</sup> en dernier recours après échec de greffes de membranes amniotique et muqueuses buccales répétées. ■

Conflits d'intérêts : aucun

### Que retenir

La prévention du symblépharons passe par une prise en charge précoce et multidisciplinaire. L'autogreffe de muqueuse conjonctivale ou buccale reste performante. L'affection est particulièrement grave au cours de la pemphigoïde cicatricielle où les patients sont menacés de cécité en l'absence de traitement.

## RÉFÉRENCES

1. Tauber J. Ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology*. 2008 Sep;115(9):1639-40; author reply 1640-1. No abstract available. PMID: 18762085 [PubMed - indexed for MEDLINE]
2. Chun YS, Park IK, Kim JC. Technique for autologous nasal mucosa transplantation in severe ocular surface disease. *Eur J Ophthalmol*. 2011 Feb 9. pii: 803E2681-8966-4EA6-9B4E-1A505D7C8E70.
3. Lee JH, Sa HS, Woo K, Kim YD. Prepuce Mucosal Graft for Forniceal and Conjunctival Sac Reconstruction in Surgically Intractable Symblepharon. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2010 Oct 20.

# Verres de contact à appui scléral : quand et comment

FLORENCE JOURDAN

Praticien attaché des Hôpitaux de Marseille

## résumé

Les verres à appui scléral sans contact cornéen existent depuis fort longtemps (Fick-1888), et, aujourd'hui, ils sont devenus particulièrement performants grâce à l'utilisation des matériaux à très haut Dk (perméabilité à l'oxygène).

Ils sont une solution souvent inespérée pour certains patients fortement handicapés par des délabrements de la surface cornéenne et chez qui tout a été tenté sans bénéfice suffisant.

Ils permettent, de part leur géométrie, de protéger les cornées malades des agressions extérieures et de replacer les épithéliums abîmés dans un milieu liquidien bienfaisant. Leur bénéfice est à la fois antalgique, optique et thérapeutique.

## mots-clés

Réservoir liquidien,  
Très haut Dk,  
Protection mécanique,  
Pouvoir antalgique

## Introduction

Dans les pathologies responsables de destruction de la surface oculaire, il arrive qu'aucun traitement ne permette de soulager la douleur, la photophobie, ni de restaurer l'intégrité de l'épithélium cornéen. L'adaptation d'un verre à appui scléral sans contact cornéen et perméable à l'oxygène offre alors des possibilités de récupération remarquables.

## Cas clinique

Mme P- 43 ans-: Paralysie faciale droite post-radique (Sarcome d'Ewing) avec lagophtalmie et atteinte sévère de la surface oculaire droite.

Elle se plaint depuis 10 ans de brûlures, photophobie, gêne visuelle, très handicapantes et sans traitement efficace.

AV : 4/10 P10

LAF : Remaniement de l'épithélium avec kératite dense, néo-vaisseaux superficiels et profonds, épaissement de la conjonctive bulbaire inférieure.

(Figures 1 et 2)

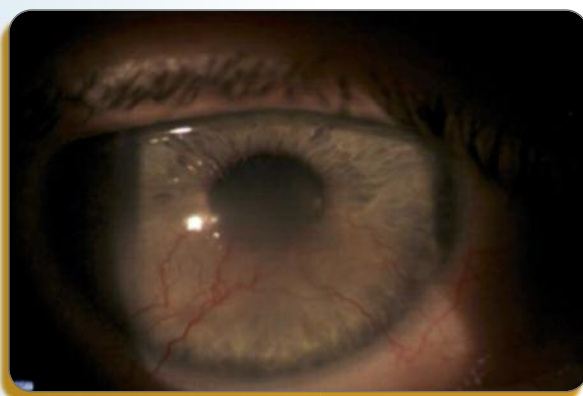


Figure 1 : Paralysie faciale

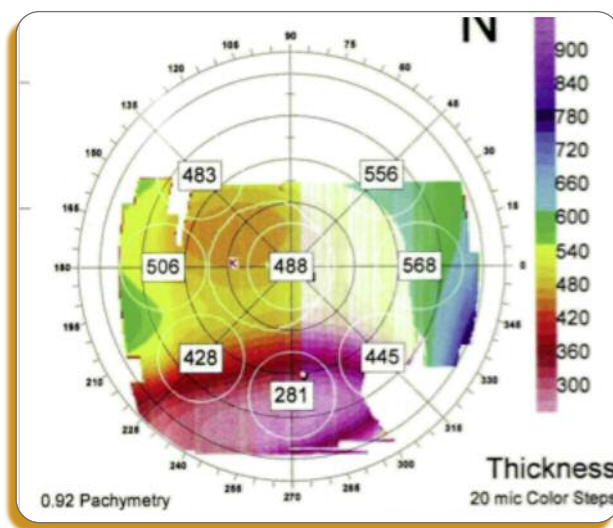


Figure 2 : Orbscan montrant la destruction cornéenne





### Adaptation en lentille SPOT

OD : M2 XO2 + 3 CxY + 1.75

AV : 9/10 P 1.5

LAF : guérison de la kératite

Disparition des douleurs , des insomnies(port permanent),  
diminution des traitements adjuvants.

Amélioration sensible de la qualité de vie personnelle et professionnelle.

## Matériels et méthode



### Caractéristiques des SPOT

La SPOT est une grande lentille rigide en fluoro-silico-acrylate qui lui confère une très grande perméabilité à l'oxygène (Dk entre 100 et 140 db).

Elle est fabriquée par tournage nanométrique sur chaîne numérisée avec une excellente reproductibilité.

Elle existe en 3 diamètres (16,17,18 mm) pour s'adapter aux différentes ouvertures palpébrales, et en 10 profondeurs (1 à 10) par pas de 200 microns, compatibles avec des protrusions cornéennes diverses. (Figure 3)

Sa géométrie est composée de 3 parties : une zone périphérique à appui scléral, une zone de transition limbique et une zone optique qui passe en pont au-dessus de la cornée , sans la toucher. (Figure 4)



### Intérêts des SPOT

Ces caractéristiques lui confèrent les qualités suivantes :

- Constitution d'un réservoir liquidien pré-cornéen permettant à l'épithélium cornéen d'être à nouveau humidifié en permanence et favorisant la cicatrisation (Figure 5)
- Barrière mécanique protégeant la cornée et limitant l'évaporation des larmes
- Correction des aberrations optiques induites par les lésions cornéennes

Cette lentille est remarquable par son action antalgique, cicatrisante et optique . De plus elle est très stable et son confort de port est équivalent à celui d'une lentille souple.



### Indications des SPOT

Ces lentilles apportent un bénéfice physique et optique dans les pathologies de surface : (Figure 6)

- > Destructures inflammatoires ou non inflammatoires de la surface oculaire (Lyell, Stevens-Johnson, G.V.H. , Brûlures...)
- > Sécheresse oculaire(Goujerot-Sjögren...)



Figure 3 : Les 3 tailles

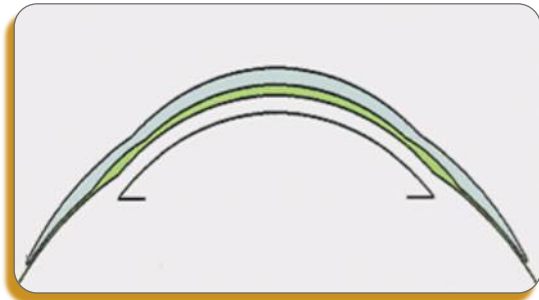


Figure 4 : Les 3 zones (photo Dr Delcampe)

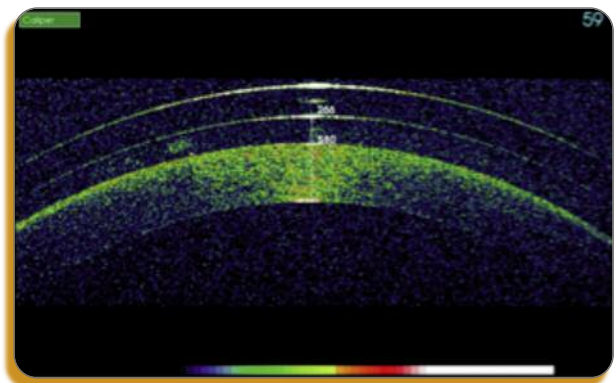


Figure 5 : Le réservoir liquidien pré-cornéen(photo Dr Touvron)

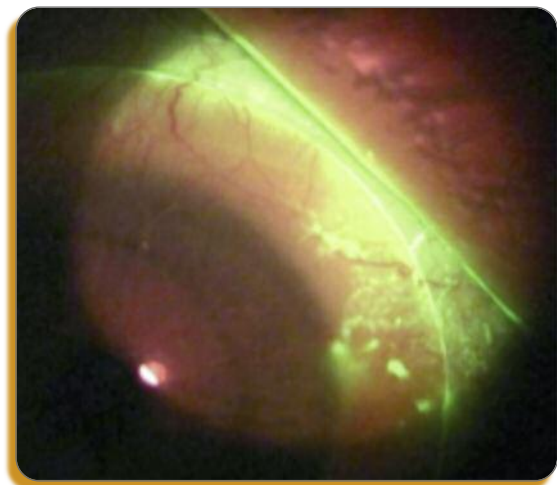


Figure 6 : G.V.H.

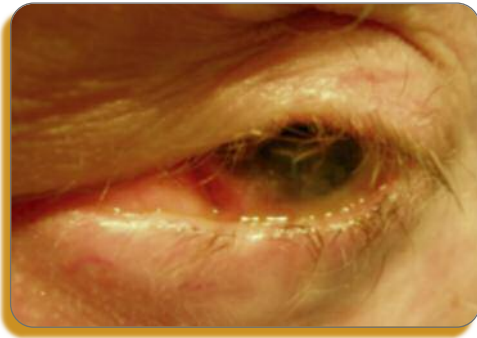


Figure 7 : Dysmorphie cranio-faciale

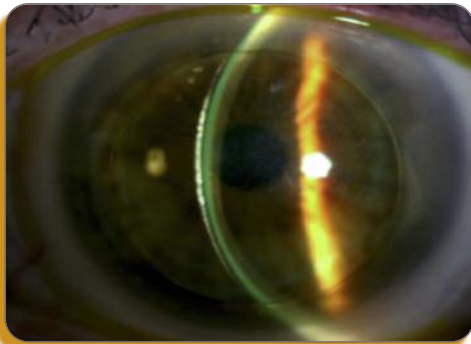


Figure 8 : Distance lentille-cornée (photo Dr Touvron)

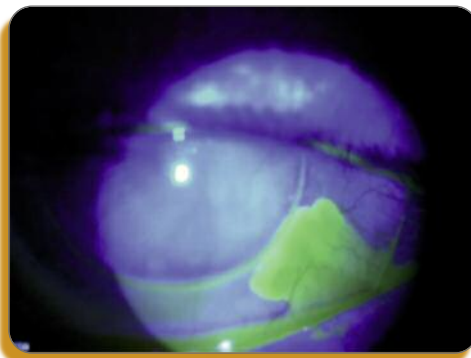


Figure 9

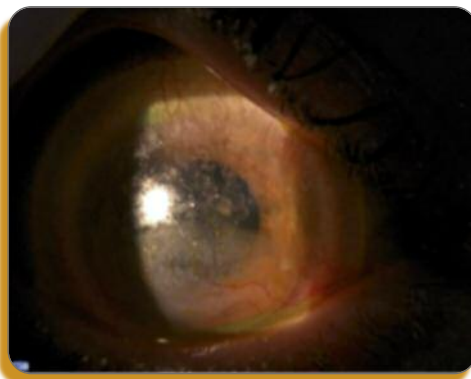


Figure 10

- > Troubles trophiques de la surface oculaire
  - > Anomalies congénitales des paupières
- (Figure 7)

▶▶▶▶

#### Adaptation des SPOT

La 1<sup>ère</sup> lentille est choisie en fonction de la taille de l'ouverture palpébrale et l'aspect de la protrusion cornéenne

L'examen à la LAF vérifie la distance entre la face postérieure de la lentille et la face antérieure de la cornée. Elle doit être équivalente à 200 microns. (Figure 8)

L'instillation de la fluorescéine permet de valider la bonne circulation des larmes. (Figure 9)

L'adaptation doit gérer :

- les différentes formes d'appui scléral,
  - l'éventuelle formation de bulle (à proscrire),
  - le ventousage ,
  - l'hydrophobie et l'encrassement de la surface de la lentille
- (Figure 10)

▶▶▶▶

#### Résultats

Les patients équipés avec ces lentilles SPOT décrivent : une diminution de la douleur et de la photophobie , un allègement du traitement local (ciclosporine , serum autologue...),une diminution du nombre d'instillation de larmes artificielles par jour, une augmentation de l'acuité visuelle .

▶▶▶▶

#### Discussion

Ces effets aboutissent à une amélioration considérable du confort de vie tant sur le plan physique que sur le plan psychique et émotionnel, même s'il ne s'agit que d'un traitement palliatif.

L'étude de la bibliographie rejoint ces conclusions :

- > **France** : Équipes de Rouen et de Paris Bichat 2009 : 39 patients Stevens-Johnson et Lyell

*B Tougeron-Brousseau, A Delcampe, J Gueudry, L Vera, S Doan, T Hoang Xuan, M Muraine « Vision-related function after scleral lens fitting in ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. » Am J Ophthalmol. 2009*



Figure 11 : G.V.H.

> **Etats-Unis, équipe de Boston (Rosenthal) 2000, 2003, 2007 (33 GVH)**

*DS Jacobs, P Rosenthal. « Boston scleral lens prosthetic device for treatment of severe dry eye in chronic graft-versus-host disease. » Cornea 2007*

#### Les limites sont de 4 ordres :

- > L'adaptation nécessite une courbe d'apprentissage pour le contactologue et un soutien logistique adapté
- > La manipulation par le patient est parfois laborieuse au début et peut nécessiter l'implication de l'entourage
- > Nécessité de rincer la lentille pour éliminer l'accumulation de débris muqueux et épithéliaux
- > L'état dépressif de certains patients peut entraîner l'échec de l'adaptation

## Conclusion

Les SPOT, lentille rigides de haut Dk, à appui scléral, sans contact cornéen, fournissent un réservoir liquidien et une protection mécanique salvateurs pour les épithéliums malmenés.

Elles ont de larges indications dans les pathologies de surfaces chez des patients très motivés au départ et très satisfaits à l'arrivée par les résultats « magiques » de ces lentilles.

Cette technique ancienne connaît un regain d'intérêt grâce à l'utilisation des matériaux actuels très perméables à l'oxygène. ■

Conflits d'intérêts : aucun

#### Recommandations de la HAS (J.O. du 25.01.2011):

##### Destruction de la surface cornéenne :

- Syndrome de Lyell, Stevens-Johnson
- Séquelles de brûlures oculaires
- Dégénérescence de Terrien (ectasie marginale de la cornée)
- Conjonctivite chronique avec destruction épithéliale cornéenne
- Kératopathie bulleuse.

*En cas d'échec des traitements conventionnels (lubrifiants, ciclosporine).*

Encart 1

#### 3 fabricants dans le monde

- Perry Rosenthal aux Etats-Unis,
- Ken Pullum en Grande-Bretagne,
- Frédéric Baëchel (L.A.O) en France

Encart 2

#### La question du port permanent

- Port diurne = la règle
- Dans certaines indications le port nocturne est nécessaire pour le succès thérapeutique (anomalies palpébrales, paralysies...)
- 2 risques : => Œdème cornéen  
=> Infection

Encart 3

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

CONGRÈS JRO 2012

Les 12<sup>èmes</sup> Journées de  
**JRO** Réflexions  
Ophtalmologiques

**JEUDI 15, VENDREDI 16 ET SAMEDI 17 MARS 2012**

Paris, Cité des Sciences et de l'Industrie

Coordination scientifique : Christophe Baudouin (Paris) et Pierre-Yves Santiago (Nantes)

# Kératoprothèses : indications et résultats en 2011 ?

LOUIS HOFFART

Service d'Ophtalmologie, Hôpital de la Timone, Marseille

## résumé

L'indication de la mise en place d'une kératoprothèse est le dernier recours pour les patients atteints de cécité cornéenne. Les pathologies cornéennes sévères ne pouvant bénéficier ou ne relevant plus d'une allogreffe de cornée constituent les indications de ces techniques chirurgicales. Les évolutions des générations successives de kératoprothèses permettent d'obtenir des résultats acceptables en termes de résultats fonctionnels et de rétention de la prothèse mais la kératoprothèse idéale est encore en devenir. Les kératoprothèses diffèrent selon les matériaux, la forme et le type de fixation. L'acte chirurgical est complexe, réalisé en un ou plusieurs temps. Le bénéfice pour le patient est parfois spectaculaire, les complications postopératoires ne sont pas exceptionnelles.

## mots-clés

Kératoprothèse,  
Grefe de cornée,  
Cécité cornéenne.

Les cécités cornéennes constituent une des principales étiologies de déficience visuelle (2.5 % des causes mondiales soit 8 millions de cas) après la cataracte, le glaucome et la dégénérescence maculaire liée à l'âge. L'épidémiologie de la cécité cornéenne est complexe car elle concerne un nombre important de pathologies oculaires infectieuses et inflammatoires à l'origine d'une perte de transparence cornéenne. En Afrique, une atteinte cornéenne liée au trachome est à l'origine de 90 % des cas de cécités. Les traumatismes oculaires sont également responsables de 1.5 à 2.0 millions de nouveaux cas de cécité cornéenne chaque année dans le monde. Dans les pays industrialisés, les échecs de greffe de cornée et les brûlures oculaires sont les principales étiologies de cécité cornéenne.

L'allogreffe de cornée a bénéficié des progrès de la microchirurgie moderne et des traitements immunosuppresseurs. Cependant, le pronostic à moyen et long terme est toujours conditionné à la survenue d'un rejet immunologique ou aux altérations inéluctables de la fonction endothéliale du greffon conduisant le patient à nouveau vers la cécité. Une alternative thérapeutique pour ces patients, ne pouvant plus relever des procédures de greffe humaine conventionnelles, est alors envisageable par l'utilisation d'une cornée artificielle ou kératoprothèse. Remplacer une cornée opaque par une lentille de verre fut évoqué il y a plus de 200 ans par un Français, Guillaume Pellier de Quengsy<sup>[1]</sup>. La meilleure connaissance des biomatériaux a relancé l'intérêt pour ces dispositifs au XX<sup>ème</sup> siècle et des solutions peuvent être proposées à ces patients. Ces substituts peuvent être synthétiques (Boston Kpro, Alphacor), combiner une optique synthétique et un support biologique (ostéo-odonto-kératoprothèse) ou être intégralement biologiques par synthèse tissulaire (collagène recombinant).

## Les dispositifs disponibles

### ■ La Boston Keratoprosthesis (Boston Kpro)

Le développement de la Boston keratoprosthesis (Dohlman-Doane) a débuté dans les années 60 mais elle ne reçut l'agrément FDA qu'en 1992. Il s'agit d'une kératoprothèse intégralement synthétique et constituée de Poly-Méthyl Méthacrylate (PMMA). Deux modèles sont disponibles : le type I consiste en une optique de PMMA « en bouton » insérée au centre d'un greffon cornéen et maintenue par une contreplaque en titane. Le type II présente le même mode d'insertion mais le cylindre optique présente une longueur axiale accrue permettant de traverser la paupière supérieure et est indiquée dans les cas de syndromes secs majeurs (**Figure 1**). De nombreuses publications ont rapporté les résultats obtenus avec ce dispositif et



plus de 3500 prothèses ont été implantées à ce jour<sup>[2]</sup>. Le taux de rétention de la prothèse est de l'ordre de 95 % à 8.5 mois et de 90 % à 24 mois<sup>[3]</sup>. L'acuité visuelle postopératoire à 1 an est de 1/10<sup>ème</sup> ou mieux chez 56 % des patients et de 5/10<sup>ème</sup> ou mieux dans 27 % des cas. Les complications sont similaires à celles associées aux kératoplasties dont principalement les membranes rétroprothétiques et l'apparition d'un glaucome secondaire. Le succès d'une telle intervention est assuré par une sélection stricte des patients en excluant les atteintes de la surface oculaire par syndrome de Stevens-Johnson ou les cas de pemphigoïde oculaire cicatricielle.

### ■ L'Ostéo-Odonto-Kératoprothèse (OOKP)

Cette technique a été décrite en 1963 par Strampelli<sup>[4]</sup>. Elle utilise la propre canine et l'os alvéolaire du patient afin de supporter un cylindre optique en PMMA (Figure 2). La procédure chirurgicale est effectuée en 2 ou 3 phases successives séparées de 4 à 6 mois : La première phase consiste à extraire une canine et son os alvéolaire afin d'y insérer le cylindre optique après fraisage. Le dispositif obtenu est alors placé dans une poche musculaire en regard de l'os malaire en dessous de l'œil controlatéral. Une greffe de muqueuse buccale est réalisée sur l'œil devant être implanté.

