

Réflexions

Ophthalmologiques

157

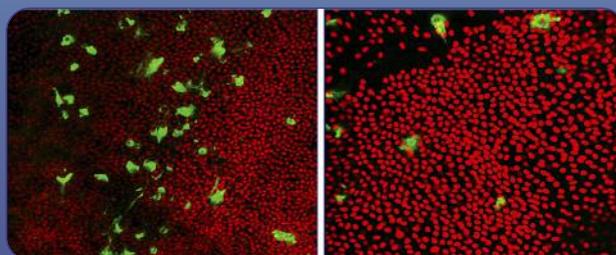
septembre
2012
Tome 17

- Rétine médicale**
Perspectives thérapeutiques dans la DMLA
- Micronutrition**
Le point sur les études AREDS
- Réfractive**
Champ sémantique de la chirurgie réfractive par Laser : vulgarisation

- Rapport annuel (SOP)**
Réunion Plénière des Sociétés d'Ophthalmologie de France
17 Novembre 2012 - Paris
- 5èmes JAO**
Journées Alsaciennes d'Ophthalmologie
23 et 24 Novembre 2012 - Strasbourg
- Retina Lyon**
7 et 8 Décembre 2012 - Lyon

Dossier

Les sécheresses oculaires



Coordination scientifique :
Serge Doan

ISSN : 1274-5243



La sécheresse oculaire fait toujours couler de l'encre. Pour preuve, les deux écrits majeurs récents ayant réuni des experts internationaux et compilant les données actuelles de la littérature sur l'œil sec et les dysfonctionnements meibomiens : le Dry Eye Workshop ⁽¹⁾ (DEWS) et le Workshop on Meibomian Gland Dysfunction ⁽²⁾.

Les avancées dans la compréhension du mécanisme de l'œil sec sont permanentes, et permettent de développer de nouvelles armes spécifiques. A. Favard et P.J. Pisella nous rappelleront dans ce dossier que la sécheresse oculaire est en effet une maladie multifactorielle (hyperosmolarité, inflammation, souffrance cellulaire, neuropathie, ...) dont chaque mécanisme représente une cible thérapeutique distincte.

Le diagnostic positif d'une sécheresse oculaire reste parfois délicat, surtout dans les formes minimales à modérées, car il n'existe encore aujourd'hui aucun marqueur diagnostique fiable à 100%, qu'il soit clinique ou paraclinique. C'est donc par l'association de l'interrogatoire, d'un examen clinique minutieux et d'examens complémentaires (qui seront détaillés ici par M. M'Garrech et M. Labetoulle) que le diagnostic positif et étiologique peut être envisagé.

L'environnement est souvent oublié dans la prise en charge d'une sécheresse. Pourtant, nombreux sont les facteurs pouvant influencer la surface oculaire. D. Pereira en fera un état des lieux, et évoquera quelques options thérapeutiques.

Si le traitement des formes minimales à modérées est en général simple et efficace, celui des formes sévères est souvent décevant. L'industrie pharmaceutique et les laboratoires de recherche proposent cependant chaque année de nouvelles solutions, qui permettent peu à peu de cibler chaque mécanisme de la sécheresse. Je passerai en revue les différents traitements disponibles et proposerai une stratégie thérapeutique en fonction de la sévérité de la maladie.

Bonne lecture.

Références

1- Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul.Surf.* 2007

2-The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Definition and Classification Subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci, Special Issue 2011*

RECTIFICATIF

« L'article publié en page 56 du n°156 Tome 17 de Juin 2012 de *Réflexions Ophtalmologiques*, sous la rubrique « Rencontres », n'a en aucun cas fait l'objet d'une relation contractuelle entre Bayer Santé et *Réflexions Ophtalmologiques* ; il est sous l'entière responsabilité du directeur de la publication de la revue. D'autre part, l'utilisation du logo Bayer n'avait fait l'objet d'aucune demande d'autorisation préalable auprès du Laboratoire Bayer »

COMITÉ SCIENTIFIQUE

J.P. ADENIS	J.L. DUFIER	A. MATHIS
J.L. ARNE	P. GASTAUD	M. MONTARD
G. BAIKOFF	A. GAUDRIC	S. MORAX
Ch. BAUDOUIIN	Ph. GIRARD	J.P. NORDMANN
J.P. BERROD	H. HAMARD	Y. POULIQUEN
A. BRON	T. HOANG XUAN	G. RENARD
E. CABANIS	J.F. KOROBELNIK	G. SACHS
G. CHAINE	D. LEBUISSON	J. SAHEL
J. COLIN	J.F. LE GARGASSON	J.J. SARAGOUSSE
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, Cédric LAMIREL
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
Site Web : Camille FONTAINE
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS
ISSN : 1274-5243
Commission paritaire : 0114 T 81079
Dépôt légal : 3^{ème} trim. 2012

SOMMAIRE

5 Edito _____ Serge Doan

DOSSIER

Les sécheresses oculaires

- 9 Comment la physiopathogénie peut-elle guider
la prise en charge thérapeutique ? _____ Anne Favard, Pierre-Jean Pisella
- 13 L'exploration des syndromes secs _____ Mohamed M'Garrech, Marc Labetoulle
- 18 Environnement et sécheresse oculaire _____ Daniel Pereira, Serge Doan
- 22 Outils et stratégies thérapeutiques pour les sécheresses oculaires _____ Serge Doan

SFO 2012

- 31 Résultats du traitement par ozurdex® des oedèmes maculaires post-occlusions veineuses
rétiniennes - Session OVR SFO 2012 _____ Elise Boulanger-Scemama, Florence Coscas

Rétine médicale

- 35 Perspectives thérapeutiques dans la DMLA _____ Julien Tilleul

Micronutrition

- 37 Le point sur les études AREDS _____ Valérie Le Tien

Réfractive

- 40 Champ sémantique de la chirurgie réfractive par Laser : vulgarisation _____ Marc Saada

Congrès SOP

- 46 Réunion Plénière des Sociétés d'Ophtalmologie de France
Samedi 17 Novembre 2012

5^{èmes} JAO

- 46 Journées Alsaciennes d'Ophtalmologie
23 et 24 Novembre 2012 - Strasbourg

20 Abonnement

44,45,47 Rencontres...

47 Agenda

éléments joints : Programme Retina Lyon

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.

Comment la physiopathogénie peut-elle guider la prise en charge thérapeutique ?

Anne Favard et Pierre-Jean Pisella

Service d'Ophthalmologie - CHU Tours

résumé

Le syndrome sec oculaire est un motif fréquent de consultation puisqu'on estime qu'il touche en moyenne 20% de la population des patients de plus de 65 ans, sa prise en charge concerne donc tous les ophtalmologistes et reste encore actuellement un défi. Les symptômes ressentis par les patients ont un degré de sévérité variable et sont parfois discordants avec les signes cliniques qui peuvent être discrets, néanmoins le retentissement sur leur qualité de vie est certain.

De nombreux travaux ont permis d'améliorer la compréhension de cette pathologie et de nouveaux mécanismes physiopathologiques ont récemment été décrits. Ainsi, la connaissance de la physiopathogénie de la sécheresse oculaire est fondamentale afin d'optimiser la prise en charge de nos patients.

mots-clés

Instabilité lacrymale
Hyperosmolarité
Inflammation

La sécheresse oculaire : définition actuelle et classification

La définition et la classification des syndromes secs sont issues du travail publié par Lemp et coll. en 1995. Classiquement, on distingue les syndromes secs par hyposécrétion, tel que le syndrome de Gougerot-Sjögren, et les syndromes secs par instabilité lacrymale, principalement représentés par l'allergie chronique, la rosacée, les dysfonctionnements meibomiens, les facteurs environnementaux, la cytotoxicité des traitements locaux conservés et le port de lentilles de contact. Un certain nombre d'agressions aiguës peuvent également jouer un rôle dans la survenue d'un syndrome sec prolongé telles qu'une conjonctivite virale, une intervention chirurgicale, l'utilisation de collyres toxiques ou une allergie aiguë. Cette classification permet donc de distinguer les sécheresses oculaires d'origine quantitative et qualitative, mais ne tient pas compte des découvertes physiopathologiques récentes. La nouvelle définition du *Dry Eye Workshop* rend parfaitement compte de la nouvelle approche de cette pathologie et des traitements qui en découlent.

La sécheresse oculaire est définie comme « une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire entraînant des symptômes d'inconfort, une perturbation visuelle et une instabilité du film lacrymal avec des lésions potentielles de la surface oculaire. Elle est accompagnée d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de la surface oculaire ». Cette définition souligne le fait que la sécheresse oculaire est bien une maladie et non un symptôme et rappelle le rôle central de l'inflammation et de l'hyperosmolarité lacrymale dans sa physiopathogénie. Une fois amorcée, la maladie semble évoluer de façon indépendante du mécanisme d'origine.

Nouvelle approche physiopathogénique

L'hyperosmolarité lacrymale, qu'elle soit consécutive à une instabilité ou à une hyposécrétion lacrymale, constitue le pivot central de la cascade des événements physiopathologiques entretenant le syndrome sec. Elle se définit comme une concentration accrue en particules osmotiquement actives dans les larmes.