La 2<sup>ème</sup> phase consiste en la fixation du complexe dent, os alvéolaire et cylindre optique en dessous de la greffe de muqueuse buccale après kératectomie, iridectomie totale, extraction intracapsulaire du cristallin et vitrectomie antérieure. L'intérêt de ce type de prothèse est d'offrir une jupe biologique vascularisée (dent et os alvéolaire) qui s'intègre aux tissus receveurs permettant ainsi une survie prolongée et un taux d'extrusion faible de la prothèse. Les résultats obtenus avec l'OOKP présentent le suivi clinique le plus long dans le domaine des kératoprothèses. En 2005, Falcinelli<sup>[5]</sup> rapporta sa cohorte de 181 patients avec un suivi médian de 12 ans (de 1 à 25 ans). La probabilité de rétention était de 85 % à 18 ans. Le taux de complications postopératoires sévères est faible avec 6 % de cas d'extrusion. L'acuité visuelle postopératoire se situe entre 4 et 8/10<sup>ème</sup>. L'OOKP est la technique de référence en présence d'un syndrome sec sévère.

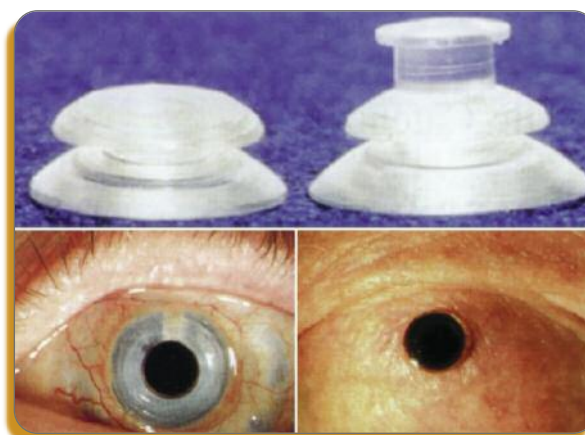


Figure 1 : Kératoprothèse de type Boston Kpro (Dohlman-Doane). (à gauche) Modèle de type 1 et (à droite) modèle de type 2, transpalpébral, indiqué dans les syndromes secs majeurs. D'après [2].

### ■ L'Alphacor

Il s'agit d'une kératoprothèse biocolonisable constituée d'un polymère biocompatible, le poly(2-Hydroxyéthyl Méthacrylate) ou pHEMA, dont les propriétés de transparence varient en fonction de son degré d'hydratation, ce qui permet de mouler l'optique centrale et la jupe poreuse périphérique en une pièce unique sans jonction mécanique. Cette prothèse présente un diamètre de 7 mm pour une épaisseur de 600 µm.

Deux modèles sont disponibles : le type P pour patient phaque ou pseudo-phaque et le type A de puissance dioptrique supérieure pour patient aphaque et ne nécessitant donc pas d'implantation intra-oculaire complexe complémentaire.

La technique chirurgicale comporte généralement 2 phases : une première phase d'implantation de la prothèse au sein d'une poche stromale antérieure de 300 µm de profondeur, en regard d'une trépanation de 3.5 mm de diamètre du stroma postérieur centrée sur la pupille. Après un intervalle de 3 à 6 mois, une trépanation de 3 mm du capot cornéen antérieur est réalisée en regard de la trépanation postérieure exposant ainsi l'optique (Figure 3). Les résultats rapportés dans la littérature comportent plus de 400 implantations avec un recul jusqu'à plus de 7 ans chez certains patients<sup>[6]</sup>. Nous avons l'expérience de cette



Figure 2 : Kératoprothèse de type Ostéo-odonto-kératoprothèse (OOKP). Aspect postopératoire. (photographie personnelle)

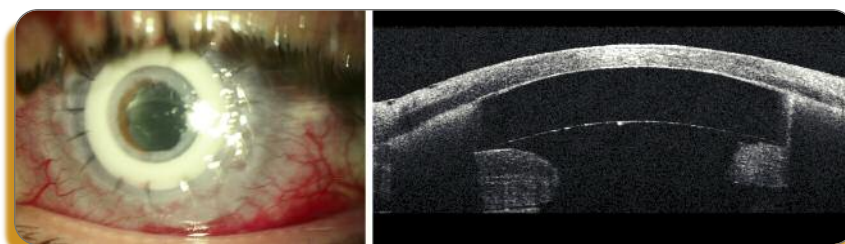


Figure 3 : Kératoprothèse de type Alphacor. Phase 1 (à gauche) : Alphacor insérée dans une poche stromale ; Phase 2 (à droite) : trépanation du capot cornéen superficiel exposant l'optique de la kératoprothèse. (à gauche) Aspect post-opératoire 1 mois après implantation.. (à droite) Coupe OCT montrant la kératoprothèse implantée au sein d'une poche stromale. (iconographie personnelle).

kératoprothèse au CHU de Marseille depuis 2009 et nous avons réalisé à ce jour 14 implantations. La meilleure indication de cette kératoprothèse concerne les patients présentant des rejets de greffe à répétition avec une surface oculaire préservée et non inflammatoire. Les complications postopératoires sont essentiellement liées à la survenue d'une nécrose stromale de la cornée réceptrice (54 % des cas) et l'apparition d'une membrane rétroprothétique (15 %). Le taux de rétention de la prothèse à 1 an est de 76.9 % dans notre série ce qui est à comparer aux 63 % de survie à 1 an à partir d'une 2ème allogreffe de cornée<sup>[7]</sup>.

## De nouveaux concepts

De nombreux groupes de recherche, motivés par la nécessité de trouver des substituts efficaces aux greffons cornéens humains, évaluent de nouvelles approches avec l'objectif de développer la cornée artificielle idéale. Bien que les progrès apportés au « design » ou aux matériaux utilisés pour la réalisation des kératoprothèses aient permis de minimiser les complications qui leur sont associées, l'implantation de ces dispositifs nécessite une ouverture de la chambre antérieure et les risques d'invasion épithéliale, de fuite d'humeur aqueuse compliquée d'endophtalmie et d'extrusion restent relativement élevés. C'est avec l'objectif d'éviter ces complications qu'a été conçue la cornée artificielle supra-descémétique (Keralia, Laboratoire Corneal). Cette prothèse, développée depuis le début des années 90<sup>[8]</sup>, directement implantée sur la membrane de Descemet après dissection lamellaire antérieure profonde a été évaluée au cours d'une étude européenne de phase I. Bien qu'elle présentait chez l'animal une excellente biocompatibilité, chez l'homme les résultats furent décevants. Des modifications de cet implant devraient être apportées afin de permettre d'obtenir des résultats plus favorables. Des travaux sont également poursuivis sur les biomatériaux, une équipe de l'université de Stanford développe un nouvel hydrogel, dénommé Duoptyx, avec des résultats encourageants<sup>[9]</sup>. Une autre voie de recherche concerne le développement de cornées artificielles intégralement biologiques et synthétisées

à partir de collagène humain recombinant. Les résultats chez l'animal montrent une bonne intégration tissulaire, avec une recolonisation par les kératocytes et une régénération des nerfs cornéens. Ces substituts, en cours d'évaluation chez l'homme, semblent intéressants avec toutefois des résultats encore inférieurs aux greffons d'origine humaine<sup>[10]</sup>.

## Conclusion

Au cours des dernières décennies, des avancées importantes dans le domaine des kératoprothèses ont été réalisées grâce à la meilleure connaissance des biomatériaux et l'amélioration des techniques chirurgicales. Cependant, il persiste de nombreuses interrogations concernant les mécanismes biologiques d'intégration, de nécrose ou de résorption tissulaire associée à l'implantation d'un implant cornéen.

De nombreux dispositifs ont été proposés mais peu restent disponibles pour les applications cliniques. L'OOKP en présence d'un syndrome sec sévère ou la Boston Kpro et l'Alphacor en présence d'une surface oculaire préservée sont les principaux dispositifs disponibles et s'adressent donc à des indications bien distinctes.

Des substituts cornéens développés par génie tissulaire seront certainement disponibles dans un futur proche afin de palier au déficit mondial de greffons cornéens, mais dans cette attente il y persistera encore de nombreux patients ne pouvant relever d'une allogreffe et qui nécessiteront une implantation de kératoprothèse. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## Que retenir

- Les kératoprothèses sont indiquées en cas de cécité cornéenne bilatérale.
- Il ne doit pas co-exister d'autre atteinte potentiellement cécitante : décollement de rétine, maculopathie, glaucome...
- En cas de syndrome sec, l'OOKP reste la meilleure indication

## RÉFÉRENCES

1. Pellier de Quengsy G. Précis ou cours d'opérations sur la chirurgie des yeux. D. Mequignon, Editor. 1789. p. 91.
2. Goma A, Comyn O, Liu C. Keratoprosthesis in clinical practice - a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010 Mar;38(2):211-24.
3. Aldave AJ, Kamal KM, Vo RC et coll. The Boston type I keratoprosthesis: improving outcomes and expanding indications. *Ophthalmology* 2009;116:640-651.
4. Strampelli B, Valvo A, Tusa E. Osteo-odonto-keratoprosthesis in a case treated for ankyloblepharon and total simblepharon. *Ann Ottolmol Clin Ocul* 1965;91(6):462-79.
5. Falcinelli G, Falsini B, Taloni M et coll. Modified osteo-odonto-keratoprosthesis for treatment of corneal blindness: long-term anatomical and functional outcomes in 181 cases. *Arch Ophthalmol* 2005 Oct;123(10):1319-29.
6. Hicks CR, Crawford GJ, Dart JK et coll. AlphaCor: Clinical outcomes. *Cornea*. 2006 Oct;25(9):1034-42.
7. Bersudsky V, Blum-Hareuveni T, Rehany U et coll. The profile of repeated corneal transplantation. *Ophthalmology* 2001 Mar;108(3):461-9.
8. Espana E.M., Acosta AC, Stoiber J et coll. Long-term follow-up of a supradescemetic keratoprosthesis in rabbits: an immunofluorescence study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011 Feb;249(2):253-60.
9. Bakri A, Farooqui N, Myung D et coll. Biocompatibility of a hydrogel corneal inlay in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:E-Abstract 3592.
10. Fagerholm P, Lagali NS, Merrett K et coll. A biosynthetic alternative to human donor tissue for inducing corneal regeneration: 24-month follow-up of a phase I clinical study. *Sci Transl Med*. 2(46):46ra61.

# Dystrophie pseudo-vitelliforme de l'adulte

VIOLAINE CAILLAUX, KARIM ATMANI

Service d'Ophthalmologie du Professeur Eric Souied - Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil

La dystrophie fovéo-maculaire de l'adulte, ou « pseudo-Best », ou dystrophie pseudovitelliforme, ou encore maladie de Gass, est une pathologie maculaire relativement rare, décrite par Gass en 1974. Elle est découverte le plus souvent fortuitement, chez l'adulte entre 35 et 55 ans, ou parfois devant un syndrome maculaire (baisse d'acuité visuelle, métamorphopsies, scotome relatif). Elle est caractérisée par un dépôt de matériel sous-rétinien rétro-fovéolaire, le plus souvent bilatéral, et dont l'évolution se fait lentement vers l'atrophie centro-maculaire. Il s'agit d'une entité distincte de la maculopathie vitelliforme de l'enfant.

## Cas clinique

Un homme de 75 ans, se présente en consultation pour une baisse d'acuité visuelle bilatérale, prédominante à droite, d'installation progressive sur plusieurs années. Il n'a ni scotome, ni métamorphopsies. L'acuité visuelle est de 20/80 P6 à droite et 20/40 P3 à gauche. L'examen biomicroscopique des segments antérieurs est normal. L'examen du fond d'œil met en évidence une lésion fovéolaire bilatérale, de petite taille (1/3 diamètre papillaire), légèrement surélevée, jaunâtre avec des taches grises en son sein (*Figures 1.1 et 2.1*).

Sur les clichés monochromatiques, la lésion est bien visible en lumière verte et apparaît atténuée en lumière bleue. En outre, le cliché en lumière bleue révèle la présence de pseudo-drusen réticulés dans la région maculaire et en nasal de la papille. (*Figures 1.2 et 1.3*)

Sur les clichés en autofluorescence, la lésion est hyperautofluorescente, aux bords bien limités (*Figures 1.4 et 2.2*).

En angiographie à la fluorescéine, la lésion initialement hypofluorescente se colore progressivement avec une hyperfluorescence débutant en périphérie, sans diffusion de colorant (*Figure 1.5*). En angiographie au vert d'indocyanine, la lésion est constamment hypofluorescente, à bords nets (*Figure 1.6*).

L'OCT Spectral-Domain retrouve, à droite comme à gauche, une lésion rétro-fovéolaire, hyper-réfléctive, en dôme, située au-dessus du plan de l'épithélium pigmentaire et soulevant la rétine neurosensorielle, mais sans altérer les couches rétinienne sous-jacentes. Il n'existe pas de signe exsudatif (*Figure 1.7*).

Le diagnostic de dystrophie vitelliforme de l'adulte sans complication néovasculaire est posé.

## Discussion

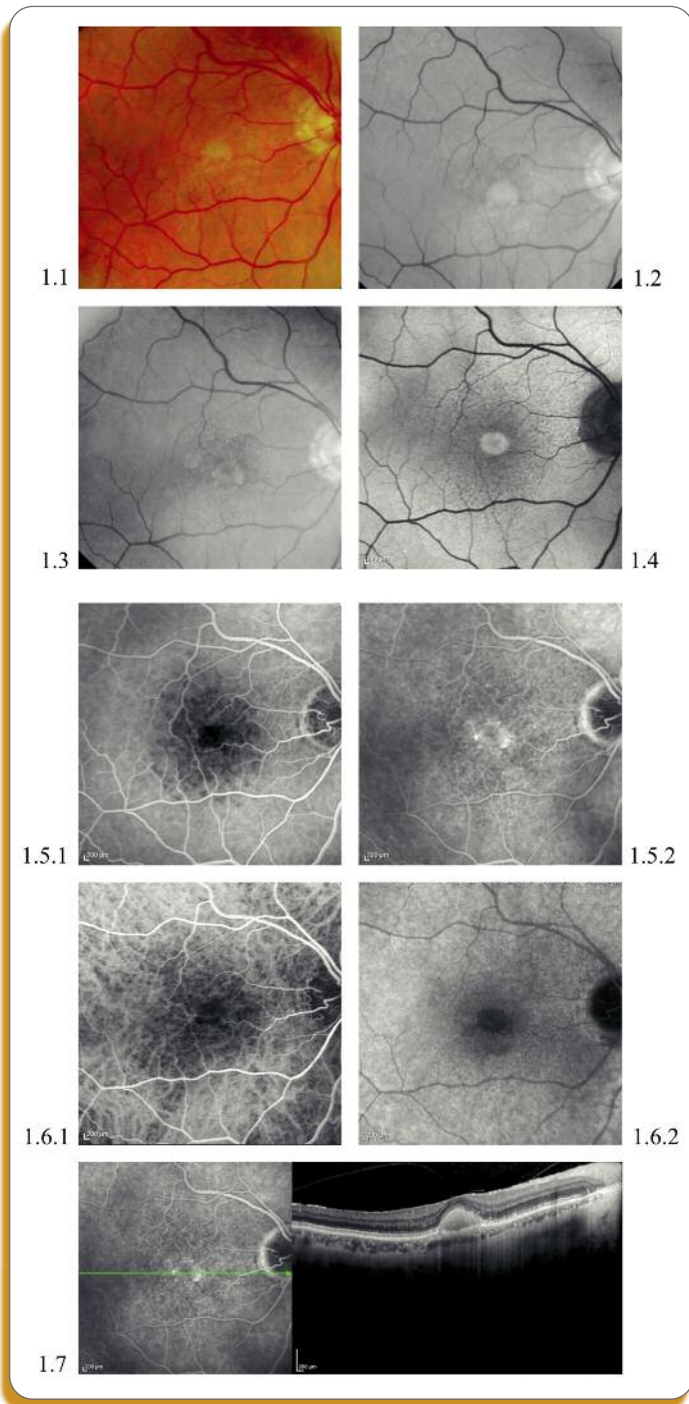
La dystrophie fovéo-maculaire vitelliforme de l'adulte est caractérisée par

une accumulation anormale, rétro-fovéolaire, de dépôts de lipofuscine (matériel), qui confère à la lésion son caractère hyperautofluorescent. L'imagerie actuelle (OCT Spectral Domain notamment) permet de localiser avec précision le matériel entre l'épithélium pigmentaire de la rétine et la rétine neurosensorielle.

L'hérédité de cette affection reste discutée. Alors que certains auteurs suggèrent une transmission autosomique dominante, d'autres soulignent que nombreux sont les cas sporadiques sans existence évidente d'un schéma de transmission héréditaire.

Les éléments clés du diagnostic reposent sur les caractéristiques iconographiques du matériel vitelliforme : atténuation du matériel sur les clichés en lumière bleue, hyperautofluorescence du matériel, coloration progressive de la lésion en angiographie à la fluorescéine, hypofluorescence constante en angiographie au vert d'indocyanine. L'association à des drusen miliaires ou à des pseudo-drusen réticulés est fréquente.

L'affection est habituellement de bon pronostic. L'évolution est lente et se fait vers la dispersion (fragmentation) du matériel vitelliforme, puis vers l'atrophie centro-maculaire.



**Figure 1 :** Œil droit. L'acuité visuelle est de 20/80 P6.

- 1.1- Cliché couleur : la lésion est fovéolaire, jaunâtre, de petite taille.
- 1.2- Cliché anérythro : la lésion est bien délimitée
- 1.3- Cliché bleu : le matériel de surcharge apparaît atténué. A noter la présence de drusen pseudo-réticulés dans l'aire maculaire.
- 1.4- Cliché en autofluorescence : le matériel vitelliforme est hyperautofluorescent.
- 1.5- Angiographie à la fluorescéine : Temps veineux (1.5.1) : hypofluorescence initiale du matériel par effet masque. Temps tardif (1.5.2) : hyperfluorescence progressive débutant par les bords de la lésion.
- 1.6- Angiographie au vert d'indocyanine : Temps moyen (1.6.1) et temps tardif (1.6.2) : la lésion est hypofluorescente sur toute la séquence angiographique.
- 1.7- Tomographie en cohérence optique (coupe horizontale passant sur la fovéola) : masse hyper-réfléctive en dôme, rétro-fovolaire, localisée entre l'épithélium pigmentaire et la rétine neurosensorielle. La dépression fovéale est complètement effacée.



**Figure 2 :** Œil gauche. L'acuité visuelle est de 20/40 P3.

L'aspect de la lésion est similaire à celui de l'œil droit, sur le cliché couleur (2.1) et sur le cliché en autofluorescence (2.2).

L'acuité visuelle au moment du diagnostic est souvent bien préservée (entre 6/10 et 8/10), puis elle se dégrade de façon lente et progressive, en fonction du stade évolutif, mais reste souvent compatible avec la lecture pendant de nombreuses années. Des complications à type de néovascularisation choroïdienne sont possibles. Elles doivent être redoutées devant toute aggravation des métamorphopsies ou de scotome central brutal. À l'examen du fond d'œil des hémorragies rétiniennes ou un décollement séreux rétinien pourront être observés. Les angiographies à la fluorescéine et au vert d'indocyanine aideront au diagnostic mais les néovaisseaux choroïdiens peuvent être difficiles à différencier du matériel lui-même.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement pour cette pathologie. **La chirurgie** (translocation maculaire avec rétinotomie sur 360° et exérèse du matériel) est inefficace [7 et 8]. **La photothérapie dynamique** peut entraîner la disparition du matériel et une restitution du profil fovéolaire en OCT [9], mais n'a pas montré de bénéfice visuel à long terme [9, 10 et 11]. **L'injection intravitréenne de bevacizumab** a été associée, dans deux cas [13 et 14], à une amélioration morphologique de la rétine (diminution du dépôt de matériel, résorption du liquide sous-rétinien en OCT), mais sans amélioration fonctionnelle.



La dystrophie vitelliforme de l'adulte doit être distinguée de la dystrophie vitelliforme de Best (ou maladie de Best), dont elle se différencie par de multiples caractéristiques : début tardif, mode de transmission incertain, symptômes modérés, électro-oculogramme normal ou subnormal.

La maladie de Best, décrite en 1905, apparaît chez l'enfant, entre 5 et 10 ans. Elle est découverte à l'occasion d'une baisse d'acuité visuelle, fortuitement ou dans le cadre d'une enquête familiale. Sa transmission se fait sur le mode autosomique dominant (gène VMD2).

L'atteinte est bilatérale, caractérisée au stade initial par la présence d'un disque vitelliforme au niveau de la macula (aspect « d'œuf sur le plat »).

L'électro-oculogramme (EOG) est altéré avec un rapport d'Arden inférieur à 145 %. L'EOG permet le diagnostic préclinique puisqu'il peut être anormal avant même l'apparition des lésions rétinienne.

Il n'existe aucun traitement pour la maladie de Best.

## Conclusion

La dystrophie vitelliforme de l'adulte doit être évoquée devant la présence d'une lésion foveo-maculaire jaunâtre, souvent bilatérale, autofluorescente, correspondant à un dépôt de matériel sous-rétinien. L'acuité visuelle est souvent peu altérée lors du diagnostic. Il n'existe pas de traitement pour cette affection, qui évolue progressivement vers l'atrophie centro-maculaire. Plus rarement, une baisse d'acuité visuelle brutale peut être en rapport avec le développement de néovaisseaux choroïdiens. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Parodi MB, Iacono P, Pedio M, Pece A, Isola V, Fachin A, Pinto M, Ravalico G. Autofluorescence in adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Retina*. 2008 Jun;28(6):801-7.
2. Puche N, Querques G, Benhamou N, Tick S, Mimoun G, Martinelli D, Soubrane G, Souied EH. High-resolution spectral domain optical coherence tomography features in adult onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 2010 Jun 24.
3. Querques G, Bux AV, Prato R, Iaculli C, Souied EH, Delle Noci N. Correlation of visual function impairment and optical coherence tomography findings in patients with adult-onset foveomacular vitelliform macular dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2008 Jul;146(1):135-142. Epub 2008 Apr 24.
4. Benhamou N, Messas-Kaplan A, Cohen Y, Gaudric A, Souied EH, Soubrane G, Avni I. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy with OCT 3. *Am J Ophthalmol*. 2004 Aug;138(2):294-6.
5. Sanfilippo P, Troutbeck R, Vandeleur K, Lenton L. Optical coherence tomography of adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004 Feb;32(1):114-8.
6. Battaglia Parodi M, Iustulin D, Russo D, Ravalico G. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy and indocyanine green videoangiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996 Mar;34(3):208-11.
7. Eckardt C, Eckardt U, Groos S, Luciano L, Reale E. Macular translocation in a patient with adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy with light- and electron-microscopic observations on the surgically removed subfoveal tissue. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004 Jun;42(6):456-67. Epub 2004 May 11.
8. Zrenner E. Macular translocation in adult-onset vitelliform macular dystrophy: a therapy to be recommended? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004 Jun;42(6):453-5. Epub 2004 May 11.
9. Menchini U, Giacomelli G, Cappelli S, Giansanti F, Romani A, Virgili G. Photodynamic therapy in adult-onset vitelliform macular dystrophy misdiagnosed as choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol*. 2002 Dec;120(12):1761-3.
10. Ergun E, Costa D, Slakter J, Yannuzzi LA, Stur M. Photodynamic therapy and vitelliform lesions. *Retina*. 2004 Jun;24(3):399-406.
11. Abengoechea-Hernández S, Elizalde-Montagut J, Fideliz de la Paz-Dalisay M. Photodynamic therapy in adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007 Feb;82(2):117-20.
12. Battaglia Parodi M, Da Pozzo S, Ravalico G. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with pattern dystrophy. *Retina*. 2003 Apr;23(2):171-6.
13. Montero JA, Ruiz-Moreno JM, De La Vega C. Intravitreal bevacizumab for adult-onset vitelliform dystrophy: a case report. *Eur J Ophthalmol*. 2007 Nov-Dec;17(6):983-6.
14. Lee JY, Lim J, Chung H, Kim JG, Yoon YH. Spectral domain optical coherence tomography in a patient with adult-onset vitelliform dystrophy treated with intravitreal bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009 May-Jun;40(3):319-21.

# Préparation de la graisse autologue au vue d'une lipostructure orbitaire

EMILIE MERCÉ, JEAN-PAUL ADENIS

Service d'Ophtalmologie CHU Dupuytren - Limoges

## Introduction

La correction de l'enophtalmie reste encore et toujours à ce jour un réel challenge pour l'ensemble des chirurgiens s'intéressant à l'orbite. Malgré les avancées en matière de biomatériaux, les implants solides tels que les implants d'HA-TCP (hydroxyapatite tricalcium phosphate) risquent de perturber la motilité oculaire, de compromettre la fonction neuro-vasculaire particulièrement celle du nerf optique. Dans le cas d'un matériel non autologue s'ajoute un risque supplémentaire, à savoir celui d'une éventuelle réaction de rejet. C'est pourquoi, la lipostructure ou « micro-fat grafting » a récemment connue un nouvel essor plaçant le tissu graisseux comme le matériel autologue de choix pour la restauration des volumes de la face. Cette technique est surtout utilisée en chirurgie plastique afin de redonner du volume en injectant la graisse en sous cutané. En ophtalmologie, elle est décrite dans le traitement des creux palpébraux et du *Post Enucleation Socket Syndrome* (PESS) ou syndrome de l'œil éviscéré ou énucléé avec dans ce cas, injection de graisse autologue en intra-orbitaire. Chirurgie reconstructrice souvent primaire, elle peut également intervenir secondairement en complément d'une première prise en charge chirurgicale ayant conduit à un résultat insuffisant. Dans notre

expérience, elle donne de bons résultats en complément de greffe d'implants d'HA-TCP et plus particulièrement de greffes dermo-graisseuses. Elle s'avère également utile en cas d'expulsion d'implant d'hydroxy-apatite ou de biocéramique évitant ainsi un nouveau rejet.

## Principes de la lipostructure ou technique de Coleman

La première description de greffe de tissu adipeux autologue date de 1893 (NEURER) et de 1910 d'un point de vue ophtalmologique pur (LAUBIER). Toutefois, du fait d'une résorption graisseuse trop importante, l'utilisation de ce tissu comme produit de comblement fut longtemps abandonnée au profit des greffes dermo-graisseuses qui furent utilisées jusqu'à l'arrivée en 1986 de la technique de Coleman qui permet de relancer la greffe d'adipocytes selon le principe du transfert d'adipocytes **purifiés**.

Cette dernière est basée sur la manipulation **atraumatique** du tissu adipeux au cours des différentes étapes dans le but d'une atrophie ultérieure minimum : prélèvement, purification par centrifugation dans la technique de Coleman telle qu'elle fut décrite par lui même et

transfert. Elle sera plus tard nommée lipostructure et publiée en 1994.<sup>(1)</sup>

Il existe deux théories concernant la recolonisation d'une cavité par les adipocytes : la théorie des adipocytes survivants et la théorie du remplacement cellulaire par l'hôte. Evoquée pour la première fois en 1950 par Peers et ensuite prônée par Coleman et d'autres, la théorie des adipocytes survivants est actuellement reconnue par la majorité des auteurs.

## Les deux étapes chirurgicales de la préparation de graisse en vue d'un lipostructure : prélèvement et purification

Seules les deux premières étapes de la technique de Coleman seront détaillées ici puisque correspondant à la phase de préparation de la graisse autologue. La troisième et dernière étape de la technique, soit le transfert au niveau du site receveur (l'orbite ici) ne sera pas décrite dans cet article. Rappelons toutefois que le terme de transfert est préféré à celui d'injection car il s'agit d'une technique de dépôts bien codifiée et différente de celle d'une injection au sens strict du terme.

## ■ Le prélèvement

Il s'agit d'une lipoaspiration à l'aide de canules d'aspiration à **bords mous** atraumatiques (longueur 15cm, diamètre 3mm) montées sur des seringues vissées de 10ml. Après la réalisation de microincisions, celle-ci est effectuée soit en graisse abdominale, soit au niveau de la fesse soit au niveau de la face externe de la cuisse via de multiples tunnels de prélèvement. A noter toutefois que lorsqu'une lipostructure à visée esthétique doit être réalisée en paupière inférieure de façon complémentaire, la graisse nécessaire à cette dernière doit être prélevée séparément au niveau de la face interne du genou.

Pour la plupart des auteurs, une injection de **xylocaïne 1% non adrénalinée diluée dans 250 ml de sérum physiologique** injectée en éventail au niveau des sites de prélèvement faciliterait le geste chirurgical le rendant moins traumatisant.

Dans tous les cas, la réalisation d'un **vide limité** lors du prélèvement pour prélever sous faible pression s'avère être également un gage de sécurité. Pour cela, il est nécessaire de prélever en ayant pris soin de laisser 0,5 à 1 ml d'air comme amortisseur et ce pour une moindre résorption ultérieure toujours selon le même principe « **être le moins traumatique possible pour les cellules graisseuses** espérant ainsi un **taux de survie ultérieur le plus fort possible pour un résultat esthétique sur le long terme le meilleur possible** ».

Enfin, les microincisions seront suturées avec des points séparés de soie 6.0 par exemple.

## ■ La purification

Elle peut être soit réalisée par centrifugation soit par sédimentation ce qui correspond en fait à un lavage au sérum salé (BSS). Actuellement, la question « centrifugation versus lavage au BSS » de la graisse prélevée pour un meilleur

résultat post-opératoire et une moindre résorption graisseuse, n'est pas complètement résolue, voici cependant ce qu'il est possible d'en dire à ce jour.

▶▶▶▶

## La centrifugation

Initialement, Coleman préconisait une centrifugation des adipocytes à une vitesse de 3000 tours / min pendant 3 minutes, les seringues de 10 ml étant placées dans un rack stérile après avoir été obturées. (Figure 1)

Après centrifugation, trois phases sont obtenues : en supérieur,

- a) : le surnageant avec présence de triglycérides, au milieu
- b) : la phase dans laquelle se trouvent les adipocytes à conserver et en inférieur
- c) : la phase contenant les produits sanguins, les débris hématiques et le reste du liquide d'infiltration.

Après élimination des phases (a) et (c), les adipocytes « purifiés » sont transférés dans des seringues de 1ml. On estime après la centrifugation à ces paramètres, une réduction du volume graisseux de 30% environ. (Figure 2)

**Pour les défenseurs de la centrifugation, son principal avantage est de concentrer les adipocytes mais aussi les « adipose-derived stem cells » (ADSC).** Les ADSC sont les cellules souches présentes dans le tissu adipeux qui ont le potentiel pour se transformer en de véritables adipocytes matures. **Toutefois, l'inconvénient de ce moyen de purification est le risque d'altérer l'ensemble de ces cellules et de compromettre leur survie une fois greffées.**

Si le protocole 3000 tours min<sup>-1</sup> pendant 3 minutes préconisé par Coleman lors de la description princeps de la technique, reste recommandé par certaines équipes de chirurgie plastique et reconstructrice, il est de plus en plus remis en cause par d'autres. Récemment, une équipe coréenne a



Figure 1

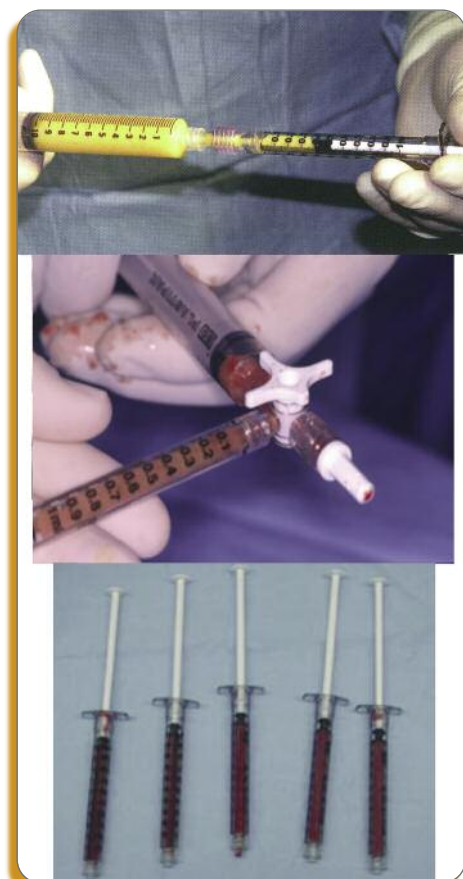


Figure 2

réalisé un travail de recherche expérimental comparant différentes durées et forces de centrifugation<sup>(2)</sup>. Leur principale conclusion était la suivante : dès 1500 tours min<sup>-1</sup> (tout comme à 3000 tours min<sup>-1</sup>), le taux de cellules survivantes diminue considérablement pour une durée de centrifugation supérieure ou égale à 5 minutes. Une durée de centrifugation limitée serait donc un gage de sécurité.

D'ailleurs, l'équipe japonaise de chirurgie plastique de Tokyo a publié en 2008 les résultats d'une étude menée à la faculté de médecine qui en utilisant le modèle murin et la microscopie électronique, consistait à comparer à quatre semaines la concentration d'adipocytes et d'ADSC histologiquement non altérés après l'injection de différents échantillons ayant tous été centrifugés pendant une durée similaire : **3 minutes** mais avec des forces de centrifugation différentes : 400, 700, 1200, 3000, 4200 tours min<sup>-1</sup><sup>(3)</sup>.

Au vue de leurs résultats, cette équipe recommande de centrifuger à **1200 tours min<sup>-1</sup>** pour un meilleur résultat à court terme, laissant supposer un meilleur résultat à moyen terme.

**Toutefois, pour beaucoup la centrifugation n'apporterait rien de plus ou très peu avec de surcroît un risque non négligeable d'être délétère pour les cellules comme nous venons de le voir.**

#### ►►►► Le lavage au sérum physiologique

Très récemment, dans un article publié en septembre 2010, le Dr BIOULAC (Allemagne), recommande d'ajouter de l'insuline au sérum pour le rinçage : **40 UI d'insuline par litre de sérum**. Le lavage sera répété trois fois éliminant les traces d'anesthésie et de sang et protégeant ainsi la graisse.<sup>(4)</sup>

A ce jour, avec la technique du lavage, on estime que dans un filling, ce dernier perdra environ 40% de son volume initial

(20% après disparition de l'eau injectée avec la graisse puis à nouveau 20% après un phénomène de compactage graisseux)<sup>(4)</sup>. Dans notre série sur le Coleman orbitaire, nous sommes plutôt aux alentours de **30% de résorption** à 6 mois (25% à 35%) les patients avec des pourcentages de résorption extrêmes ayant été exclus. (Figure 3)

#### ►►►► Comparaison de la centrifugation versus le lavage au sérum salé

Dans la littérature, une seule étude récente menée par une équipe de chirurgie maxillo-faciale, a comparé les greffes de tissu graisseux autologue après centrifugation versus après lavage au sérum salé. Cette dernière a été réalisée d'une part cliniquement sur une série de 51 patientes et d'autre part expérimentalement pour étudier in vitro par des méthodes histologiques et immunohistochimiques la survie, la structure et la prolifération des cellules adipeuses prélevées et purifiées.<sup>(5)</sup>

L'analyse des résultats expérimentaux a permis de conclure à **un taux plus important de préadipocytes** dans les tissus non centrifugés et **une plus grande prolifération cellulaire**. **Les résultats cliniques post-opératoires sembleraient eux aussi plus encourageants** dans le groupe « lavage au sérum salé » comparé au groupe « centrifugation ». Cette étude soutient les défenseurs de cette technique **moins traumatisante** mais aussi **moins coûteuse et plus simple à mettre en place**.

#### ►►►► Utilisation de PRF, oui ou non ?

Concernant l'utilisation de **PRF (Platelet Rich Fibrin)** ou **PRP (Platelet Rich Plasma)**, concentré plaquettaire et immunitaire (mélange au surnageant graisseux issu de la purification), là encore il n'y a pas de réponse précise. Pour certains l'adjonction de ce dernier favoriserait l'angiogénèse ainsi que la

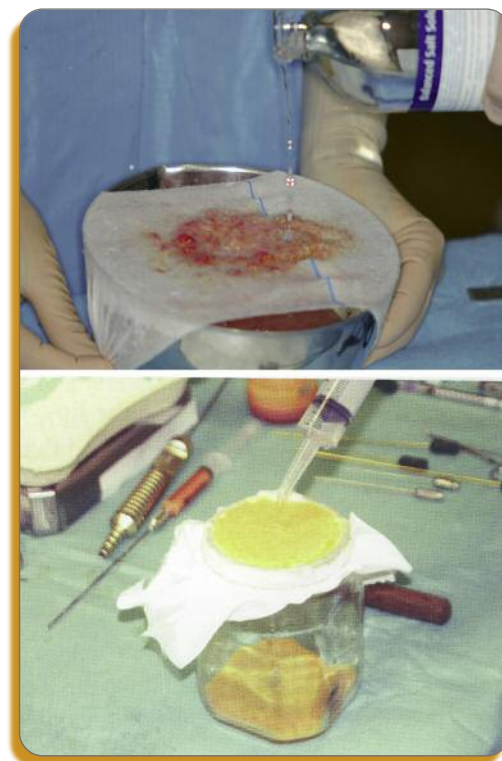


Figure 3

prolifération des pré-adipocytes et aurait ainsi un effet bénéfique sur la cicatrisation et la consolidation des micro-greffes graisseuses.

L'idée d'utiliser le PRF est venue de la réflexion de certains auteurs sur les différents facteurs de croissance présents dans le tissu lipoaspiré : bFGF, IGF-1, VEGF et PDGF-BB, et qui auraient un rôle sur la croissance des différentes cellules graisseuses présentes dans le greffon. Ainsi, certaines équipes françaises ont commencé à utiliser le PRP, pour optimiser leurs lipostructures. **Leurs résultats cliniques seraient encourageants**<sup>(6)</sup>. Toutefois, concernant les études sur modèles animaux les résultats sont très divergents. Une étude randomisée réalisée chez la souris par l'équipe de chirurgie plastique de l'hôpital de Singapour en 2008 : douze souris incluses dans le groupe témoin (injection de PRF en même temps que



la graisse prélevée sur une seule et même femelle selon la technique de Coleman) versus douze souris constituant le groupe contrôle (injection de sérum salé à la place du PRF). concluait à pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les paramètres étudiés soit le poids, le volume et les critères histologiques de la greffe « explantée » pour analyse à seize semaines post injection.<sup>(7)</sup>

Par contre, une étude plus récente, japonaise et menée sur des rats, a conclu à une meilleure survie des adipocytes dans le groupe avec PRP.<sup>(8)</sup>

**L'analyse de la littérature et des études expérimentales n'apporte donc à ce jour aucune réponse précise à ce sujet, les différents résultats s'avèrent en effet très divergents et peu exploitables.**

## Conclusion

En conclusion, il n'existe à ce jour **aucun consensus** concernant la préparation de la graisse autologue en vue de la lipostructure. Le problème de la résorption graisseuse après la greffe reste pourtant le principal inconvénient de la technique. **A ce jour, la plupart des auteurs et des études comme nous venons de le voir tendent à recommander l'abandon de la centrifugation.**

Si l'étape de purification nous semble primordiale, limiter la résorption ne s'arrête pas au stade de purification, la technique du transfert bien que non développée ci nous semble tout aussi essentielle. En effet, la théorie des adipocytes survivants consiste à dire que les adipocytes greffés survivent et continuent leur cycle de vie au niveau du site receveur. Ils passent ainsi par une phase d'ischémie le premier jour, puis par une phase de nettoyage des débris

par les polynucléaires, macrophages et histiocytes, et enfin par une phase de revascularisation dès le quatrième jour. Cette revascularisation se fait de façon centripète expliquant la nécessité **d'injecter des fragments graisseux de petite taille** pour limiter au maximum la résorption étant donné une phase d'ischémie d'autant plus longue et délétère que la taille des fragments est importante.