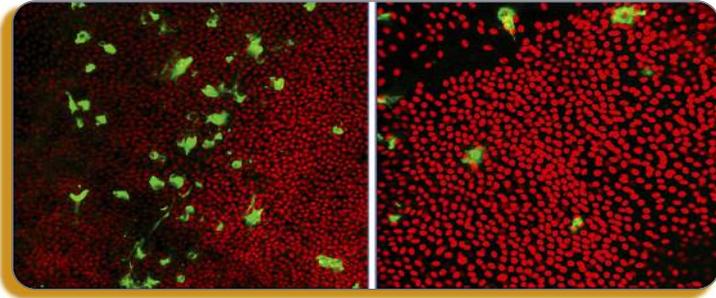


Figure 1 : Epithélium conjonctival et cellules à mucus en immunofluorescence

L'hyperosmolarité lacrymale est responsable d'une déshydratation des cellules épithéliales par diffusion osmotique de l'eau vers le film lacrymal, occasionnant une kératite. Au niveau conjonctival, elle entraîne une apoptose des cellules de la surface oculaire, notamment des cellules à mucus (Figure 1), signe cytologique caractéristique de syndrome sec oculaire. La souffrance tissulaire génère une stimulation neurogène par arc réflexe, elle-même responsable d'une inflammation locale.

L'inflammation est le deuxième élément clé de la physiopathologie de l'œil sec. Elle est directement liée à l'environnement et à la stimulation nerveuse. De nombreux médiateurs pro-inflammatoires (cytokines pro-inflammatoires, TNF-alpha, interleukines, interférons gamma) sont libérés et les métalloprotéinases matricielles activées transforment les cytokines de la forme inactive en forme active. Cette inflammation cytotoxique majore la perte en mucocyte ce qui aggrave l'instabilité lacrymale. On comprend donc que ces réactions en chaîne soient auto-entretenues et forment un premier cercle vicieux de la maladie, indépendant de la pathologie initiale.

Une deuxième boucle d'auto-stimulation faisant intervenir l'inflammation palpébrale et le dysfonctionnement meibomien, alimente en parallèle l'ensemble du processus physiopathogénique. L'instabilité et l'hyposécrétion lacrymale entraîne une modification de la flore microbienne au niveau conjonctival et palpébral, avec une production accrue des lipases et des toxines microbiennes, majorant alors l'inflammation palpébrale et meibomienne. Ces mêmes modifications du film lipidique aggravent l'instabilité lacrymale.

Stratégies thérapeutiques

L'ensemble de ces éléments physiopathologiques forment un cercle vicieux et explique que la maladie soit auto-entretenue même si le facteur initial n'est plus présent. Par conséquent, pour optimiser la prise en charge de cette pathologie de surface,

il est nécessaire de traiter quand cela est possible la ou les étiologies d'origine mais aussi les éléments qui interviennent dans cet engrenage.

Les causes de syndromes secs sont nombreuses et souvent intriquées, il faudra donc rechercher d'éventuelles pathologies associées (rosacée, allergie, dysfonctionnements meibomiens). La prise en charge se doit d'être globale.

> Mesures générales pour éviter d'entretenir le cercle vicieux :

Les mesures environnementales suivantes doivent être préconisées : améliorer l'humidification de l'air, limiter les polluants intérieurs, limiter les médicaments aggravantes (anticholinergiques).

> Substituts lacrymaux pour compenser d'une part l'insuffisance lacrymale mais aussi traiter l'hyperosmolarité :

Les substituts lacrymaux occupent une place centrale dans le traitement du syndrome sec, par compensation du manque de larmes et par dilution des facteurs inflammatoires qui pérennisent la chronicité des lésions. Les larmes artificielles, quel que soit leur degré de viscosité et leur forme (liquides ou gels) doivent idéalement avoir une bonne tolérance et ne pas être toxiques pour la cornée, par conséquent ne pas contenir théoriquement de conservateur. Il est donc licite de privilégier les produits en unidoses ou contenus dans un système neutralisant. Le concept d'osmolarité lacrymale ouvre la voie à une nouvelle classe thérapeutique, celle des osmoprotecteurs. Ce sont des agents permettant de diminuer l'effet cellulaire du stress hyperosmotique. L'osmolarité lacrymale peut être mesurée à l'aide du Tear Lab™ (Figure 2). Des molécules comme le tréhalose, la L-carnitine et l'érythritol sont actuellement les plus étudiées.