Au même titre que l'information du patient sur les complications potentielles, le sensibiliser en préopératoire à cette **problématique de résorption en post-opératoire**, résorption difficilement prévisible de façon individuelle à ce jour, est essentielle. Obtenir un réel consentement éclairé est donc indispensable pour cette chirurgie qui se situe à la limite entre la chirurgie orbitaire et la chirurgie esthétique et reconstructrice. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- (1) Coleman, The technique of periorbital lipoinfiltration. *Oper Tech Plast Reconstr Surg* 1994;1:120-126.
- (2) Kim IH, Yang JD, Lee DG, Chung HY, Cho BC. Evaluation of centrifugation technique and effect of epinephrine on fat cell viability in autologous fat injection. *Aesthet Surg J*. 2009 Jan-Feb;29(1):35-9.
- (3) Kurita M, Matsumoto D, Shigeura T, Sato K, Gonda K, Harii K, Yoshimura K. Influences of centrifugation on cells and tissues in liposuction aspirates: optimized centrifugation for lipotransfer and cell isolation. *Plast Reconstr Surg*. 2008 Mar;121(3):1033-41; discussion 1042-3.
- (4) Bouliac B, J. Med. Esth. Et Chir. Derm. Vol XXXVII, 147, sept 2010, 147-154
- (5) Khater R, Atanassova P, Anastassov Y, Pellerin P, Martinot-Duquennov V. Clinical and experimental study of autologous fat grafting after processing by centrifugation and serum lavage. *Aesthetic Plast Surg*. 2009 Jan;33(1):37-43. Epub 2008 Nov 20.
- (6) Braccini F, Dohan DM. The relevance of Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) during facial aesthetic lipostructure (Coleman's technique): preliminary results. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2007;128(4):255-60
- (7) Por YC, Yeox VK, Lourin N, Lim TK, Kee I, Song IC. Platelet-rich plasma has no effect on increasing free fat graft survival in the nude mouse. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009 Aug;62(8):1034-4
- (8) Nakamura S, Ishihara M, Takikawa M, Murakami K, Kishimoto S, Nakamura S, Yanagibayashi S, Kubo S, Yaamoto N, Klyosawa T. *Ann Plast Surg*. 2010 Jul;65(1):101-6.

TOUTES LES PHOTOS SONT ISSUES DE NOTRE PROPRE RÉALISATION OU DE L'ARTICLE SUIVANT:

Defossez T, Garson S, Benabib L, Berthout A, Malthieu D, Milazzo S. Comblement d'une cavité orbitaire éviscérée par greffe d'adipocytes selon la technique de Coleman, après expulsion d'implant. *J Fr Ophtalmol*; 2007;30,6,610-615.

# Le Simulateur Ophtalmique Chirurgical Eyesi\*

KAAN SARACOGLU - PhD, VRmagic GmbH, 68165 Mannheim, Allemagne, 2011

Ce qui est déjà pratique courante dans l'industrie aéronautique depuis bientôt 50 ans innove à présent la formation des futurs chirurgiens : La simulation devient un nouveau standard dans l'instruction et la formation professionnelle des praticiens et leurs collègues dans le domaine de la médecine. Particulièrement pour la chirurgie invasive minimale, les simulateurs peuvent répondre à la nécessité de nouvelles méthodes plus efficaces dans la formation des compétences micro-chirurgicales.



Figure 1 : Le simulateur Eyesi

## ■ Avantage de la simulation

Les simulateurs offrent un environnement d'apprentissage dans des conditions réelles et sécurisée sans mettre en danger des patients. Les pathologies humaines non disponibles peuvent être simulées pour une formation chirurgicale. Même des cas rares peuvent être entraînés à plusieurs reprises dans un cadre défini identique.

La possibilité de répéter différentes manipulations permet une amélioration des conditions du cadre chirurgical fondé sur des expériences mais sans risque pour aucun patient. Les simulateurs permettent d'ajuster la complication et la difficulté de l'intervention aux compétences de l'apprenti. Il est possible de faire des expériences chirurgicales dans tous les domaines vitales, ce qui permet un programme d'études généralisé et systématique. Simultanément la grande accessibilité et disponibilité des simulateurs permettent une formation plus efficace et plus durable. L'estimation rétroactive impartiale et immédiate améliore l'entraînement par auto-évaluation et peut diriger toute pratique complémentaire. L'analyse des données de performance permettent de mieux mesurer la justesse ou les erreurs, la durée d'achèvement, l'efficacité de la main droite ou gauche et le juste mouvement.

## ■ La réalité virtuelle dans l'Ophtalmologie

Actuellement, il y a sur le marché de système de réalité virtuelle de haut niveau concernant la formation ophtalmologique uniquement le simulateur chirurgical Eyesi produit par VRmagic. L'Eyesi offre un environnement de formation comparable à la salle d'opération y compris une stéréovision de la scène chirurgicale, microscope et des instruments pédales ainsi que des échantillons réalistes. Des applications logicielles pour des segments antérieurs et postérieurs permettent une large formation de base chirurgicale concernant les compétences et les procédures qui peuvent être adaptées aux besoins individuels. Une série de cours préinstallée permet aux éducateurs d'intégrer Eyesi dans leur programme de formation.

## ■ Les concepts d'enseignement dans les cours de formation de Eyesi

D'après les principes de Ericsson et al, une optimisation de l'apprentissage a lieu lorsqu'un apprenti effectue une tâche bien définie à un niveau de difficulté approprié. L'évaluation rétroactive est essentielle à l'amélioration ainsi que l'entraînement répétitif qui permet de corriger les erreurs et de perfectionner les compétences avant

1 : K.A. Ericsson et al, The Role of deliberate practice in the Acquisition of Expert Performance, Psychological Review, Vol. 100 No. 3, 363-406, 1993 (=Le rôle de la pratique délibérée dans l'acquisition de la performance expert, examen psychologique, Vol. 100 Nr. 3, 363-406, 1993)

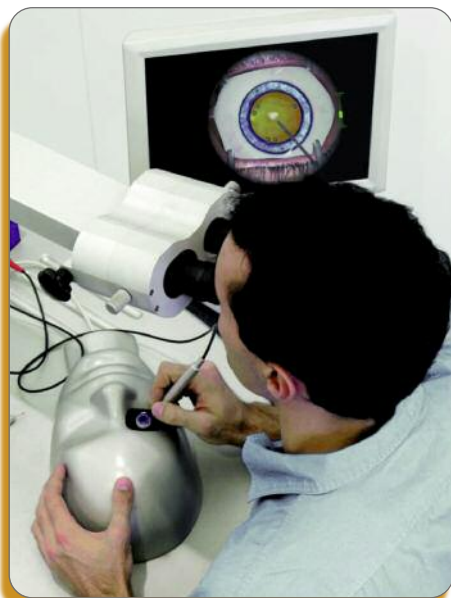


Figure 2 : Travailler comme dans une salle d'opération. L'écran montre la vue dans le microscope virtuel.

de passer à la tâche suivante <sup>(1)</sup>. La conception d'Eyesi prend en compte toutes ces conclusions pour optimiser l'apprentissage. Des cours de formation pour débutants étudiants avancés offre l'apprentissage à un niveau approprié de difficulté. Eyesi donne également une évaluation rétroactive vocale et visuelle immédiate. Des indications affichées dans le microscope durant l'apprentissage permettent de s'orienter. L'écran d'évaluation présente après chaque étape de formation une évaluation rétroactive sur la performance autant pour l'étudiant que pour l'enseignant : le résultat atteint est une appréciation des objectifs obtenus contre les sanctions dues aux performances défectueuses et aux dommages tissulaires. Des cours de formations peuvent être conçus pour être accompli dans un ordre donné d'avance : un but peut être fixé pour chaque tâche suivant

le niveau de compétence des étudiants. La répétition de tâches identiques et des cours assure que les praticiens opèrent systématiquement à un certain niveau. C'est prouvé que les exercices dans un contexte abstrait sont aussi et même plus efficaces pour la formation des compétences spatiales que s'ils se déroulaient dans la réalité. Les compétences de base d'Eyesi sont conçues pour former la coordination des mains, des yeux et des pieds ainsi que l'orientation spatiale à l'intérieur de l'œil. Ceux-ci sont conçus pour tester une seule compétence de base sans aucune autre distraction. ■

Conflits d'intérêts : aucun

\* Février 2011 - "La journée de micro chirurgie du cristallin"  
Hôtel Dieu - Paris

## CONGRÈS EKC 2011

**INTERNATIONAL**

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

**EKC**

# EurokératoCône II

**23 - 24 Septembre 2011 - BORDEAUX - FRANCE**

Cité Mondiale - Centre des Congrès - Parvis des Chartrons - 33080 Bordeaux - France

Président d'Honneur : Pr Yves POULIQUEN

Sous la présidence de : Pr Joseph COLIN, Pr François MALECAZE

**Congrès bilingue : anglais et français**  
(par traduction simultanée)



# Syndromes de Stilling-Türk-Duane et paralysies du VI précoces

EMMANUEL BUI QUOC - Hôpital Robert Debré, Paris

## Introduction

Syndromes de Stilling-Türk-Duane et paralysies congénitales du VI ont un primum movens commun : une paralysie congénitale du VI, avec dans les cas des syndromes de Stilling-Türk-Duane, puisqu'il en existe différentes formes, des phénomènes de réinnervation par le III. Cette présentation est simpliste car il faut distinguer en fait en cas de paralysie du VI une atteinte soit nucléaire, soit tronculaire. L'atteinte nucléaire du VI entraîne une paralysie de la version horizontale du côté atteint alors que l'atteinte tronculaire entraîne un déficit d'abduction du côté atteint. Les syndromes de Stilling-Türk-Duane constituent une atteinte nucléaire du VI avec réinnervation par le III. La génétique et la neuro-imagerie ont permis de progresser dans la compréhension des mécanismes en cause dans cette pathologie. La prise en charge des patients doit être humble car il est illusoire quelle que soit la forme de paralysie du VI ou de syndrome de Stilling-Türk Duane de rétablir une oculomotricité normale. Les principes thérapeutiques sont basés au plan sensoriel sur le dépistage et le traitement de l'amblyopie, sur le maintien d'une binocularité si elle est présente, et au plan moteur sur le traitement d'une déviation en position primaire et d'un torticollis ; dans le cas des syndromes de Stilling-Türk-Duane,

le traitement moteur des phénomènes de co-contraction est également à prendre en compte.

## Quelques éléments de physiopathologie, d'imagerie et de génétique

Le nerf *abducens* ou nerf moteur oculaire externe constitue la sixième paire crânienne. Son noyau (il en existe un droit et un gauche) se situe au niveau du plancher du quatrième ventricule, dans le pont. Chacun des noyaux regroupe deux types de neurones :

- des motoneurones directs non croisés à destination du muscle droit latéral homolatéral qui vont former le nerf VI, qui a un trajet dans l'espace sous arachnoïdien, puis dans le sinus caverneux avant d'atteindre l'orbite ;
- des neurones internucléaires qui vont croiser la ligne médiane en direction des motoneurones du noyau du III controlatéral qui vont aller innervier le muscle droit médial, constituant le faisceau longitudinal médian (FLM).

En physiologie normale, la commande motrice du VI droit va donc entraîner du côté ipsilatéral via les motoneurones du VI une contraction du droit latéral droit (abduction de l'œil ipsilatéral au VI) et du côté controlatéral via les

neurones du FLM puis les motoneurones du III innervant le muscle droit médial gauche (adduction de l'œil controlatéral au VI). En cas d'atteinte nucléaire du VI, il y a atteinte à la fois des motoneurones et des neurones internucléaires, donc paralysie de l'horizontalité ipsilatérale (abduction ipsilatérale et adduction controlatérale). En cas d'atteinte tronculaire du VI, il existe une paralysie de l'abduction du côté paralysé.

Les causes et mécanismes de paralysie congénitale du VI sont peu décrits dans la littérature médicale : trouble développemental, origine vasculaire... L'examen clinique permet de distinguer l'atteinte tronculaire de l'atteinte nucléaire. L'imagerie est nécessaire s'il est suspecté un processus occupant l'espace au niveau du tronc cérébral, en fonction des atteintes associées et de l'état neurologique. Rappelons par ailleurs qu'une hypertension intracrânienne quelle que soit sa cause peut entraîner une paralysie uni ou bilatérale du VI, et donc que l'association d'une paralysie du VI à une suspicion d'HTIC, avec en particulier un œdème papillaire uni ou bilatéral au fond d'œil qu'il est obligatoire de faire de façon attentive (surtout chez le nourrisson ou le petit enfant chez lequel l'examen n'est pas toujours aisé) avec certitude de la normalité ou de l'anormalité du résultat. Dans les syndromes de Stilling-Türk-Duane, il existe une paralysie nucléaire



du VI compensée par des phénomènes de réinnervation par des neurones du III ipsilatéral. Ces phénomènes de réinnervation sont variables et en fonction de ceux-ci et de l'éventuelle régression de la paralysie du VI vont se constituer différents tableaux cliniques, qui ont été schématiquement, à la suite des travaux cliniques de Malbran et des travaux électromyographiques de Huber regroupés en quatre formes principales, dont le Professeur Roth a su faire une synthèse que nous reprenons à l'instar du Professeur Pêchereau :



#### **Syndrome de Stilling-Türk-Duane de type I**

Dans cette forme clinique, il existe une paralysie du VI complète avec innervation aberrante du droit latéral par le III.



#### **Syndrome de Stilling-Türk-Duane de type II**

Dans cette forme clinique, la paralysie du VI a régressé mais il existe quand même une innervation aberrante du droit latéral par le III.



#### **Syndrome de Stilling-Türk-Duane de type III**

Dans cette forme clinique, la paralysie du VI a également régressé avec cependant toujours une réinnervation du droit latéral par le III mais aussi une innervation aberrante du droit médial par des fibres du VI.



#### **Syndrome de Stilling-Türk-Duane de type IV**

Dans cette forme clinique, il existe comme dans le type II une paralysie du VI qui a régressé avec innervation aberrante du droit latéral par le III, laquelle innervation est finalement prédominante par rapport à celle du droit médial.

De nombreux travaux de neuro-imagerie ont étudié le nerf VI dans les différentes formes de syndrome de Stilling-Türk-

Duane et nous rendons en particulier hommage ici aux travaux de madame le Professeur Denis. Il a été démontré qu'en cas de syndrome du Stilling-Türk Duane de type I et III, mais aussi plus récemment dans des cas de type II qu'on ne retrouve pas de nerf VI dans sa partie sous arachnoïdienne. Ces données fondamentales sont pour autant troublantes car elles divergent finalement avec les hypothèses physiopathologiques décrivant dans les types II, III et IV une régression de la paralysie du VI; on peut finalement faire l'hypothèse que les fibres du VI dont la paralysie régresse ne sont pas de taille suffisante pour être visibles, ou bien que les motoneurones qui se développent pour compenser la paralysie ont un trajet anormal ou en tout cas dans une localisation inhabituelle et/ou une taille insuffisante pour être visibles.

D'autres travaux d'imagerie se sont intéressés à l'étude des muscles droits latéraux en cas de syndrome de Stilling-Türk-Duane et en cas de paralysie congénitale du VI. Ils ont retrouvé une atrophie de dénervation du muscle droit latéral dans la paralysie du VI, mais pas dans les syndromes de Duane, puisque la réinnervation par le III permet au muscle de retrouver une fonction.

Il n'y a pas de données génétiques concernant la paralysie congénitale du VI. En revanche, dans le syndrome de Stilling-Türk-Duane, il existe de façon incontestable un caractère héréditaire avec des formes dominantes autosomiques. De fait, il a été retrouvé différents gènes en cause dans la genèse du syndrome de Stilling-Türk-Duane, en particulier le gène CHN1 en 2q31. Il s'agit d'un gène codant pour une alpha2-chimérine qui intervient dans l'établissement des signaux de localisation nécessaire à la croissance neuronale. D'autres gènes ont été impliqués dans les syndromes de Stilling-Türk-Duane, en 8q13, 20q13, 22q11...

## **Présentation clinique de la paralysie congénitale du VI**

La paralysie congénitale du VI, rare, d'incidence inconnue, amène les parents de l'enfant atteint à consulter car « l'enfant louche » ou car « un œil ne vas pas bien en dehors ». Il peut également exister un torticolis pour lequel de nombreux spécialistes pas forcément ophtalmologistes ont été consulté.

Notons que la paralysie congénitale du VI associée à une paralysie congénitale du VII constitue le rare syndrome de Moebius.

L'analyse clinique n'est pas forcément aisée si l'enfant est petit ; c'est en l'observant évoluer, jouer, manipuler les objets et jouets que l'examineur lui présente que peut être mise en évidence :

- une réelle paralysie de l'abduction d'un œil en cas de paralysie tronculaire ;
- une paralysie de version du côté paralysé en cas de paralysie nucléaire du VI (isolée). Bien entendu à un an ou deux ans, l'analyse sémiologique fine est peu aisée et il peut s'agir d'un syndrome de Stilling-Türk-Duane de type 1 avec déficit important de l'abduction, pour lequel le diagnostic sera plus facile avec le temps. Dans une paralysie du VI tronculaire, l'importance du torticolis de fixation doit être évaluée car elle peut conditionner la conduite à tenir thérapeutique. Les phénomènes d'hyperaction de l'antagoniste homolatéral et de l'agoniste controlatéral sont évalués. Bien entendu, l'examen ophtalmologique est exhaustif avec une réfraction sous cycloplégique, une estimation de l'acuité visuelle, une recherche d'amblyopie en particulier du côté atteint, et une évaluation de la vision binoculaire (son altération pouvant également conditionner la thérapeutique). Le fond d'œil permet de rechercher un éventuel œdème papillaire signant une hypertension intracrânienne qui peut être –comme



Figure 1 : Torticollis de fixation dans une paralysie congénitale du VI gauche



Figure 2 : Paralysie de l'abduction de l'oeil gauche

nous l'écrivions plus haut - une cause de survenue de paralysie du VI.

La **figure 1** montre la position de torticollis tête tournée du côté paralysé d'un enfant de trois ans présentant une paralysie congénitale tronculaire du VI gauche. La **figure 2** montre en position de contre torticollis le déficit d'abduction de l'œil gauche, chez cette même enfant. La **figure 3** montre la coupe IRM au niveau des nerfs VI : celui-

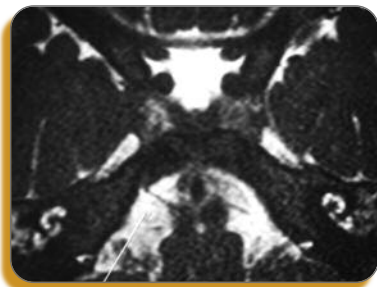


Figure 3 : Absence de VI en IRM dans une paralysie congénitale tronculaire du VI gauche

ci est retrouvé à droite (flèche sur la partie gauche de la coupe axiale vue par convention d'en dessous) mais pas à gauche.

## Les syndromes de Stilling-Türk-Duane

Décrit depuis la fin du XIX<sup>e</sup> siècle par Heuck, Stilling, Türk et Duane, le syndrome de Stilling-Türk-Duane se caractérise par : un déficit d'abduction plus ou moins grand de l'œil atteint, une rétraction de l'œil atteint dans l'orbite lors des mouvements d'adduction, cette « enophtalmie » active entraînant la fermeture partielle de la paupière dans ce mouvement d'adduction. Il existe des mouvements variables verticaux en bas ou en haut de l'œil atteint en adduction, du fait des phénomènes de co-contraction musculaire.

La **figure 4** montre le cas d'une petite fille de 3 ans présentant un syndrome de Stilling-Türk-Duane gauche de type I avec déficit d'abduction de l'œil gauche, absence de torticollis, et élévation majeure de l'œil gauche en adduction.

Dans le syndrome de Stilling-Türk-Duane de type I, malgré la réinnervation du droit latéral par le III, le droit latéral est plus ou moins atrophique et l'abduction est faible ou absente. Il existe une co-inhibition du droit latéral et du droit médial. En adduction, la co-contraction du droit latéral et du droit médial entraîne une rétraction du globe, pas ou peu d'effet sur le droit latéral atrophique et donc un effet sur le droit

médial avec une adduction accompagnée d'éventuels phénomènes verticaux est présente. Il existe le plus souvent une esotropie en position primaire.

Dans le syndrome de Stilling-Türk-Duane de type II, la réinnervation par le III du droit latéral est fonctionnel : l'abduction est présente. En revanche, l'adduction est absente car les efforts d'adduction entraînent une co-contraction équivalente des droits horizontaux avec une rétraction du globe, et d'éventuels mouvements verticaux. Il existe le plus souvent une exotropie en position primaire.

Dans le syndrome de Stilling-Türk-Duane de type III, l'innervation des deux droits horizontaux par le III et le VI est plus ou moins égale. Dans les efforts d'abduction il existe une co-inhibition des droits latéraux sans mouvement. Dans les efforts d'adduction, il existe une co-contraction des droits latéraux sans mouvement mais avec rétraction du globe.

Dans le syndrome de de type IV, les deux droits horizontaux sont innervés par le III mais de façon asymétrique avec une prédominance pour le droit latéral. Il y a co-inhibition sans mouvement dans les efforts d'abduction, et co-contraction prédominante sur le droit latéral dans les efforts d'adduction, d'où abduction paradoxale. Il s'agit de la « divergence synergique ».

Ces tableaux classiques ne reflètent pas toujours la variété des présentations cliniques qui peuvent exister et le diagnostic précis du type de syndrome est parfois malaisé, pouvant être aidé par l'électro-oculographie et l'IRM.



Figure 4 : Syndrome de Stilling-Türk-Duane gauche de type I

Les syndromes de Stilling-Türk-Duane représenteraient selon les séries 1 à 4% des strabismes, et 5,5% dans la série de l'Ecole de Nantes du Professeur Pêchereau, soit 164 cas sur 9000 strabismes, ce qui est selon ces auteurs probablement surestimé puisque provenant d'un centre de référence dans lequel sont pris en charge en particulier les strabisme « compliqués »... Ceci représenterait au total une incidence de 0,04 à 0,05% de la population générale. La légère prédominance féminine et la légère prédominance gauche sont classiques mais inexpliquées. Il faut enfin rappeler qu'environ un syndrome de Stilling-Türk-Duane sur 5 est bilatéral.

## Principes thérapeutiques

Il convient d'être prudent et de limiter ses indications chirurgicales. Le chirurgien strabologue doit être humble dans ses choix thérapeutiques qui ne peuvent permettre dans la paralysie congénitale du VI ou dans les syndromes de Stilling-Türk-Duane de rétablir une oculomotricité normale. La première problématique à prendre en compte est le risque d'amblyopie chez le petit enfant au cours de la période sensible du développement visuel. En cas de déviation en position primaire, le risque d'amblyopie est important et il convient de réaliser une occlusion intermittente du bon œil. Bien entendu la correction optique totale réalisé après réfraction sous cycloplégique renouvelée au cours du suivi, avec emploi au moins une fois d'atropine dont le dosage est adaptée à l'âge de l'enfant est un pré requis indispensable. Les indications chirurgicales reposent sur les éléments suivants :

- perte ou dégradation de la fonction binoculaire normale
- déviation en position primaire
- torticolis significatif pouvant entraîner un risque sur la croissance cervicale de l'enfant, et des douleurs chroniques

avec cervicarthrose précoce à long terme

- mouvements verticaux inesthétiques voire gênants fonctionnellement dans le cas des syndromes de Stilling Türk-Duane.

En pratique, dans les paralysies tronculaires du VI, il peut être prudemment proposé une chémodénervation précoce, c'est-à-dire l'injection de toxine botulique dans le muscle antagoniste homolatéral au muscle paralysé (c'est-à-dire le droit médial homolatéral), voire également dans le muscle agoniste controlatéral victime de phénomènes d'hyperaction secondaire du fait de la loi de Hering. Plus tard peut être proposé une chirurgie horizontale conventionnelle à type de recul du droit médial et de renforcement du droit latéral, sachant que dans ces cas les dosages doivent être augmentés par rapport aux autres formes de strabisme. Une transposition musculaire de type Hummelsheim, c'est-à-dire une transposition des moitiés temporales des droits verticaux sur le muscle droit latéral paralysé peut être envisagée.

Dans les paralysies nucléaires isolées du VI, l'abstention est probablement le meilleur choix, à confronter avec l'hypothétique bénéfice d'une transposition horizontale des yeux à l'instar d'un Kestenbaum-Anderson s'il existe un torticolis.

Dans les syndromes de Stilling-Türk-Duane, les protocoles opératoires sont à adapter vraiment à chaque cas, selon le torticolis, la déviation en position primaire et l'importance des mouvements verticaux. Il ne faut faire que des reculs des muscles droits horizontaux et jamais de renforcement musculaire. Ces reculs sont plus ou moins asymétriques. La chirurgie verticale ne sera éventuellement abordée que dans un second temps, fonction de l'effet de la chirurgie horizontale sur les phénomènes verticaux.

## Conclusions

Paralysie congénitale du VI et syndromes de Stilling-Türk-Duane constituent un continuum dans lequel la paralysie nucléaire isolée du VI serait une forme de syndrome de Stilling-Türk-Duane sans phénomènes de réinnervation aberrante par le III. La paralysie tronculaire du VI est différente avec atteinte isolée de l'abduction.

La thérapeutique à adopter dans ces pathologies repose sur le principe bien établi de *primum non nocere*. Le sensoriel est comme toujours en strabologie à privilégier, avec chez l'enfant de moins de 6 ans, au cours de la période sensible du développement visuel, le souci de diagnostiquer et traiter l'amblyopie, sur le principe de l'occlusion intermittente du bon œil. En cas d'atteinte de la vision binoculaire, de déviation en position primaire, de torticolis significatif, une intervention chirurgicale peut être proposée. Dans les syndromes de Stilling-Türk-Duane, il convient de réaliser des reculs plus ou moins asymétriques des droits horizontaux de l'œil atteint, et jamais de renforcement musculaire. La paralysie nucléaire du VI isolée, exceptionnelle, pourrait justifier en cas de torticolis important d'une intervention similaire à un Kestenbaum-Anderson, c'est-à-dire une transposition horizontale des yeux. Dans la paralysie tronculaire du VI, il pourrait être proposé une chémodénervation précoce et/ou plus tard une chirurgie horizontale conventionnelle voire une transposition musculaire des droits verticaux sur le droit latéral. Dans le cas particulier des syndromes de Stilling-Türk-Duane, les phénomènes de coc-contraction aberrants avec mouvement verticaux disgracieux peut également justifier d'une intervention chirurgicale. ■

Conflits d'intérêts : aucun



## RÉFÉRENCES

- Ng YS, Lyons CJ. Oculomotor nerve palsy in childhood. *Can J Ophthalmol*. 2005;40:645-53.
- Yazdian Z, Rajabi MT, Ali Yazdian M, Rajabi MB, Akbari MR. Vertical rectus muscle transposition for correcting abduction deficiency in Duane's syndrome type 1 and sixth nerve palsy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2010;47:96-100.
- Andrews CV, Hunter DG, Engle EC. Duane Syndrome. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2007.
- Altinas AG, Arifoglu HB, Arkan M, Simsek S. Clinical Findings and Surgical Results of Duane Retraction Syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2009;2:1-7.
- Gold MM, Romano J. MR imaging of Duane retraction syndrome. *Pediatr Radiol*. 2009;39:307.
- Mohan K, Sharma A, Pandav SS. Differences in epidemiological and clinical characteristics between various types of Duane retraction syndrome in 331 patients. *J AAPOS*. 2008;12:576-80.
- Miyake N, Chilton J, Psatha M, Cheng L, Andrews C, Chan WM, Law K, Crosier M, Lindsay S, Cheung M, Allen J, Gutowski NJ, Ellard S, Young E, Iannaccone A, Appukuttan B, Stout JT, Christiansen S, Ciccarelli ML, Baldi A, Campioni M, Zenteno JC, Davenport D, Mariani LE, Sahin M, Guthrie S, Engle EC. Human CHN1 mutations hyperactivate alpha2-chimaerin and cause Duane's retraction syndrome. *Science*. 2008;321:839-43.
- Denis D, Dauletbekov D, Girard N. Duane retraction syndrome: Type II with severe abducens nerve hypoplasia on magnetic resonance imaging. *J AAPOS*. 2008;12:91-3.
- Denis D, Dauletbekov D, Alessi G, Chapon F, Girard N. Duane retraction syndrome: MRI features in two cases. *J Neuroradiol*. 2007;34:137-40.
- Engle EC, Andrews C, Law K, Demer JL. Two pedigrees segregating Duane's retraction syndrome as a dominant trait map to the DURS2 genetic locus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:189-93.
- Kato Z, Yamagishi A, Kondo N. Interstitial deletion of 1q42.13-q43 with Duane retraction syndrome. *J AAPOS*. 2007;11:62-4.
- Kang NY, Demer JL. Comparison of orbital magnetic resonance imaging in Duane syndrome and abducens palsy. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:827-34.
- Khan AO, Oystreck D. Clinical characteristics of bilateral Duane syndrome. *J AAPOS*. 2006;10:198-201.
- Britt MT, Velez FG, Thacker N, Alcorn D, Foster RS, Rosenbaum AL. Surgical management of severe cocontraction, globe retraction, and pseudo-ptosis in Duane syndrome. *J AAPOS*. 2004;8:362-7.
- Pécherreau A. Syndrome de Stilling-Duane. In: *Strabologie, Atlas en Ophtalmologie*, Espinasse Berrod Marie Andrée, Ed Elsevier 2004.
- Huber A. Duane's retraction syndrome. Consideration on pathophysiology and etiology. In: Reinecke RD, éd *Strabismus II. Proc IV. Asilomar: Meet ISA*; 1982. p345-61.
- Malbran J. Strabismes et paralysies [traduction Sevrin G]. Charleroi: Hérault; 1953.

## CONGRÈS OCT 2011



**Programme préliminaire**  
Programma preliminare

# OCT 2011

**cours intensif d'OCT**  
corso intensivo di OCT

Rome, 14 octobre 2011

**Directeurs**  
**Gabriel Coscas**  
**Bruno Lumbroso**  
**Paola Pivetti Pezzi**

**Président**  
**Rosario Brancato**

**Coordinateurs**  
**Massimo Accorinti**  
**Claudio Azzolini**  
**Marco Rispoli**

Langues italienne et française avec traduction simultanée

**Informations et inscriptions**  
**www.progressinmedicina.it**

**Orateurs - Relatori**

Massimo Accorinti (Roma)	Martine Maugé Fayse (Lyon)
Claudio Azzolini (Varese)	Leonardo Mastropasqua (Chieti)
Georges Baikoff (Marseille)	Elisabetta Miserochchi (Milano)
Francesco Boscia (Bari)	Jean Michel Muratet (Pamiers-France)
Paolo Carpineto (Chieti)	Pier Giorgio Neri (Ancona)
Susanna Catalano (Roma)	Jelka Orsoni (Parma)
Massimo Cesareo (Roma)	Maria Pia Paroli (Roma)
Antonio Ciardella (Bologna)	Valerio Piccirillo (Cassino)
Gabriel Coscas (Paris)	Paola Pivetti Pezzi (Roma)
Simone Donati (Varese)	Guido Ripandelli (Roma)
Chiara Eandi (Torino)	Marco Rispoli (Roma)
Alain Gaudric (Paris)	Cecilia Scassa (Roma)
Ludovico Jannetti (Roma)	Alain Serru (Nuoro)
Moncef Khairallah (Monastir, Tunisie)	Giovanni Staurengi (Milano)
Phuc Le Hoang (Paris)	Joel Uzzan (Rouen)
Bruno Lumbroso (Roma)	

Après le succès du cours intensif d'OCT de Rome en 2010 qui a réuni environ 500 ophtalmologistes et orthoptistes italiens, français, tunisiens, algériens, marocains et égyptiens, nous proposons une nouvelle journée intense de conférences sur rétine, choroïde et segment antérieur. Nous étudierons en particulier les maculopathies, les rétinites et les choroïdites.

La réunion aura lieu dans un théâtre du XVI siècle, le théâtre Capranica, situé au cœur de la Rome antique. Le temps à Rome en octobre est généralement beau et frais.

Gabriel Coscas, Bruno Lumbroso

## Programme provisoire

- La logique dans l'analyse et l'interprétation des images OCT
- OCT tridimensionnels et en face
- Les couches rétinienne externes
- Etude OCT de la Choroïde et de la sclère
- Futures possibilités des OCT

## Applications cliniques actuelles et futures

- Dégénérescences maculaires et décollements vasculaires de l'épithélium pigmentaire
- Oedème rétinien, occlusions vasculaires, rétinopathie diabétique, épithéliopathies rétinienne
- Rétinites, Choroïdites, syndromes des taches blanches, Parasitoses
- OCT et chirurgie vitreo-rétinienne
- OCT du segment antérieur
- OCT dans le glaucome
- Cas cliniques.

## INFORMATIONS GENERALES

## SIÈGE DU CONGRÈS

**Teatro Capranica**  
Piazza Capranica, 101 - 00186 Roma  
Tel. +39.06.695.00.808  
Fax +39.06.678.66.77

## SÉCRÉTARIAT SCIENTIFIQUE

Prof. Bruno Lumbroso  
Tel. +39.06.37.51.80.08  
Fax +39.06.37.20.453  
e-mail: bruno.lumbroso@gmail.com

## SÉCRÉTARIAT ORGANISATEUR

PROGRESSI IN MEDICINA Srl  
Via Bartolomeo Gosio, 102  
00191 Roma  
Tel. e Fax +39.06.33.38.227  
e-mail: info@progressinmedicina.it  
sito web: www.progressinmedicina.it

## FRAIS D'INSCRIPTION

Frais d'inscription € 240,00 jusqu'au 15 Juillet 2011.  
Après cette date € 288,00.



# Citicoline et neuroprotection

AUDE COUTURIER <sup>(1)</sup>, OLIVIER CALVETTI <sup>(2,3)</sup>

**1** : Service du Pr José-Alain SAHEL, Centre Hospitalier des Quinze-Vingts, Paris.

**2** : Cabinet d'ophtalmologie Jean Jaures, Toulouse.

**3** : Clinique Saint Nicolas, Toulouse.

## La molécule

La citicoline est une molécule endogène impliquée dans la synthèse des membranes neuronales et largement utilisée chez l'homme depuis plus de vingt ans comme traitement des troubles cognitifs d'origine vasculaire et dégénératif <sup>(1)</sup> et dans la phase aiguë des AVC ischémiques. La citicoline est considérée comme un neuroprotecteur participant à la réparation et à la croissance des cellules nerveuses. C'est l'agent précurseur de la choline le plus étudié et utilisé dans le monde, disponible sous forme de médicament et de complément alimentaire <sup>(2)</sup>.

La citicoline est disponible par voie orale en France en ophtalmologie depuis 2 ans. Cependant son mécanisme d'action dans la sphère oculaire demeure partiellement élucidé. De nombreux modèles expérimentaux suggèrent qu'elle pourrait avoir une action neuroprotectrice. Des études pré-cliniques et cliniques animales démontrent que la citicoline permet aux cellules ganglionnaires rétiniennes de mieux résister à différents types de stress (augmentation de pression, baisse de perfusion, molécules toxiques...).

Devant l'absence d'effets secondaires et sa très bonne tolérance, l'intérêt pour cette molécule a augmenté ces dernières années.

## Le mécanisme d'action

Plusieurs hypothèses sont avancées par les auteurs concernant les mécanismes d'action de la citicoline dans le glaucome. Tout d'abord, la citicoline est une substance endogène qui participe à la synthèse de phosphatidylcholine, un des phospholipides principaux de la membrane neuronale <sup>(3)</sup>. La citicoline permettrait d'inhiber la dégradation de ces phospholipides membranaires et améliorerait le métabolisme cellulaire neuronal <sup>(4)</sup>.

Par ailleurs, la citicoline est un neuro-modulateur augmentant la sécrétion de différents neurotransmetteurs dans le système nerveux central, tels que la noradrénaline et la dopamine <sup>(5)</sup>.

La citicoline agirait également par un effet dopaminergique-like direct, comme le suggère plusieurs études retrouvant des résultats similaires après administration de levodopa ou de citicoline chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et dans l'amblyopie <sup>(6-8)</sup>.

Enfin la citicoline augmente l'attention et le niveau de conscience au niveau cérébral dans diverses pathologies (vasculaires, dégénératives...).

L'intérêt pour la neuroprotection en ophtalmologie a été initié par le travail de Dreyer et al. publié en 1996 montrant une élévation du taux de glutamate dans

le vitré de patients glaucomateux. Cette étude a soulevé l'hypothèse qu'une exotoxicité médiée par le glutamate pouvait avoir un rôle clé dans l'apoptose des cellules ganglionnaires rétiniennes. Il est en effet maintenant établi que l'hypertonie oculaire n'est pas le seul facteur influençant cette apoptose dans le glaucome. Les rôles de l'élévation du taux de monoxyde d'azote (NO), l'activation du complément... sont également des facteurs reconnus. Ces facteurs conduisent à une période de remodelage et d'atrophie qui précéderait la mort cellulaire. Cette phase de dysfonctionnement précédant l'apoptose représente une cible privilégiée pour les traitements neuro-protecteurs <sup>(9)</sup>.

Le glutamate influence les réponses neuronales par l'intermédiaire de plusieurs récepteurs. Le récepteur NMDA au glutamate semble être particulièrement important : son hyperactivation entraîne un afflux de calcium entraînant la mort cellulaire. Ainsi, une hyperactivation de ces récepteurs NMDA est impliquée dans la pathogénie de plusieurs maladies neurodégénératives.

Il semble également que le glutamate soit impliqué dans la pathogénie du glaucome : une possible élévation du taux de glutamate dans le glaucome proviendrait de l'activation des astrocytes causée par des lésions de la tête du nerf optique. L'apoptose des

cellules ganglionnaires dans le glaucome implique donc probablement une composante ischémique mais également une élévation de différentes substances exogènes toxiques telles que glutamate, NO, TNF, endothéline... Le glutamate ne joue peut-être qu'un rôle mineur dans la pathogénie du glaucome. Cependant prévenir l'élévation excessive du taux de glutamate extracellulaire au niveau des cellules ganglionnaires pourrait réduire les lésions nerveuses. Les études expérimentales ont en effet montré qu'une dépolarisation excessive des neurones causée par des taux élevés de glutamate cause leur apoptose<sup>(10)</sup>. La citicoline protège les motoneurones de l'excitotoxicité au glutamate<sup>(11)</sup>. Sur modèle *in vitro* la citicoline prévient l'apoptose des neurones induite par le glutamate et sur modèle d'ischémie elle réduit la libération du glutamate par action sur son transport<sup>(12,13)</sup>.

L'effet bénéfique de la citicoline sur la régénération des cellules nerveuses a récemment été étudié *in vitro* sur des rétines de rats. Les rétines de six rats adultes ont été isolées et cultivées dans deux milieux différents : un milieu avec du sérum et un milieu enrichi en glucose. Après 7 jours le nombre de cellules ganglionnaires en voie d'apoptose a été compté grâce à un immunomarquage des caspases 3 et 9, ainsi que le nombre de cellules nerveuses en cours de régénération. Le nombre de cellules apoptotiques est augmenté de façon significative dans le milieu hyperglucosé comparé au milieu normal et le nombre de cellules en régénération est abaissé, indiquant que le sérum glucosé est toxique *in vitro* sur les cellules ganglionnaires rétinienne. Un troisième groupe a également été étudié avec adjonction d'une molécule neuroprotectrice dans le sérum glucosé : la citicoline, le BDNF (brain derived neurotrophic factor) ou la neurotrophine 4. On retrouve alors une diminution significative du nombre de cellules en voie d'apoptose et une élévation significative des cellules en

voie de régénération dans le groupe avec sérum glucosé supplémenté par citicoline, BDNF ou neurotrophine 4, comparé au groupe avec sérum glucosé seul, confirmant l'effet neuroprotecteur de ces molécules *in vitro*<sup>(14)</sup>.

Ainsi, de nombreux mécanismes semblent pouvoir expliquer l'amélioration des réponses rétinienne et de la conduction nerveuse après administration de citicoline, même si son mécanisme d'action exact sur la fonction visuelle reste incomplètement compris.

## Les études

Depuis 1989, des études cliniques sont menées pour rechercher un effet neuroprotecteur de la citicoline dans des pathologies ophtalmologiques telles que le glaucome et l'amblyopie.

Un total de 11 études cliniques, dont 9 études de phase III, sur l'effet de la citicoline en ophtalmologie sont rapportées dans la littérature : 6 études dans le glaucome, 4 dans l'amblyopie et une dans les neuropathies optiques antérieures aiguës. Ces études retrouvent toutes un effet positif de la citicoline et l'absence d'effet secondaire du traitement. Cependant, il s'agit d'études peu puissantes concernant un faible nombre de patients (maximum 60 patients).

### Etudes dans le glaucome

Dès 1989, un intérêt a été porté à la citicoline. Un effet neuroprotecteur pouvant influencer l'histoire naturelle du glaucome a été recherché. Six essais cliniques européens ont été menés, dont 5 de phases III.

▶▶▶▶

### Effet sur le champ visuel

Deux études ont été menées par l'équipe de Pecori, Virno et al concernant l'effet de la citicoline sur les modifications du champ visuel dans

le glaucome. La première étude de 1989 est une étude de phase II menée chez 30 patients glaucomateux. Elle recherche l'effet d'un traitement de 10 jours sur la périmétrie automatisée, notamment sur l'aire du scotome calculée<sup>(15)</sup>. A 15 jours, on retrouve une amélioration de la périmétrie chez 75% des patients traités, persistant à 3 mois. La seconde étude de 2000 est une étude de phase III, menée chez des patients présentant un déficit du CV débutant ou modéré<sup>(16)</sup>. Elle compare la valeur de l'aire scotomateuse du champ visuel chez 11 patients traités pendant 15 jours tous les 6 mois par rapport à un groupe de 12 patients non traités. Elle retrouve une aggravation du CV plus importante dans le groupe non traité ( $P=0,007$ ). L'augmentation de l'aire non perçue est moindre dans le groupe traité à 1 an et cette différence reste significative au cours du suivi de 10 ans, avec des traitements répétés tous les 6 mois.