> Compenser et traiter les dysfonctionnements meibomiens :

Les dysfonctionnements meibomiens sont très souvent associés à des syndromes secs quantitatifs, le traitement des meibomites est donc indispensable pour améliorer la santé de la surface oculaire. Celui-ci s'appuie sur les mesures d'hygiène palpébrale et l'éventuelle utilisation de système de



Figure 2 : Mesure de l'osmolarité lacrymale à l'aide du Tear Lab™

lunettes chauffantes. L'utilisation d'émulsions lipidiques favorise la stabilisation du film lacrymal et est appropriée dans les sécheresses par hyperévaporation dans un contexte d'insuffisance meibomienne (triglycérides, phospholipides ou émulsions cationiques).

Dans les cas plus sévères, des cures d'antibiotiques (cyclines) pourront être réalisées et sont intéressantes de part leur action anti-inflammatoire (inhibition des métalloprotéinases matricielles).

> Traiter l'inflammation de la surface oculaire :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être utilisés en collyre lors de poussées inflammatoires, principalement en cas de dysfonctionnement meibomien. Il faudra néanmoins les utiliser avec prudence en cas de kératite ou d'ulcère cornéen du fait de leur épithéliotoxicité.

Les corticoïdes locaux peuvent être utilisés en cas de recrudescence inflammatoire avec souffrance épithéliale, en cure courte. La ciclosporine en collyre a fait la preuve de son efficacité dans les sécheresses oculaires sévères et réfractaires aux traitements usuels. Son action s'exerce par la réduction

de la synthèse de cytokines, la réduction de l'activation des lymphocytes et l'inhibition de l'apoptose des mucocytes, ce qui confère à cette molécule de puissantes propriétés anti-inflammatoires.

Conclusion

Les stratégies thérapeutiques dans la sécheresse oculaire doivent donc viser l'ensemble des mécanismes impliqués en utilisant des traitements ciblés et être adaptées au degré de sévérité de la maladie.

La prise en charge des patients atteints de sécheresse nécessite un interrogatoire précis et un examen clinique soigneux afin de bien préciser les composantes de la maladie. La stratégie de traitement sera ensuite adaptée au cas par cas et éclairée par la connaissance de ces nouveaux mécanismes physiopathologiques. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J.* 1995; 21(4): 221-32.
2. Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007; 5(2): 179-93.
3. Pisella PJ, Brignole F, Debbasch C, et al. Flow cytometric analysis of conjunctival epithelium in ocular rosacea and keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology.* 2000; 107(10): 1841-9.
4. Baudouin C. [A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface]. *J Fr Ophtalmol.* 2007; 30(3): 239-46.
5. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res.* 2004; 78(3): 409-16.
6. Doan S. La sécheresse oculaire : de la clinique au traitement. Edition Med'com, 2010

L'exploration des syndromes secs

Mohamed M'Garrech, Marc Labetoulle

Service d'Ophtalmologie, CHU Bicêtre, 94275 Le Kremlin-Bicêtre

Introduction

L'exploration clinique des syndromes secs est l'étape indispensable pour évaluer la sévérité et adapter le traitement dans les syndromes de sécheresse oculaire.

Points forts

- Le diagnostic d'une sécheresse oculaire repose avant tout sur l'interrogatoire et l'examen clinique.
- L'évaluation de la sévérité est faite à la fois sur les signes objectifs et le retentissement fonctionnel.
- Les examens complémentaires peuvent être utiles pour confirmer un diagnostic ou comprendre les symptômes.
- Le suivi repose sur une combinaison de signes fonctionnels et de signes d'examen qui sont évalués à chaque consultation.

mots-clés

Syndrome sec
Osmolarité lacrymale
Exploration oculaire

Exploration oculaire



Évaluation subjective de la sécheresse oculaire

Elle doit être précise et détaillée, en cherchant à connaître l'intensité des principaux symptômes (brulures, piqures, vision trouble, gêne à la lumière, ...) et les facteurs aggravants. Cependant, il n'y a, souvent, pas de corrélation parfaite entre les symptômes subjectifs et les signes objectifs de sécheresse oculaire^[1]. L'intensité de la plainte reste toutefois un critère majeur de jugement pour la conduite thérapeutique.

Des questionnaires validés permettent une évaluation rapide et garantissent une certaine cohérence dans la collecte d'informations pertinentes. Le questionnaire McMonnies sur la sécheresse oculaire^[2] et l'Indice des maladies de la surface oculaire (*Ocular Surface Disease Index - OSDI*)[®] Allergan Inc.^[3] sont deux questionnaires largement utilisés, en pratique clinique comme dans le cadre des études de recherche clinique.



Évaluation objective de la sécheresse oculaire

L'évaluation objective du film lacrymal et de la surface oculaire peut être divisée en quatre étapes, pour lesquelles au moins un test doit être effectué.