Ainsi, un traitement répété par citicoline semblerait pouvoir prévenir l'aggravation des déficits périmétriques dans le glaucome. Cette étude présente un suivi au long cours des 2 groupes mais concerne un faible nombre de patients et s'applique à des cas de glaucome peu sévère (PIO normalisée par monothérapie, déficits périmétriques modérés). Aucun effet secondaire n'a été rapporté dans le groupe traité tout au long de cette étude.

▶▶▶▶

### Effet sur les PEV et ERG

Trois études de phase III ont également été menées de 1999 à 2008 par l'équipe de Parisi concernant l'effet de la citicoline sur les paramètres électrophysiologiques. Les PEV et ERG ont été utilisés préférentiellement dans ces études car considérés comme des paramètres plus objectifs, avec une variabilité intra-individuelle moindre que le CV<sup>(17-19)</sup>. Ils permettent également d'explorer plus sélectivement les différentes structures qui contribuent à la fonction visuelle : fibres des cellules ganglionnaires rétinienne (ERG) et

voies visuelles post-rétiniennes (PEV) <sup>(20,21)</sup>. De plus, les améliorations du CV pourraient être associées à l'augmentation de l'attention et du niveau de conscience <sup>(20)</sup>.

Ces trois études prospectives randomisées en double aveugle concernent des patients glaucomateux dont la PIO est stabilisée par un traitement local seul (monothérapie par bêta-bloquant) et comparent les résultats électrophysiologiques dans un groupe traité par citicoline par rapport à un groupe non traité <sup>(22-24)</sup>. Le traitement est administré initialement 60j, suivi d'un arrêt de 120j. Ce cycle est répété tous les 6 mois pendant toute la durée de l'étude (1 à 8 ans).

Ces trois études retrouvent des résultats similaires : il existe une amélioration significative à la fin de chaque cycle de 60j de traitement dans le groupe traité par rapport aux valeurs initiales et au groupe non traité : diminution des latences et augmentation des amplitudes des ERG et PEV. Cependant on observe après chaque période d'arrêt thérapeutique, une dégradation des paramètres : tendance à l'augmentation des latences et diminutions des amplitudes. Toutefois, les valeurs restent significativement meilleures que celles du groupe non traité et que les valeurs initiales en cas de traitements répétés. Dans l'étude de 1999, aucune différence significative n'est retrouvée à 1 an entre le groupe non traité et un groupe traité par un seul cycle de citicoline de 60j.

Ainsi le traitement par citicoline permettrait une amélioration des PEV et ERG dans le glaucome, mais cet effet positif cesse progressivement à l'arrêt du traitement. L'effet bénéfique semble donc traitement-dépendant et une amélioration stable n'est observée au long cours qu'en cas de traitements répétés. Ces trois études concernent également des glaucomes peu sévères (critères d'exclusion : c/d > 0,5, MD entre -3 et -6dB sur périmétrie automatisée).

Là encore, au cours de ces trois études, on retrouve une tolérance excellente du traitement : aucun effet secondaire n'a été rapporté au long cours.

#### ▶▶▶▶ Effet selon la voie d'administration

La citicoline est administrée par voie intra-musculaire dans la plupart de ces études car la voie orale n'a été disponible qu'à partir de 2003. L'étude de 2003 de l'équipe de Rejdak a donc pour objectif de rechercher si la citicoline donnée par voie orale a une efficacité similaire à la voie IM <sup>(25)</sup>. La citicoline est administrée per os pendant deux périodes de 15j, séparée d'un arrêt de 15j chez 21 patients glaucomateux. Les PEV réalisés 15j après l'arrêt du traitement retrouvent une diminution significative des latences et une augmentation significative des amplitudes chez 62% des patients, suggérant donc une efficacité similaire, à court terme, de la citicoline orale.

L'équipe de Parisi a également comparé l'efficacité de ces deux voies d'administration lors de sa troisième étude de 2008 <sup>(24)</sup>. Les 60 patients étaient en effet randomisés en trois groupes : un groupe non traité, un groupe traité par citicoline en injection intra-musculaire (Cebroton) de 1000 mg/j et un groupe traité par citicoline (Densmore) par voie orale à la dose de 1600 mg/j, par période de 60 jours. A un an, dans les deux groupes traités par citicoline, quelque que soit la voie d'administration, on retrouve une amélioration significative des résultats électrophysiologiques par rapport au groupe non traité. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes traités tout au long de l'étude concernant les différents paramètres étudiés, PEV, pERG, RCT. Aucun effet secondaire n'a été décrit au cours du traitement administré par ces deux voies.

Ces deux études ont donc permis de montrer que l'effet bénéfique de la citicoline sur la conduction nerveuse

dans le glaucome existe même lorsque le traitement est donné par voie orale. Ceci est une donnée importante lors d'un traitement au long cours, afin de favoriser la compliance du patient. L'utilisation de la voie orale est également beaucoup plus simple chez des enfants, notamment lors du traitement de l'amblyopie.

#### ■ Etude dans la NOIAA

La neuropathie optique ischémique antérieure aigue (NOIAA) est une ischémie irréversible de la tête du nerf optique survenant de manière brutale et induisant une baisse sévère de l'acuité visuelle. De nombreux traitements pharmacologiques ont été étudiés dans le but d'améliorer la fonction visuelle chez ces patients, tels que les corticoïdes, les anticoagulants, la diphenylhydantoïne, l'oxygénothérapie hyperbare... <sup>(26)</sup> Mais aucun n'a prouvé son efficacité. Certaines études ont retrouvé une amélioration de l'acuité visuelle après traitement par levodopa et carbidopa <sup>(27)</sup>, mais ceci n'a pas été confirmé par d'autres auteurs <sup>(28)</sup>. Devant les résultats encourageants des études sur l'effet neuroprotecteur de la citicoline dans le glaucome <sup>(22-24)</sup> et des pathologies neurologiques telles que la maladie de Parkinson <sup>(5,6)</sup>, l'équipe de Parisi décide d'étudier l'effet de la citicoline sur la fonction rétinienne et la conduction nerveuse dans la NOIAA. Le glaucome chronique à angle ouvert et la NOIAA partagent en effet des mécanismes physiopathologiques similaires, notamment un facteur ischémique entraînant l'apoptose des cellules ganglionnaires <sup>(29)</sup>.

Il s'agit d'une étude menée par l'équipe de Parisi en 2008 chez 26 patients atteints de NOIAA (plus de 6 mois après l'épisode aigu), en dehors des atteintes secondaires à une maladie de Horton : exclusion des patients présentant des céphalées, diminution du battement de l'artère temporale, claudication de la mâchoire, VS et CRP élevées... <sup>(30)</sup>. Ces patients ont été randomisés en deux

groupes : un traité par citicoline par voie orale pendant deux périodes de 60 jours, chacune suivie d'un wash-out de 60 jours et un groupe non traité. L'acuité visuelle a été mesurée et les PEV et pERG enregistrés à J0 puis tous les 2 mois pendant 1 an. L'étude des PEV et ERG a été préférée à celle du champ visuel pour les mêmes raisons que celles citées précédemment, lors des études sur le glaucome réalisées par cette même équipe<sup>(19-24)</sup>.

À la fin du premier cycle de traitement à J60, on observe une amélioration significative de l'acuité visuelle et des paramètres électrophysiologiques dans le groupe traité par rapport aux valeurs initiales et au groupe non traité. Cependant, après la première période de wash-out, à J120, on retrouve une diminution de l'acuité visuelle et une dégradation des PEV et pERG, avec diminution des amplitudes et augmentation des latences, dans le groupe traité. Ces valeurs restent meilleures que celles mesurées à J0 mais de manière non significative. Un deuxième cycle de 60j de traitement est donc débuté entraînant une nouvelle amélioration de tous les résultats. À 1 an, après la deuxième période de wash-out, même si l'on retrouve une légère dégradation de l'acuité visuelle et des paramètres électrophysiologiques, les résultats restent significativement supérieurs dans le groupe traité par rapport au groupe non traité et aux valeurs initiales. Aucun effet secondaire n'a été décelé au cours de cette étude.

Ainsi, comme dans le glaucome, la citicoline induit une amélioration des réponses rétinienne (pERG) et post-rétinienne (PEV) mais cette amélioration n'est stable qu'après un traitement répété. Des études supplémentaires sont donc nécessaires, notamment sur de plus grandes cohortes et contre placebo pour confirmer ces premiers résultats.

## ■ Etudes en cours

Une synthèse de ces différents travaux sur la citicoline, a été présentée lors de la session neuroprotection de l'European Glaucoma Society à Leuven.

Actuellement deux études cliniques sont en cours.

Une étude clinique randomisée en double aveugle citicoline contre placebo au CHU de Nice: neuroprotection dans les neuropathies radiales après traitement par protonthérapie de mélanome choroidien. La neuropathie optique radio-induite est une complication extrêmement fréquente de la radiothérapie par protonthérapie oculaire réalisée dans le cadre du traitement des mélanomes choroïdiens. Elle se manifeste de façon brutale habituellement entre le 6<sup>ème</sup> mois et la cinquième année après irradiation oculaire. Elle se caractérise par une chute notable et irréversible de l'acuité visuelle (acuité visuelle résiduelle généralement autour de 1/10<sup>ème</sup>). À ce jour, aucun traitement efficace de la neuropathie optique radio-induite n'est connu. Un suivi sur cinq ans des patients avec ou sans citicoline, permettra d'évaluer sur la fonction visuelle et les paramètres électrophysiologiques l'efficacité de cette molécule sur un type univoque de neuropathie optique.

Parallèlement, une étude clinique animale est menée à la faculté de Clermont-Ferrand sur les propriétés anti-apoptotiques de la citicoline sur les photorecepteurs et l'épithélium pigmentaire dans un modèle de DMLA atrophique.

## ■ Etudes et neuroprotection

La neuroprotection correspond à toute thérapeutique permettant de prévenir, retarder ou inverser l'apoptose cellulaire, quel'en soit la cause.

Concernant le domaine neurologique, dans les modèles animaux expéri-

mentaux d'AVC, la citicoline confère une neuroprotection aiguë et augmente la neuroplasticité et la neuroréparation en période subaiguë.

Chez l'homme, dans l'AVC, une méta-analyse de 10 essais cliniques comptant 2279 patients suggèrent une diminution de la morbidité et mortalité chez les patients ayant reçu de la citicoline.

De nouvelles investigations sur la citicoline avec un nombre de patients plus élevé, des critères diagnostiques uniformes pour l'inclusion, une évaluation neuropsychologique standardisée et si possible avec les techniques de neuro-imagerie moderne amélioreront également les connaissances sur les mécanismes d'action et les effets cliniques de cet agent neuroprotecteur<sup>(2)</sup>.

En ophtalmologie, dans le glaucome, les traitements neuroprotecteurs pourraient être très prometteurs<sup>(31)</sup> sachant que lors du diagnostic 30 à 50% des cellules ganglionnaires rétinienne sont déjà perdues.

De façon générale la transition des études pré-cliniques in vitro aux études cliniques chez l'homme n'a cependant pas été très concluante. Est-ce du à l'absence réelle de résultats ou à l'absence de critères cliniques pertinents?

Malgré les preuves apportées par les études expérimentales sur les animaux, il n'y a pas actuellement de démonstration convaincante de l'effet d'un traitement neuroprotecteur dans le glaucome chez l'homme. Il est en effet difficile en neuroprotection de mesurer l'efficacité et la progression dans les études cliniques et de définir des critères de résultats cliniques adéquats<sup>(31)</sup>.

De telles études devant inclure un très grand nombre de patients. En effet pour comparer un neuroprotecteur versus placebo les différents groupes de patients glaucomateux doivent présenter une grande similitude de leur



pathologie (âge, valeurs de la PIO, épaisseur cornéenne, gonioscopie, dispersion pigmentaire, taille papillaire, déficits visuel, indice de progression...) ainsi que des facteurs de risque identiques (antécédents familiaux, facteurs vasculaires, pathologies métaboliques associées...). De plus il est nécessaire d'établir des critères standardisés de progression du glaucome.

Un des principaux problèmes en neuroprotection dans le glaucome est la dépendance actuelle aux tests de champ visuel conventionnels. Ceux-ci sont en effet variables et la progression des déficits périmétriques est lente nécessitant des essais cliniques longs et coûteux. L'utilisation de l'HRT et du GDX comme marqueurs de progression pourrait être intéressante mais ces nouvelles technologies manquent de validation scientifique par rapport au champ visuel.

La détection des cellules rétinienne en cours d'apoptose serait un outil utile pour évaluer la progression du glaucome. L'imagerie in vivo des cellules ganglionnaires apoptotiques reste

encore un challenge scientifique. En effet, on estime à environ 20 le nombre de cellules entrant en apoptose chaque jour chez un adulte sain et ces cellules en voie d'apoptose ne sont détectables que durant 3 à 6 heures. A un instant donné, une rétine normale ne compte donc qu'un maximum de 5 cellules apoptotiques détectables. Même si ce nombre est plus important chez les patients glaucomateux, il reste quand même faible, environ 30 à 60 cellules détectables.

Une imagerie précise des cellules en voie d'apoptose serait très utile pour l'évaluation de la progression de la maladie dans les études concernant la neuroprotection<sup>(31)</sup>.

La démonstration de l'effet neuroprotecteur d'une molécule dans le glaucome chez l'homme semble donc excessivement complexe à réaliser ; Il est à noter que dans les pathologies neurodégénératives type Alzheimer, les neuroprotecteurs utilisés ont été validés à ce jour uniquement sur des critères fonctionnels, et pourtant ils sont largement utilisés dans la stratégie thérapeutique.

## Conclusions

Plusieurs études suggèrent l'existence d'un effet neuroprotecteur de la citicoline, pouvant permettre une amélioration des réponses nerveuses rétinienne et des voies visuelles post-rétiniennes dans différentes pathologies neuro-ophtalmologiques, telles que le glaucome chronique, l'amblyopie ou la neuropathie optique ischémique antérieure.

Un seul cycle de traitement avec de la citicoline semble insuffisant pour modifier l'histoire naturelle de la maladie, mais des traitements répétés pourraient stabiliser l'amélioration de la fonction visuelle obtenue.

Ce traitement neuroprotecteur pourrait donc être un complément utile aux différentes thérapeutiques déjà utilisées dans ces pathologies, d'autant plus que sa tolérance est excellente. Aucun patient n'a interrompu le traitement au cours de ces études et aucun effet secondaire n'a été rapporté au long cours. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- García-Cobos R, Frank-García A, Gutiérrez-Fernández M, Díez-Tejedor E. Citicoline, use in cognitive decline: vascular and degenerative. *J Neurol Sci*. 2010 Dec 15;299(1-2):188-92. Epub 2010 Sep 27.
- Saver JL. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis*. 2008 Fall;5(4):167-77. Review.
- Secades, Frontera. CDP-choline: pharmacological and clinical review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995; 17(Suppl B): 2-54
- Weiss GB. Metabolism and actions of CDP-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Sci* 1995; 56: 637-60
- Manaka, Fuchinoue et al. Mechanism of action of CDP-choline in Parkinsonism. *Brain and Nerve* 1971; 24: 1051-66
- Birbamer, Gesterbrand et al. CDP-choline in the treatment of Parkinson's disease. *New Trends in Clinical Pharmacology* 1990; 4: 1-6
- Hurtado O, Lizasoain I, Moro MA. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline. *Stroke* 2011;42(1 Suppl):S33-5.
- Gottlob, Charlier. Visual acuities and scotomas after one week levodopa administration in human amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2722-8
- Morgan J.; European Glaucoma Society, Leuven, May 2008.
- Osborne N.; European Glaucoma Society, Leuven, May 2008.
- Matyja E, CDP-choline protects motor neurons against apoptotic changes in a model of chronic glutamate excitotoxicity in vitro, *Folia Neuropathol* 2008; 46 (2): 139-148
- Mir C, CDP-Choline Prevents Glutamate-Mediated Cell Death in Cerebellar Granule Neurons, *J Mol Neurosci*, 2003 Feb; 20(1): 53-60
- Hurtado O, Moro MA, Cárdenas A, Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol Dis*. 2005 Mar;18(2):336-45.
- Oshitari T, Yoshida-Hata N, Yamamoto S. Effect of neurotrophic factors on neuronal apoptosis and neurite regeneration in cultured rat retinas exposed to high glucose. *Brain Res*. 2010 Jul 30;1346:43-51. Epub 2010 Jun 2.
- Pecori, Virno et al. Therapeutic value of citicoline in the treatment of glaucoma (computerized and automated perimetric investigation). *Int Ophthalmol* 1989; 13: 109-112
- Virno, Pecori et al. The prospective effect of citicoline on the progression of the perimetric defects in glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow-up). *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 232 (suppl): 56-57
- Pfeiffer, Tillmon et al. Predictive value of the pattern electroretinogram in high-risk ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 1710-5
- Horn, Jonas et al. Monitoring glaucoma progression with visual evoked potentials of the blue-sensitive pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1828-34
- Maffei, Fiorentini et al. Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. *Science* 1981; 211: 953-5
- Parisi, Colacino et al. Effects of nicergoline on the retinal and cortical electrophysiological responses in glaucoma patients: a preliminary open study. *Pharmacol Res* 1999; 40: 249-55
- Parisi, Manni et al. Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology* 2001; 108: 905-12
- Parisi, Manni et al. Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 1999; 106: 1126-34
- Parisi V. Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline): a study of 8 years of follow-up. *Doc Ophthalmol*, 2005; 110: 91-102
- Parisi, Coppola et al. Evidence of neuroprotective role of citicoline in glaucoma patients. *Progress in Brain Research*, 2008; 173: 541-554
- Rejdak R, Toczowski J, Kurkowski J, Kamiski ML, Rejdak K, Stelmasiak Z, Grieb P. *Med Sci Monit*. 2003 Mar;9(3):PL24-8. Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma.
- Mathews MK. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Current opinion in ophthalmology* 2005; 16: 341-345
- Johnson, Gould, Krobelt. Effect of levodopa and carbidopa on recovery of visual function in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy of longer than six months duration. *American Journal of Ophthalmology* 1996; 121: 77-83
- Simsek, Eryilmaz, Acaroglu. Efficacy of levodopa and carbidopa on visual function in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Internal Journal of clinical practice* 2005; 59: 287-290
- Osborne, Ugarte, Chao et al. Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. *Survey of Ophthalmology* 1999; 43 (suppl 1): S102-S128
- Parisi, Coppola, Ziccardi et al. Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline): a pilot study in patients with non-arteritic ischemic optic neuropathy. *European Journal of Neurology* 2008; 15 (5): 465-74
- European Glaucoma Society, new light on neuroprotection, Leuven May 2008, Summary pages 1-19.

# Performances cliniques des lentilles de contact journalières jetables souples, au confort amélioré \*

JAMES WOLFFSOHN<sup>(1)</sup>, OLIVIA HUNT<sup>(2)</sup>, ASHOK CHOWDHURY<sup>(3)</sup>

1 : Vice-Doyen des Sciences de la Vie et de la Santé à l'Université d'Aston et professeur d'Optométrie.

2 : Clinicienne principale de la Clinique d'Optométrie de l'Université d'Aston et tuteur de dernière année.

3 : Instructeur clinique à la Clinique d'Optométrie et conférencier à l'Université d'Aston.

Ces dix dernières années, l'inconfort ressenti par les porteurs de lentilles de contact (principalement en fin de journée) a fait couler beaucoup d'encre et cela a contribué à l'augmentation du nombre de patients abandonnant les lentilles de contact chaque année. Plusieurs études ont été réalisées afin d'étayer ces affirmations. L'inconfort, plus particulièrement en fin de journée, est la principale cause d'abandon<sup>(1)</sup>. Les symptômes de sécheresse oculaire sont ce dont les patients se plaignent le plus souvent : <sup>(2,3)</sup> en effet, 70% des porteurs de lentilles signalent ces symptômes en fin de journée,<sup>(4)</sup> et environ un tiers de ces porteurs finissent par abandonner les lentilles <sup>(1)</sup>.

La plupart des études évaluent les signes et symptômes causés par le port de lentilles durant la journée, mais ignorent la période la plus critique : la fin de journée, période à laquelle l'inconfort se déclare. Bien que la durée moyenne de port des lentilles soit d'environ 13 à 14 heures par jour,<sup>(3-5)</sup> les dernières 60 à 90 minutes sont généralement décrites comme inconfortables. C'est pourquoi l'inconfort dicte souvent la durée de port des lentilles, plutôt que le choix. Étant donné que moins de 10% des porteurs réussissent à garder leurs

lentilles 16 heures par jour,<sup>(3)</sup> les deux études décrites dans cet article ont été les premières à réaliser une évaluation systématique de la performance des lentilles après avoir été portées plus de 12 heures.