> Qualité du film lacrymal

Quels que soient l'étiologie et le mécanisme physiopathogénique de la sécheresse oculaire, la stabilité du film lacrymal est réduite et son osmolarité augmente.

■ Évaluation de la stabilité lacrymale

Compte-tenu de la variabilité des mesures, il est nécessaire d'enregistrer au moins trois valeurs pour chaque œil avant d'en calculer la moyenne.

> **Le temps de rupture du film lacrymal** (*tear break-up time - TBUT*) explore la stabilité du film lacrymal précornéen. Après instillation d'une goutte de fluorescéine et quelques clignements pour homogénéiser la coloration, on mesure l'intervalle de temps qui sépare le dernier clignement de la première « rupture » du film lacrymal précornéen. Un TBUT normal est supérieur à 15 secondes, il est considéré comme pathologique en dessous de 10 secondes, et franchement altéré en dessous de 5 secondes.

> **Le temps d'amincissement lacrymal** correspond au temps qui s'écoule entre un clignement et le premier signe de distorsion ou de rupture des mires émises par certains appareils ophtalmologiques (kératomètre, topographe cornéen, abéromètre, Tearscope). Il est parfois aussi appelé NIBUT pour *Non-Invasive Break Up Time* car il ne fait pas intervenir de modification de la composition des larmes, mais il est techniquement plus difficile à utiliser que le BUT classique. En fonction, des appareils, la valeur normale varie autour de 20 secondes.

> **Interférométrie (Tearscope, Lipiview, ...)** examen non invasif et rapide du film lacrymal, il permet d'étudier la qualité de la couche lipidique, et de mesurer de façon non invasive le *break up time* (NIBUT).

■ Osmolarité lacrymale (Figure 1)

L'hyperosmolarité est un marqueur objectif de la sécheresse oculaire [4]. Le Tear Lab™ est l'appareil le plus utilisé actuellement. Le seuil de 312 mosm/l offre un bon compromis entre spécificité et sensibilité pour détecter une sécheresse oculaire pathologique [5]. Le test est bien toléré, indolore et le résultat obtenu très rapidement. La diffusion de cet examen est encore limitée par le coût élevé des consommables, ce qui pourrait évoluer dans l'avenir avec sa distribution plus importante et l'arrivée de techniques alternatives.

▶▶▶▶

Quantité des larmes

> **Le test de Schirmer I (Figure 2)** est réalisé sans anesthésie locale, en plaçant une bandelette dont une extrémité est repliée dans le cul-de-sac inférieur, à la jonction du 1/3 externe et des 2/3 internes. Il faut éviter autant que possible le contact avec la cornée, qui déclencherait une sécrétion lacrymale réflexe faussant le résultat. La lecture est effectuée à 5 minutes. Les valeurs des sujets normaux sont en général supérieures à 20mm. A l'inverse, une mesure inférieure à 5mm témoigne d'une insuffisance importante de la sécrétion. Les deux limites principales du test de Schirmer I sont l'inconfort généré par le positionnement de la bandelette et les index de spécificité/sensibilité aux alentours de 80%, c'est-à-dire peu discriminants.

> **Le test au fil rouge (Zone Quick®)** utilise un fil de coton imprégné de rouge phénol, de couleur jaune, qui vire à l'orange à mesure qu'il s'imbibe des larmes. Il se place comme une bandelette de Schirmer sur laquelle il présente l'avantage d'être mieux toléré et beaucoup plus rapide, puisqu'il est lu à 15 secondes. Sa combinaison avec le test de Schirmer I permet d'atteindre de très bonnes spécificités et sensibilité [6].

> **Les tests de dilution** peuvent fournir une indication sur l'efficacité du flux lacrymal. Historiquement, du rose bengale ou de la fluorescéine étaient instillés simultanément dans les deux culs-de-sac inférieurs et le degré de dilution est observé après 5 minutes. La coloration jaune du ménisque indique un renouvellement correct des larmes, alors qu'une coloration rouge inchangée indique un renouvellement insuffisant. Des méthodes plus modernes reposent désormais sur des mesures colométriques ou fluorométriques après instillation de colorant.

> **La méniscométrie** est l'étude du volume du ménisque lacrymal. Celui-ci donne une estimation de la sécrétion basale des larmes. Différentes techniques, dont l'OCT de segment antérieur, permettent de le mesurer. Elle serait diminuée dans les syndromes secs oculaires et rétablie par l'occlusion des méats lacrymaux [4].



Figure 1 : Mesure de l'osmolarité lacrymale avec le « Tear Lab™ »



Figure 2 : Test de schirmer I sans anesthésie



Évaluation des paupières, des cils et de la couche lipidique

L'observation du clignement et un examen méticuleux des paupières et des cils à la lampe à fente peuvent mettre en relief des anomalies associées à une sécheresse oculaire par évaporation.