Des études réalisées à l'Université d'Aston se sont penchées sur l'amélioration du matériau Nelfilcon A de CIBA VISION, utilisé dans leurs lentilles de contact journalières jetables. Le groupe de recherche du professeur Brian Tighe a découvert que le matériau, constitué d'alcool polyvinylique polymérisé (PVA), déposait un peu de son contenu dans l'œil pendant le port <sup>(6)</sup>. On pourrait croire que l'infiltration de produits chimiques dans l'œil serait un point négatif, hors le PVA est un supplément lacrymal bien établi <sup>(7)</sup>. En 2006, les auteurs ont publié la preuve qu'en manipulant la quantité de PVA dans la matrice des lentilles de contact, le confort de la surface oculaire pourrait être amélioré ; en se basant sur cette théorie, CIBA VISION a pu développer un nouveau matériau *All Day Comfort*, qui a amélioré le confort de la surface oculaire par rapport aux anciennes lentilles <sup>(8)</sup>.

Depuis cette étude, de nombreux fabricants ont lancé un certain nombre de lentilles de contact journalières jetables modifiées, visant à améliorer le confort du patient. Les lentilles

*SofLens one day* (Bausch & Lomb) optimisent le confort du patient, grâce à leur épaisseur réduite et leur géométrie, en créant des transitions de surface postérieure plus douces et des interactions lentille/paupière réduites lorsque le patient cligne des yeux. En outre, la lentille est faite de matériau à haute teneur en eau (Hilafilcon B) et est conditionnée dans une solution de conservation contenant de la poloxamine, qui se fixe et se libère lentement sur la surface de la lentille. Les lentilles *1-Day Acuvue Moist* (Etafilcon A; Vistakon, Johnson and Johnson) utilisent la technologie LACREON™, qui intègre de façon permanente le poly vinyl pyrrolidone dans le matériau Etafilcon A.

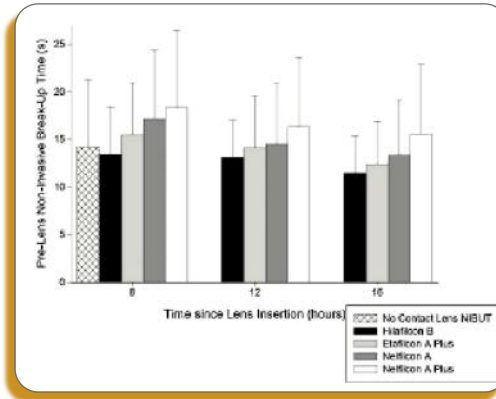
CIBA VISION a également amélioré ses lentilles journalières jetables *DAILIES* avec *AquaComfort Plus* en ajoutant de l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) et du macrogol (PEG, qui se fixe au PVA, prolongeant sa libération) au PVA à grand poids moléculaire. Ces lentilles sont commercialisées sous le nom de *DAILIES AquaComfort Plus*.

Dans une seconde étude, publiée dans le numéro spécial « problèmes de sécheresse oculaire » de la revue *Contact Lens and Anterior Eye* en 2010, les auteurs ont étudié 34 sujets portant chacune de ces nouvelles lentilles au « confort amélioré » pour comparer leurs

\* Article réalisé en collaboration avec Ciba Vision

	Temps de port des lentilles			Importance
	8 heures	12 heures	16 heures	
Temps de rupture du film lacrymal non-invasif avant lentilles (secondes)	16,1 ± 6,8	14,5 ± 6,0	13,2 ± 7,0	F = 32,0 p < 0,001
Hauteur du prisme lacrymal (mm)	0,27 ± 0,08	0,25 ± 0,08	0,23 ± 0,08	F = 26,96 p < 0,001
Température de la surface oculaire (°C)	35,70 ± 0,99	35,64 ± 0,94	35,58 ± 0,91	F = 119,7 p < 0,001
Hyperhémie bulbaire (% de couverture des vaisseaux sanguins)	6,3 ± 3,5	6,3 ± 3,6	7,7 ± 4,5	F = 11,54 p < 0,001

**Tableau 1 :** Réponses oculaires au port de lentilles de contacts journalières jetables souples au confort amélioré. Les données suivantes sont une moyenne des quatre lentilles utilisées dans cette étude <sup>(9)</sup> (Publiées avec la permission du CLAE)



**Figure 1 :** Temps de rupture du film lacrymal non-invasif (NIBUT) après le port de lentilles de contact journalières jetables souples au confort amélioré.

performances <sup>(9)</sup>. Il est difficile d'évaluer objectivement le confort car cacher le nom des lentilles au patient signifierait ouvrir l'emballage des lentilles, lesquelles pourraient ne plus être stériles. Mais les investigateurs ne connaissaient pas le nom des lentilles portées et ont mesuré objectivement le volume du film lacrymal, la stabilité lacrymale et l'hyperhémie bulbaire, preuves d'un œil sain et confortable ainsi que des effets lubrifiants des nouvelles lentilles de contact <sup>(10)</sup>.

Après une semaine de port pour chaque type de lentilles, des mesures ont été faites à 8, 12 et 16 heures après l'insertion. Chaque lentille a été portée le même nombre d'heures par jour et pendant le même nombre de jours en semaine. Après que chacune des

lentilles de contact ait été portée et évaluée, les mêmes mesures furent réalisées sur tous les sujets après une semaine sans porter de lentilles de contact (au même moment de la journée qu'après huit heures avec lentilles) afin d'évaluer les caractéristiques de la surface oculaire.

Au cours de la journée, le volume et la stabilité du film lacrymal sont réduits (**Tableau 1**). Cependant, le temps de rupture du film lacrymal non-invasif après-lentilles (NIBUT) était plus stable avec les lentilles *DAILIES AquaComfort Plus*, qu'avec les autres lentilles évaluées (F = 6,0, p < 0,01; **Figure 1**), et le film lacrymal était fixé sur la surface de la lentille plutôt que dans le ménisque lacrymal (p < 0,05).

## Conclusion

Aujourd'hui, les gens passent beaucoup plus de temps devant des écrans (ordinateurs...) et souvent dans des environnements à air conditionné, qui sèchent les yeux en raison de la réduction du nombre de clignements causée par la concentration ; il est donc conseillé de porter des lentilles de contact qui apportent de la stabilité au film lacrymal <sup>(11)</sup>. Ces études identifient donc les avantages des lentilles de contact journalières jetables améliorant le confort de nos patients, dans notre tentative de réduire la sécheresse oculaire de fin de journée. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1 Pritchard, N Fonn, D Brazeau, D. (1999) Discontinuation of contact lens wear: a survey. *Int Contact Lens Clin* 26, 157–62.
- 2 Maruyama, K Yokoi, N Takehisa, Y, Kinoshita, S. (2004) Effect of environmental conditions on tear dynamics in soft contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45, 2563–8.
- 3 Riley, C Young, G Chalmers, R. (2006) Prevalence of ocular surface symptoms, signs, and uncomfortable hours of wear in contact lens wearers: the effect of refitting with daily-wear silicone hydrogel lenses (Senofilcon A). *Eye Contact Lens* 32, 281–6.
- 4 Begley, CG Chalmers, RL Mitchell, GL Nichols, KK Caffery, B Simpson, T et al. (2001) Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America. *Cornea* 20, 610–8.
- 5 Long B, McNally J. (2006) The clinical performance of a silicone hydrogel lens for daily wear in an Asian population. *Eye Contact Lens* 32, 65–71.
- 6 Mahomed A, Tighe B. (2004) Contact lenses and comfort enhancers: in vivo and in vitro release of soluble PVA. *Ophthalmic Research* 36, 34.
- 7 Kita M, Ogura Y, Honda Y, Hyon SH, Cha IIW, Ikada Y. (1990) Evaluation of polyvinyl alcohol hydrogel as a soft contact lens material. *Graefes Archive of Clinical and Experimental Ophthalmology* 228, 533–7.
- 8 Peterson RC, Wolffsohn JS, Nick J, Winterton L, Lally J (2006). Clinical performance of daily disposable soft contact lenses using sustained release technology. *Contact Lens and Anterior Eye*. 29, 127–34.
- 9 Wolffsohn JS, Hunt OA, Choudhury A. (2010) Objective clinical performance of 'comfort' enhanced daily disposable soft contact lenses. *Contact Lens and Anterior Eye*. 33, 88–92.
- 10 Doughty, MJ. (1999) Re-wetting, comfort, lubricant and moisturising solutions for the contact lens wearer. *Contact Lens Ant Eye* 22, 116–26.
- 11 Blehm, C Vishnu, S Khattak, A Mitra, S Yee, RW. (2005) Computer vision syndrome: a review. *Survey of Ophthalmology* 50, 253–62.

# L'allergie oculaire : mise au point et perspectives en 2011 \*

MELISSA TOUATI ET SERGE DOAN - Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild et Hôpital Bichat, Paris

## Conservateurs, surface oculaire et allergie : données récentes

Pr Christophe Baudouin - Paris

La suppression des conservateurs dans le traitement des pathologies oculaires est devenue récemment le leitmotiv de tous les laboratoires pharmaceutiques. Il semble en effet logique à notre époque de ne pas en mettre sur un œil normal, et *a fortiori* encore moins, sur un œil fragilisé par une pathologie chronique. De même, diminuer les fréquences d'instillations et proposer les produits les moins agressifs possibles vont de soi.

Le Pr Baudouin pose d'ailleurs la question : dans le traitement de ces pathologies allergiques, à quoi peut-on attribuer l'échec d'un traitement... A son inefficacité ?...Ou à ses effets secondaires ?

Il souligne aussi le problème de la durée du traitement : plus un traitement est ancien, plus il peut entraîner des effets indésirables. Et il rappelle bien que ce n'est pas parce qu'un traitement était « jusque là » bien toléré, qu'il ne peut pas être la cause d'une allergie soudaine.

Mais quels sont ces fameux conservateurs ?

Pendant longtemps, les dérivés mercuriels ou la chlorhexidine, très allergisants, ont dominé ; puis les ammoniums quaternaires sont apparus, avec en particulier le chlorure de benzalkonium. Celui-ci est un bon conservateur et peu toxique à court terme, mais à long terme, tel un détergent, il déstabilise le film lacrymal, entraîne une inflammation chronique et a une action négative sur les nerfs cornéens. Ces effets secondaires sont difficiles à mettre en évidence dans des yeux allergiques, du fait des problèmes de surface oculaire préexistants, mais ils ont été simples à démontrer dans le traitement des yeux atteints de glaucome, qui n'ont aucun problème de surface au départ, mais seulement un traitement au long cours.

Ces intolérances au chlorure de benzalkonium se manifestent donc de diverses façons, allant d'irritations chroniques banales jusqu'à des réactions immuno-allergiques beaucoup plus sévères.

Le Pr Baudouin insiste enfin sur le fait que l'inflammation retrouvée en histologie au niveau de la conjonctive de ces patients augmente aussi avec le nombre de traitements instillés, ce qui prouve l'effet dose-dépendant des intolérances au conservateur.

Les antiallergiques existent déjà sous forme de collyres sans conservateur, mais pas encore dans la classe des

antihistaminiques. C'est maintenant chose faite et cela va probablement changer les stratégies thérapeutiques.

## Les formes cliniques sévères : comment les reconnaître et les prendre en charge ?

Dr Serge Doan - Paris

Les formes sévères sont heureusement les plus rares. Elles posent peu de problèmes diagnostiques, mais plutôt des problèmes thérapeutiques. Ce sont les kératoconjonctivites vernoales (KCV) et les kératoconjonctivites atopiques (KCA).

Pourquoi sévères ? Car il existe une kératite, une corticodépendance (souvent importante et aggravée par l'automédication qui en découle) et un impact sur la vie quotidienne.

La KCV est une allergie étrange, apparaissant chez l'enfant, plutôt le garçon, pendant les périodes estivales, avant 10 ans et disparaissant à la puberté. Chez ces patients seuls la moitié auront un bilan allergique positif et un terrain atopique. Et beaucoup de la physiopathologie de cette maladie est encore inconnue. Les symptômes classiques sont la photophobie, le prurit, l'hyperhémie conjonctivale. Les papilles géantes retrouvées en éversant la

\* Symposium Satellite Bausch + Lomb des JRO  
Vendredi 11 Mars 2011



paupière supérieure sont le principal critère diagnostique, alors que l'atteinte limbique avec bourrelet inflammatoire est plus rare en occident (mais plus fréquente en Afrique où elle peut prendre une forme cécitante avec pannus cornéen évolutif). L'apparition de complications cornéennes est classique, avec une kératite ponctuée superficielle, un ulcère ou une plaque vernale, et enfin l'apparition d'une taie cicatricielle.

Dans le traitement de la KCV, le Dr Doan préconise le port de lunettes de soleil et casquette, des lavages au sérum physiologique sans conservateur (et mis au réfrigérateur pour l'effet anti-inflammatoire du froid), des collyres antiallergiques (antihistaminique et antidégranulant mastocytaire) de préférence sans conservateurs, voire des antihistaminiques par os.

En cas de crise avec complications cornéennes, on pensera aux corticoïdes, mais toujours en cure la plus courte possible et après avoir « éduqué » les parents. Les enfants qui présentent des ulcères ou plaques étant une indication, pour le Dr Doan, à débuter un traitement de fond par ciclosporine collyre 2 % pendant la saison estivale.

Chez l'adulte, la forme la plus sévère de conjonctivite allergique est la kérato-conjonctivite atopique (KCA). Elle survient exclusivement chez des sujets atteints de dermatite atopique et se manifeste par un eczéma péri-oculaire, une peau cartonnée, une blépharite avec perte des cils (madarose), et une conjonctivite papillaire chronique qui peut évoluer vers de la fibrose. Comme pour la KCV, ce sont en fait des conjonctivites partiellement allergiques car il existe en plus des phases allergiques pures, des phases de maladies chroniques avec des médiateurs de l'inflammation différents de ceux de l'allergie classique ; ceci explique probablement l'inefficacité des antiallergiques dans certains cas.

Les complications les plus fréquentes des KCA sont les kératites et les effets iatrogènes liés aux corticoïdes (glaucome, cataracte et infections).

Dans le traitement de leur eczéma palpébral on proposera des dermocorticoïdes et pas de dexaméthasone au long cours. Le tacrolimus en pommade cutanée est particulièrement utile en cas de dépendance.

Ces patients sont difficiles à traiter car souvent cortico-dépendants et car la plupart des antiallergiques, comme dit plus haut, sont peu efficaces. Ils nécessitent fréquemment un traitement au long cours par collyre à la ciclosporine 0,5 à 2%, qu'ils tolèrent hélas souvent mal.

## Que peut nous apporter l'allergologue ?

*Dr Jean-Luc Fauquert, Clermont-Ferrand*

L'allergologue va d'abord réaliser un interrogatoire policier sur le Mode de vie du patient. Il analysera aussi ses antécédents familiaux et personnels. Il va s'atteler à rechercher une unité de temps et de lieu des symptômes, à l'origine de la crise allergique. Par exemple, l'allergie aux acariens lorsque les symptômes s'expriment toujours dans les mêmes circonstances d'exposition au domicile (séjour chez les grands parents ou au ski du fait de la moquette et d'un appartement surchauffé), séjour dans un habitat qui héberge un chat. L'allergie aux pollens de bouleau s'exprime au début du printemps en mars-avril, celle vis-à-vis des graminées en mai-juin. Il recherche aussi la présence d'allergies croisées (ex : pomme et pollen du bouleau).

Le Dr Fauquert engage par contre tous les ophtalmologistes à au moins rechercher systématiquement un terrain atopique, dont témoignent des antécédents personnels ou familiaux d'asthme, d'eczéma, d'urticaire allergique, d'allergie alimentaire, de rhinite ou de conjonctivite allergique. On pourra s'aider de la recherche d'une augmentation des éosinophiles dans le sang (> 600) ou par le dosage des IgE

totales ou de tests multiallergéniques. Le patient ne sera pas adressé à l'allergologue dans l'urgence notamment en cas de complication qui peut justifier d'emblée un traitement ophtalmologique. Les traitements antihistaminiques par voie générale devront être interrompus depuis une semaine.

Le Dr Fauquert insiste également sur l'importance de savoir distinguer les formes graves de conjonctivites (vernale et atopique) des formes bénignes (conjonctivites aiguës et saisonnières), ainsi que les conjonctivites perannuelles. Ces dernières seront qualifiées « d'intermittentes » ou « persistantes » en fonction de leur évolution.

Pour ces formes bénignes de conjonctivites, on s'attachera à rechercher une hypersensibilité immédiate, survenant dans les 30 mn après le contact avec un allergène, qui implique un mécanisme IgE dépendant.

Chez l'allergologue le bilan complémentaire consistera à pratiquer des Prick tests (aux pneumallergènes : acariens, pollens, moisissures, poils de chat ou aux trophallergènes- allergènes alimentaires) et des dosages d'IgE spécifiques d'un allergène.

En cas de bilan de kératoconjonctivite vernale ou atopique, il réalisera en plus des tests d'hypersensibilité retardée, appelés Patch-tests, la réaction cutanée survenant 6 h à 3 jours après.

Actuellement il serait même envisagé la possibilité d'une participation alimentaire à la KCV puisque l'équipe du Dr Fauquert a réussi à réaliser les symptômes d'une vernale après ingestion de certains aliments (exemple du sujet sensibilisé à la noisette qui développe des symptômes de vernale après avoir ingéré de la noisette).

La pertinence du bilan doit être interprétée en fonction du contexte : un résultat positif à un test signifie qu'il existe une sensibilisation du sujet à un allergène, mais le diagnostic d'« allergie » vraie n'est posé qu'en cas de développement de symptômes après contact avec cet allergène dans la vie quotidienne.

## Les pièges diagnostiques

Dr Bruno Mortemousque - Bordeaux

Les conjonctivites aiguës types saisonnières ou la conjonctivite vernale sont des pathologies assez faciles à diagnostiquer. En revanche, les formes chroniques sont plus difficiles à étiqueter. Par exemple, une conjonctivite perannuelle n'est pas évidente à différencier, en dehors d'une poussée inflammatoire, d'une conjonctivite sèche. Et l'examen n'est pas toujours contributif : la présence de fibrose conjonctivale signe une inflammation ancienne mais n'indique en rien l'étiologie de cette inflammation.

Il faut s'attacher donc à réaliser un interrogatoire policier, et, primordial en surface oculaire, un examen de la peau du visage et des paupières, à la lumière du jour.

À la lampe à fente, le Dr Mortemousque conseille de regarder plus finement encore la peau des paupières, à la recherche d'eczéma, d'anomalies de position (entropion, trichiasis), et, au niveau du bord libre des paupières, d'une méibomite, blépharite séborrhéique ou staphylococcique. Il faut examiner ensuite les conjonctives bien sûr, à la recherche d'une hyperhémie, d'hyperlaxité, de fibrose, papilles ou follicules, puis mesurer le ménisque lacrymal, le Break up time et le test de Shirmer. Les colorants vitaux classiques (fluorescéine et vert de lissamine) permettront enfin d'étudier la cornée et la conjonctive. Il faudra aussi penser à la toxicité de collyres instillés.

Le Dr Mortemousque rejoint d'ailleurs le Pr Baudouin sur ce sujet : il existe au départ une pathologie avec des symptômes spécifiques, qui avec la pérennisation de l'inflammation due à la maladie ou aux traitements instillés et

à leurs effets secondaires, va donner naissance à de multiples plaintes, noyant la pathologie initiale.

Il en conclut qu'il faut donc toujours prendre le patient en charge dans sa globalité et prendre son temps lors de l'interrogatoire et de l'examen.

## Stratégies thérapeutiques

Pr Pierre-Jean Pisella - Tours

Le Pr Pisella a évoqué dans la dernière partie du symposium les bases du traitement d'une conjonctivite allergique dans sa forme la plus classique. Tout d'abord, il prescrit systématiquement des lavages oculaires répétés en cas de crise, expliquant que le film lacrymal est souvent de mauvaise qualité dans ses formes allergiques, or c'est un élément de défense capital. Le lavage fréquent permet d'éliminer les allergènes à la base de la symptomatologie.

Dans le cadre de l'allergie de type immédiate IgE médiée, le mastocyte, cellule au cœur de la réaction allergique, entraîne des réactions cliniques de deux types. La phase initiale que l'on appelle aussi phase aiguë, provoque la libération de l'histamine, principal médiateur à l'origine des signes cliniques les plus parlants. La deuxième phase, dite « retardée ou d'inflammation », met en jeu toute une cascade de médiateurs inflammatoires (type TNF alpha, interleukines...). Il faut donc agir en ciblant le mastocyte et les produits de synthèse de cette cellule.