L'expression digitale des glandes de meibomius peut produire une substance trouble, opaque, semi-solide (semblable à du dentifrice), voire cireuse, notée selon une échelle de 1 à 5.

La réflexion spéculaire du film précornéen avec le Lipiview™, Tearscope Plus™, en plus de leurs intérêts cités plus haut pour mesurer NIBUT, permettent une observation interférométrique clinique de la couche lipidique.



Évaluation clinique de la surface oculaire

> L'hyperhémie conjonctivale bulbaire et palpébrale doit être observée de façon globale (faible grossissement) et quantifiée, pour le suivi.

> Les plis conjonctivaux

Les plis conjonctivaux parallèles au bord palpébral au niveau du bord libre de la paupière dans la direction principale du regard peuvent être observés dans le cas de sécheresse oculaire chronique. Leur importance peut être quantifiée, et donc suivie.

> Utilisation des colorants vitaux

Dans l'œil sec, les zones inter-palpébrales inférieures de la cornée et de la conjonctive présentent très fréquemment des altérations dont l'intensité peut aller de simples points dispersés à des zones confluentes plus grandes. L'examen de l'imprégnation peut se faire en lumière blanche, mais sera facilitée par un filtre jaune (pour la fluorescéine) ou rouge (pour le vert de lissamine).

Plusieurs colorants peuvent être utilisés.

- La fluorescéine colore les déficits épithéliaux, les filaments muqueux et les sécrétions. Le test à la fluorescéine permet de calculer le score d'Oxford^[7].

- Le vert de lissamine colore le mucus, les cellules en desquamation et les cellules mortes. Il se présente sous la forme de bandelettes imprégnées qu'il faut mouiller avec du sérum physiologique pour obtenir le colorant. Cette coloration permet de faire la classification de van Bijsterveld^[8].

- Le rose bengale met en relief les surfaces épithéliales ayant été dépourvues de protection par glycoprotéine ou présentant des membranes de cellules épithéliales exposées. Il est important de limiter le volume instillé afin de minimiser la gêne chez le patient. Il n'est actuellement plus disponible en France.



Autres examens oculaires

> L'empreinte conjonctivale (Figure 3) permet l'étude des couches cellulaires superficielles de la conjonctive. On prélève les cellules à l'aide d'une rondelle de papier filtre fixée avec du formol. Elle est surtout utilisée dans les protocoles d'évaluation thérapeutique.

> L'étude des composants lacrymaux n'est pas indispensable mais elle permet d'évaluer l'importance de la souffrance tissulaire et de donner une orientation étiologique.

> La microscopie confocale *in vivo* permet d'étudier *in situ* les altérations morphologiques de la surface oculaire liées à la sécheresse oculaire.

> L'étude abérométrique permet d'objectiver (et de quantifier pour les études de recherche clinique) les anomalies du film précornéen, et d'expliquer sa symptomatologie au patient.

> La biopsie conjonctivale est essentiellement utile en cas de doute sur l'existence d'une pemphigoïde des muqueuses.

> La biopsie de la glande lacrymale est réservée aux syndromes tumoraux.

> Le *ferning test* ou test de cristallisation des larmes sur feuille de fougère donne un reflet de la qualité des larmes mais est en pratique peu utilisé.



Figure 3 : Réalisation d'une empreinte conjonctivale. Papier filtre sur la conjonctive bulbaire temporale supérieure.

Explorations extra-oculaires

Elles sont essentiellement demandées dans un but étiologique.

> Recherche d'un Syndrome de Gougerot-Sjögren

Il repose sur un examen clinique complet, associé au dosage des anticorps anti-nucléaires, avec recherche spécifique des anticorps anti-SSA (Ro) et anti-SSB (La), qui rentrent dans

les critères diagnostiques^[9]. L'autre examen systématique est la **biopsie des glandes salivaires accessoires**. On note d'ailleurs que le Test de Schirmer I fait lui aussi partie des critères validant de diagnostic

> **Bilan allergologique**

Il peut être nécessaire en cas de doute sur une participation allergique, notamment en cas de terrain atopique ou de caractère saisonnier des symptômes^[10].

> **Les autres éléments du diagnostic différentiel**

En cas de syndrome de sécheresse oculaire atypique, il convient de rechercher des éventuelles anomalies endocriniennes (surtout thyroïdiennes), ou cutanées (rosacée, dermatites séborrhéique, ...).

Conclusion

La sécheresse oculaire est souvent une maladie multifactorielle. L'interrogatoire et l'examen clinique, qui peuvent être améliorés par des outils standardisés, restent les éléments essentiels du diagnostic et du suivi. Une combinaison de signes fonctionnels et de signes d'examen permettra au mieux de suivre cette maladie, caractérisée par une discordance fréquente entre signes et symptômes. Pour les cas difficiles, pour affirmer certaines étiologies, ou encore pour atteindre un niveau d'objectivité requis par la recherche clinique, de nombreux examens complémentaires peuvent aider le praticien. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Smith J, Nichols KK, Baldwin EK. Current patterns in the use of diagnostic tests in dry eye evaluation. *Cornea* 2008;27(6):656-662.
2. Dry Eye WorkShop (2007). The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International. *Ocul Surf* 2007;5(2):75-92.
3. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC (1998) "The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands". *Cornea*; 17(6): 584-9
4. Labbe A, Brignole-Baudouin F, Baudouin C. [Ocular surface investigations in dry eye]. *J Fr Ophtalmol* 2007;30:76-97.
5. Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J. 2nd. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1978;96:677-681.
6. de Monchy I, Gendron G, Miceli C, Pogorzalek N, Mariette X, Labetoulle M. Combination of the Schirmer I and phenol red thread tests as a rescue strategy for diagnosis of ocular dryness associated with Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jul 15;52(8):5167-73. Print 2011 Jul.
7. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-650.
8. van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82:10-14.
9. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.
10. Doan S. La sécheresse oculaire. De la clinique au traitement. Paris: Med'Com; 2008.

Environnement et sécheresse oculaire

Daniel Pereira, Serge Doan

Service du Pr Cochereau, Hôpital Bichat et Fondation Rothschild, Paris

résumé

L'environnement, qu'il soit intérieur ou extérieur, a un impact majeur sur la surface oculaire, et peut induire ou aggraver des symptômes de sécheresse oculaire. Dans une enquête française portant sur 4276 employés travaillant dans des bureaux climatisés, la fréquence rapportée des symptômes oculaires en rapport avec le lieu de travail était de 24% (25% pour le nez)⁽¹⁾. Cette fréquence peut atteindre 40% dans certains immeubles dits malsains⁽²⁾. Le diagnostic de ce type d'atteinte est pourtant difficile, car l'examen oculaire est en règle non spécifique, le tableau se résumant souvent à une sécheresse par instabilité lacrymale.

mots-clés

œil et environnement
Sécheresse oculaire

Les manifestations oculaires

Les manifestations non allergiques d'une exposition à un polluant ou à un facteur environnemental sont de diagnostic difficile, car aucun signe ni symptôme n'est spécifique.

Les symptômes oculaires sont totalement non spécifiques et peuvent être retrouvés en cas de sécheresse oculaire, de blépharite ou d'allergie. L'interrogatoire devra alors rechercher une exposition environnementale. Des symptômes extra-oculaires plus évocateurs peuvent également être associés : obstruction nasale, picotements de la gorge, troubles respiratoires, mais aussi irritation cutanée, céphalées, asthénie, troubles de la concentration, en particulier dans le syndrome des immeubles malsains⁽²⁾.

Les signes cliniques sont également non spécifiques. Le signe le plus souvent retrouvé est la **diminution du temps de rupture des larmes (Break up time-BUT - Figure 1)**, qui traduit une instabilité lacrymale. Il s'agit d'un signe de survenue rapide, puisqu'on le retrouve par exemple après une exposition de 10 minutes à la fumée de cigarette⁽³⁾. Quasiment tous les polluants intérieurs ou extérieurs, qu'ils soient particuliers, physiques, chimiques ou biologiques, peuvent modifier le BUT⁽⁴⁾. L'hyperhémie conjonctivale est également fréquente. Plus rarement, une souffrance épithéliale conjonctivo-cornéenne peut être objectivée par les colorants vitaux (fluorescéine, vert de lissamine).

Peu d'études analysent les **prélèvements oculaires** (analyse de larme, d'empreinte conjonctivale). Il existe une inflammation non spécifique avec présence de polynucléaires neutrophiles après exposition aux fibres minérales. Si l'exposition à la fumée de tabac induit une atrophie de l'épithé-

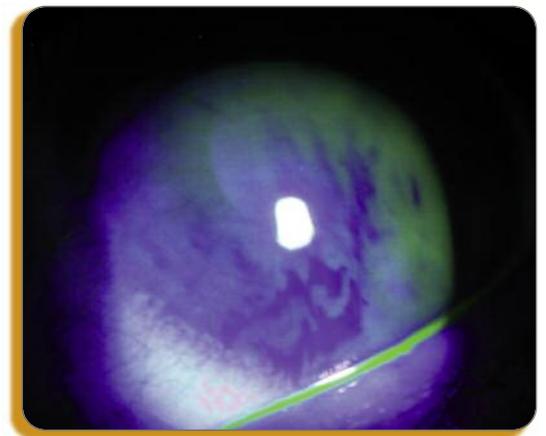


Figure 1 : Une diminution du BUT est le signe le plus constamment retrouvé dans les pathologies environnementales oculaires.

lium conjonctival chez le rat, il existe une augmentation probablement adaptative du nombre de cellules à mucus en rapport avec des taux élevés de NO₂ atmosphérique chez l'homme⁽⁵⁾.