Il rappelle qu'aujourd'hui, les armes thérapeutiques dont nous disposons sont les suivantes :

- **Les antihistaminiques locaux**, agissent en bloquant les récepteurs H1

et sont les plus connus pour lutter contre l'action de l'histamine. Ils sont reconnus pour être d'action rapide et puissante sur les signes fonctionnels et pour diminuer l'afflux de cellules inflammatoires. Ils sont donc très utiles à la phase aiguë et leur action locale se fait dans un délai très court. Ils étaient jusqu'à présent recommandés dans le traitement d'attaque et moins dans le traitement au long cours, car étaient disponibles sous forme conservée. Aujourd'hui, il existe des anti-H1 sans conservateurs et comme l'a évoqué Christophe Baudouin, il est fortement recommandé d'éviter d'aggraver l'irritation de la surface oculaire par des conservateurs.

- **Les antidégranulants mastocytaires** dont le but est d'agir en amont avant que le mastocyte ait été activé, ont pour action d'inhiber sa dégranulation. Le délai d'action est plus long que les anti-H1 et ils sont efficaces surtout en prévention. Or, une fois que la symptomatologie est lancée et l'histamine déjà répandue à la surface de l'œil, leur action sera moins évidente. En revanche, ils sont depuis longtemps sans conservateurs ce qui les rend utiles par leur mode d'action et par leur caractère non conservé dans l'utilisation au long cours.

Actuellement, avec la mise à disposition d'anti-H1 sans conservateurs, ce schéma thérapeutique classique va peut-être évoluer puisque désormais, les anti-H1 locaux sans conservateurs seront susceptibles d'être utilisés plus longtemps que simplement dans le traitement aigu de la crise.

Enfin, il conclut en insistant sur le fait que les corticoïdes sont à réserver aux formes graves, et toujours en cure courte. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- P.J. Pisella, J.L. Fauquet, *L'allergie oculaire : rapport annuel des Sociétés d'ophtalmologie de France*, Bull Soc Ophtalmol Fr 2007 ; pp.1-328.  
 C. Baudouin et al. *Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly*. Progress in Retinal and Eye Research 2010 ; 29 : 312-334.  
 D. Vaede et al. *Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité*. Journal Français d'Ophtalmologie 2010 ; 33 : 505-524.  
 B. Mortemousque, F. Stoesser. *Conjonctivites allergiques*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Ophtalmologie 2007 ; 21-130-E-10.  
 A. Leonardi, *Role of Histamine in allergic Conjunctivitis*. Acta Ophthalmol. Scand. 2000 ; 78 : 18-21.

# OCT Spectral Domain/Spectralis 2011 \*

RAPPORTEUR : VALÉRIE LE TIEN - Service d'ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil



Présidé par le Professeur Eric Souied du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, le symposium « OCT Spectral-Domain Spectralis 2011 » en partenariat avec Sanotek s'est déroulé pour la deuxième année consécutive aux JRO le 10 mars 2011, à la Cité des Sciences et de l'Industrie à Paris.

Dans la première partie, « 8 perles en Spectralis », les différents orateurs ont présenté des cas cliniques et des images obtenues avec l'OCT Spectralis. De très belles images ont pu ainsi être montrées, dans des pathologies variées allant du Fundus Flavimaculatus (N. Puche) à la DMLA en passant par des maculopathies iatrogènes (M. Zmuda). Il est aussi possible d'observer également des images assez surprenantes en relation avec ce que l'on peut observer dans le vitré (G Querques). Ces cas cliniques ont souligné l'apport de OCT spectral domain dans l'exploration et le diagnostic des pathologies rétinien-

La deuxième partie était une mise au point sur l'apport de l'OCT haute définition dans l'exploration et le suivi des pathologies rétinien-

Le Professeur Staurengi a insisté sur l'importance de l'imagerie et en particulier de l'OCT dans le suivi et le traitement des pathologies rétinien-

Le Professeur Eric Souied a souligné l'intérêt de l'association entre OCT et angiographie dans la DMLA. L'apport de l'OCT Spectral Domain, couplé aux angiographies, est non négligeable dans l'exploration fine des formes cliniques de DMLA (F Coscas), des néovaisseaux choroïdiens du myope fort (M. Weber), des membranes épimaculaires (JF Korobelnik), des pathologies inflammatoires (C. Terrada), mais aussi dans les occlusions veineuses rétinien-

les anomalies choroïdiennes (P Gastaud).

Le développement et les progrès récents des techniques d'imagerie rétinien-

ces dernières années ont permis d'affiner la séméiologie des pathologies maculaires et rétinien-

L'OCT spectral domain permet non seulement de visualiser la région maculaire en tomographie avec une meilleure précision grâce à une augmentation de la résolution, mais aussi de mieux cibler les zones lésionnelles à étudier grâce au couplage possible avec l'angiographie et au système « Eye Tracking ». Un rendez-vous est pris pour une 3<sup>ème</sup> édition du symposium Spectralis l'année prochaine aux JRO 2012. ■

Conflits d'intérêts : aucun



\* Symposium Sanotek - JRO mars 2011

## DAILIES® AquaComfort Plus™, élargit sa gamme

Le laboratoire CIBA VISION, leader sur le marché des lentilles de contact en France, lance **2 nouveaux formats DAILIES® AquaComfort Plus™** afin de répondre aux attentes des porteurs de lentilles de contact :

- Un pack économique de 180 lentilles, idéal pour les porteurs réguliers de lentilles. Avec DAILIES® AquaComfort Plus™, le prix n'est plus un frein au port régulier de lentilles journalières.
- Un pack découverte de 10 lentilles DAILIES® AquaComfort Plus™, idéal en double équipement avec des lentilles mensuelles ou bimensuelles pour les vacances, voyages et activités sportives.

*D'après un communiqué de presse de CIBA VISION*

## PRECILENS a soufflé ses 30 bougies ...

C'est dans le cadre sympathique du Musée du Vin de Paris que **Precilens** a fêté ses 30 ans. Cette soirée a permis de retracer les étapes clés de Precilens : l'invention de la 1<sup>ère</sup> lentille souple progressive C2, son passage à la nanotechnologie, ses brevets internationaux ... et d'annoncer le lancement en 2012 d'une **lentille C2 mensuelle en matériau silicone hydrogel** ainsi que la mise en ligne de son nouveau site : [www.precilens.com](http://www.precilens.com)

*D'après un communiqué de presse de PRECILENS*

## Nouveau site internet pour BAUSCH + LOMB chirurgie

Venez découvrir nos 3 plateformes produits pour vous assister lors de vos **chirurgies en Cataracte et Rétine**, sur le site Internet de **Bausch + Lomb** [www.bausch-chirurgie.fr](http://www.bausch-chirurgie.fr). Vous y trouverez les nouveautés produits ainsi que les événements auxquels nous participons.

*Pour toute question sur les produits n'hésitez pas à contacter notre service clients au 0800 25 84 84.*

*D'après un communiqué de presse de Bausch + Lomb Chirurgie*

## BAUSCH + LOMB : une nouvelle lentille pour une vision nette et claire en particulier par faible luminosité.

Bausch + Lomb annonce le lancement des **lentilles de contact PureVision®2 avec optique High Definition™**, le dernier développement de la gamme de lentilles de la société en France.

Conçues pour réduire l'éblouissement et les halos tout en offrant une excellente vision, ces nouvelles lentilles de contact mensuelles réunissent plusieurs perfectionnements permettant de corriger les problèmes auxquels sont confrontés les porteurs de lentilles de contact, y compris l'aberration sphérique, effet optique pouvant provoquer vision floue, éblouissement et halos. Le résultat est une lentille qui offre une vision nette et claire, même par faible luminosité, pour une transmissibilité à l'oxygène et un confort, exceptionnels.

**PureVision®2 avec optique High Definition™ offre un design optimisé** permettant de réduire l'aberration sphérique sur toute la gamme de puissances.

*D'après un communiqué de presse de Bausch + Lomb*

## 5<sup>èmes</sup> Journées Nationales d'Information et de Dépistage de la DMLA « Dépister la DMLA pour éclaircir l'avenir »

**Du lundi 27 juin au vendredi 1er juillet 2011, l'Association DMLA** organise, en partenariat avec la SFO, le SNOF et le Syndicat National Autonome des Orthoptistes (SNAO) avec le soutien de Novartis, Bausch+Lomb et Novalis, les **Journées Nationales de dépistage de la DMLA**.

Pendant une semaine, les ophtalmologistes (libéraux et hospitaliers) reçoivent sur rendez-vous, les personnes de plus de 55 ans qui souhaitent bénéficier d'un dépistage de la DMLA.

A cette occasion, des guides d'information sur la maladie, le dépistage et les traitements, seront distribués au public. Pour connaître la liste des ophtalmologistes participants, se connecter sur le site Internet : [www.journees-dmla.fr](http://www.journees-dmla.fr) ou composer le **numéro vert : 0 800 00 24 26** (appel gratuit)

Dès la première édition en 2007, plusieurs centaines d'ophtalmologistes ont participé activement à ces Journées d'Information et de Dépistage. Leurs motivations : alerter sur la maladie et informer sur les traitements, inciter le plus grand nombre au dépistage et positionner cette pathologie en tant qu'enjeu de santé publique majeur. Depuis sa création en 2004, l'Association DMLA sensibilise le public à cette pathologie et apporte son soutien aux patients.

Elle est présidée par le **Pr Eric Souied (service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil)** et comprend un réseau de plus de 300 professionnels de la vision (110 ophtalmologistes, des orthoptistes, opticiens et scientifiques). Actuellement, plus de 1 500 patients en sont membres. L'Association DMLA a également vocation à promouvoir la recherche médicale dans ce domaine.

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





## Carl Zeiss Méditec : 2 nouvelles brochures, l'une pour les ophtalmologistes, l'autre pour leurs patients

La marque ZEISS pour les verres ophtalmiques a édité pour les ophtalmologistes une nouvelle brochure apportant des éclaircissements utiles sur **les prises de mesures et le centrage des verres**.

Carl Zeiss Vision démontre ainsi ses compétences dans la performance visuelle, en proposant **la gamme de verres individualisés la plus large du marché** avec notamment son dernier verre progressif individualisé **Gradal Individual EyeFit**.

**Côté patient**, Carl Zeiss Vision propose également une brochure pour leur **faire découvrir l'expérience, le savoir-faire ZEISS et le degré d'individualisation des verres de lunettes**. Le grand public peut ainsi **bénéficier d'informations** sur les défauts visuels, les verres correcteurs, la presbytie et la gamme de verres progressifs proposée par Carl Zeiss Vision.

Par ces actions auprès des ophtalmologistes et de leurs patients, **Carl Zeiss Vision leur fait découvrir l'univers et l'expérience ZEISS** à travers les différentes technologies optiques (optiques, instruments, chirurgie, verres ophtalmiques, etc.) **disponibles depuis plus de 160 ans**.

*D'après un communiqué de presse de Carl Zeiss Vision*

## Un nouveau partenaire pour les ophtalmologistes : EyeTechCare

**EyeTechCare®** développe pour l'ophtalmologie **des dispositifs médicaux thérapeutiques non-invasifs**, basés sur les HIFU (Ultrasons Focalisés de Haute Intensité). La technologie HIFU permet de réaliser un traitement ambulatoire, rapide et précis, à la fois efficace et bien toléré, tout en limitant les coûts et le risque pour le patient.

**EyeOP1®**, le premier dispositif développé par la société, est destiné au traitement du glaucome. **EyeOP1®**, en essais cliniques depuis mars 2010 à Lyon, utilise la procédure **UC3®** (Cyclo Coagulation Circulaire par Ultrasons) qui permet de réduire la pression intraoculaire en détruisant de façon partielle et contrôlée les corps ciliaires, qui produisent l'humeur aqueuse. Un moyen simple et non-invasif de traiter les patients de manière prévisible et reproductible. **EyeOP1®**, premier dispositif portable et très simple d'emploi pour le traitement du glaucome par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU) propose une solution à la fois sûre et efficace. Cette société est basée en région lyonnaise ; website : [www.eyetechcare.com](http://www.eyetechcare.com)

*D'après un communiqué de presse de EYETECHCARE*

## EBC MEDICAL présente un nouvel OCT : OCT CASIA de Tomey.

Plus qu'un **OCT** de segment antérieur, le **CASIA** ouvre la porte vers la **topographie** pour des applications en **chirurgie réfractive** et suivi de **greffe**, en analysant à la fois la face antérieure et la face postérieure de la cornée. Il permet aussi de réaliser une **gonioscopie numérisée** grâce à la reconstruction en **3 dimensions** du **segment antérieur**.

**Un nouvel outil indispensable pour la chirurgie réfractive et le diagnostic du glaucome.**

*D'après un communiqué de presse de EBC Médical*

## LU POUR VOUS...

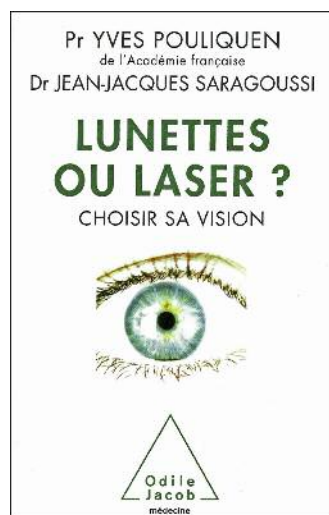
Face à la myopie, à l'hypermétropie, à l'astigmatisme et à la presbytie, lunettes et lentilles ne sont plus le seul recours. Il est désormais possible d'opérer l'œil sain en toute sécurité pour retrouver une vue excellente sans correction.

Le **Professeur Yves Pouliquen**, ancien chef du service d'Ophtalmologie de l'Hôtel Dieu de Paris et membre de l'Académie Française et le **Docteur Jean-**

**Jacques Saragoussi**, praticien à l'Hôtel-Dieu de Paris et chirurgien à la Clinique de la Vision, retracent vingt-cinq ans d'histoire de la chirurgie réfractive et expliquent les techniques chirurgicales qu'il est aujourd'hui possible de proposer aux patients et dans quelles conditions.

Ce livre s'adresse non seulement aux patients intéressés, mais également aux orthoptistes en formation, aux infirmières et aux secrétaires d'ophtalmologie.

Enfin, les ophtalmologistes ne pratiquant pas la chirurgie réfractive y trouveront les réponses actualisées aux questions de leurs patients.



**Retrouvez tous nos congrès  
Inscriptions et programmes sur :**

**[www.jbhsante.fr](http://www.jbhsante.fr)**

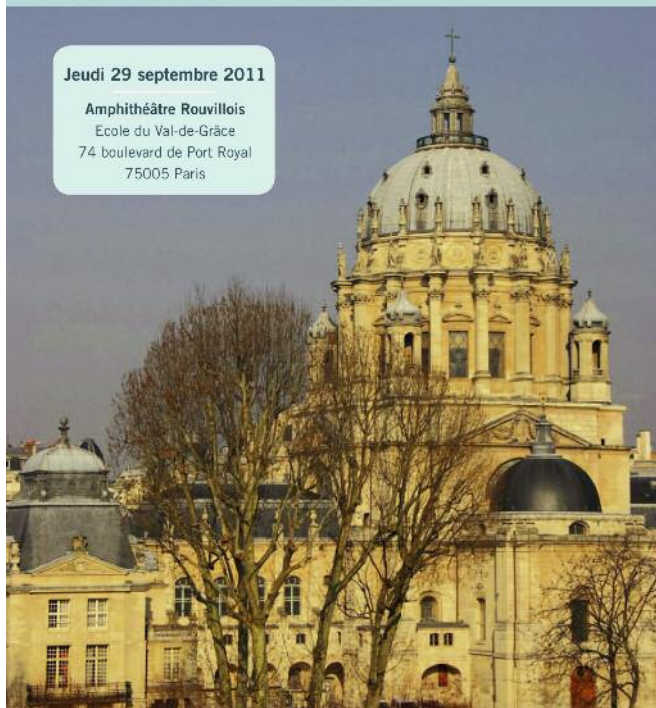
## Ophtalmologie en situations de conflits

Agrément  
FMC/SFO

Retours d'expériences - Perspectives

**Jeu**di 29 septembre 2011

Amphithéâtre Rouvillois  
Ecole du Val-de-Grâce  
74 boulevard de Port Royal  
75005 Paris



Organisation: Service d'Ophtalmologie, Hôpital du Val-de-Grâce, Professeur J.P. RENARD

## Ophtalmologie en situations de conflits

Retours d'expériences - Perspectives

**Jeu**di 29 septembre 2011

Hôpital du Val-de-Grâce

### Avant-programme

- L'opération PAMIR en Afghanistan (Français, Britanniques...)
- Les lasers en milieu militaire (Limites, dangers...)
- Environnements particuliers (Plongée, haute-montagne...)
- Urgences traumatiques - Actualités - Recommandations

**INSCRIPTION** avant le 10 septembre 2011

> **Par courrier** : à envoyer à l'adresse suivante

Service d'Ophtalmologie  
Hôpital du Val-de-Grâce  
74, boulevard de Port Royal  
75005 Paris

> **Par e-mail** : ophtalmologievaldegrace@yahoo.fr

Agrément  
FMC/SFO

Renseignements : Laurent Maciejewski  
Tél : 01 40 51 43 12 - Fax : 01 40 51 43 39



## DIPLOME UNIVERSITAIRE IMAGERIE RETINIENNE ET TRAITEMENTS MACULAIRES

**Université PARIS EST-CRETEIL (UPEC)**  
Faculté de Médecine de Créteil

Responsables de l'enseignement  
Professeur E. SOUIED  
Professeur Associé G. QUERQUES  
Docteur V. LE TIEN  
Docteur N. LEVEZIEL  
Docteur N. PUCHE  
Docteur J. TILLEUL

Durée des cours (1 an)  
4 modules de 2 jours  
jeudi et vendredi  
répartis sur l'année

### • Dates des cours théoriques :

3 et 4 Novembre 2011 - 5 et 6 Janvier 2012  
9 et 10 Février 2012 - 29 et 30 Mars 2012  
au laser thermique et de photothérapie dynamique

### • Programmes théoriques et pratiques :

#### • 4 séminaires théoriques de 2 jours

- 1 : diabète et pathologies ischémiques rétinienues, anomalies vasculaires rétinienues
- 2 : néovascularisation choroïdienne : aspects cliniques et thérapeutiques
- 3 : macula chirurgicale, pathologies rétinienues héréditaires, pathologies de l'épithélium pigmentaire
- 4 : pathologies rétinienues infectieuses, inflammatoires et tumorales, pathologies choroïdienneues inflammatoires

#### • 1 séminaire pratique de 1 journée

Consultation de DMLA, salle d'injection intra-vitréenne,  
PDT et sur différents appareils d'imagerie  
(OCT, ICG-SLO, angiographie à la fluoresceïne...)

- Pré-inscription au secrétariat : [beatrice.rousseau@chicreteil.fr](mailto:beatrice.rousseau@chicreteil.fr)  
Tél : 01 45 17 52 22 - Fax : 01 45 17 52 27  
• Site Paris XII : [www.univ-paris12.fr](http://www.univ-paris12.fr)

Faculté de Médecine Paris-Sud  
Faculté de Médecine Paris-Ile de France-Ouest  
Faculté de Médecine Grenoble

**- DIU -**  
Session  
2011-2012

## Les Traitements Médicaux en Ophtalmologie : Mise à jour pratique

**FORMATION PAR SÉMINAIRES DE 2 JOURS ET DEMI** (dernière après-midi libre) :

- Les mercredi, jeudi et vendredi matin
- Lieu des cours : en alternance entre la Faculté de Médecine Paris-Sud (site du CHU de Bicêtre) et le Centre National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts

### COORDONNATEURS :

- Pr Marc LABETOULLE (CHU Bicêtre, Université Paris-Sud)
- Pr Christophe BAUDOUIN (CHNO Quinze-Vingts, Université Versailles)
- Pr Jean-Paul ROMANET (CHU Grenoble, Université Grenoble)
- Dr Antoine LABBE (CHNO Quinze-Vingts, Université Versailles)

### PUBLIC :

Ophtalmologistes, Internes en Ophtalmologie

### DROITS D'INSCRIPTION :

- 750 euros
  - 550 euros pour les internes
- L'inscription au DIU comprend une participation sans supplément aux JRO

**RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTION**

Département de Formation Médicale Continue  
Faculté de Médecine Paris-Sud  
63, rue Gabriel Péri - 94276 Le Kremlin-Bicêtre cedex  
Tél. 01 45 21 36 90 - Fax 01 45 21 22 46  
E-mails : [departement.fmc@kb.u-psud.fr](mailto:departement.fmc@kb.u-psud.fr) - [madeleine.bonnard@bct.aphp.fr](mailto:madeleine.bonnard@bct.aphp.fr)