Importance du terrain

Il existe des **facteurs personnels pouvant modifier la susceptibilité oculaire à une agression environnementale** :

- le sexe féminin apparaît comme un facteur favorisant majeur. La fréquence des symptômes rapportés est 2 fois plus importante chez la femme. Les symptômes extra-oculaires suivent la même tendance⁽¹⁾ ;
- une conjonctivite allergique chronique se caractérise par la présence d'une inflammation persistante qui a pour conséquence une hyperréactivité conjonctivale non spécifique qui se traduit par des poussées inflammatoires déclenchées par une stimulation non allergénique. De la même façon, chez des patients souffrant de kératoconjonctivite atopique, la fumée de cigarette induit une augmentation de neurotrophines lacrymales (NGF, BDNF, NT-3 et NT4) qui aggravent la maladie allergique⁽⁶⁾ ;
- toute pathologie préexistante de la surface oculaire perturbant le film lacrymal ou ayant une nature inflammatoire sera un facteur d'aggravation. On peut probablement dans ce cas parler également d'hyperréactivité non spécifique, même si l'on s'éloigne de la définition pneumologique. Ce phénomène est en pratique très fréquemment décrit par les patients ;
- un trouble de la vision binoculaire (dysphorie ou insuffisance de convergence), souvent décompensé par le travail sur écran, induit une fatigabilité oculaire dont les symptômes peuvent ressembler en tout point à une pathologie environnementale ou à une sécheresse oculaire.

Les facteurs environnementaux responsables

A côté des allergènes, on distingue les facteurs climatiques des polluants extérieurs et intérieurs^(4,7,8)

Les facteurs climatiques

Ce sont l'hygrométrie, la température et le vent.

Une **hygrométrie** intérieure basse, inférieure à 30%, induit des signes et symptômes oculaires. Une hygrométrie intérieure élevée favorise le développement d'allergènes intérieurs comme les acariens et les moisissures.

Une **température** extérieure élevée augmente le nombre de consultations pour problème de surface oculaire. En intérieur,

une température élevée induit une sécheresse qualitative par instabilité lacrymale. Température intérieure et hygrométrie élevées favorisent le développement des acariens et des moisissures.

Le **vent** est associé à une augmentation du nombre de consultations pour problème de surface oculaire. En intérieur, la climatisation induit des symptômes oculaires chez 24% des personnes interrogées. La fréquence est plus importante chez les patients allergiques.

On peut en rapprocher les facteurs occupationnels qui induisent une réduction du clignement comme l'ordinateur, la télévision, la conduite automobile.

Les polluants extérieurs

Il s'agit essentiellement de l'ozone (O₃), des oxydes d'azotes (NO_x), des dérivés soufrés (SO₂, acide sulfurique), des hydrocarbures et des particules.

Le taux de NO₂ élevé augmente les symptômes oculaires. Les particules peuvent contenir des allergènes comme les pollens, qui peuvent aussi exacerber une inflammation conjonctivale par des mécanismes non allergiques.

Les polluants intérieurs

On distingue les polluants particulaires, chimiques et biologiques.

Les polluants particulaires déstabilisent le film lacrymal et peuvent avoir un effet irritant. Ce sont la poussière, les fibres minérales synthétiques (matériaux d'isolation), le tabac.

Les polluants chimiques ont également un effet irritant et peuvent déstabiliser le film lacrymal. Les aldéhydes (peintures, bois aggloméré) sont des irritants puissants. Les composés organiques volatils (matériaux de construction, colles, revêtements, moisissures) ne sont en général pas irritants aux concentrations usuelles. Le CO et la fumée de tabac (CO, nicotine, composés organiques volatils) sont également des polluants chimiques classiques.

Les polluants biologiques sont avant tout les moisissures : *Stachybotrys chartarum*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Alternaria*. Elles ont un effet irritant, déstabilisent le film lacrymal, et induisent des réactions allergiques, soit directement, ou par leurs enzymes ou les composés organiques volatils qu'ils émettent.

Quelles mesures prendre ?

Sur le plan diagnostique, si l'étiologie n'est pas évidente, il faut adresser le patient à un allergologue pour rechercher la part allergique des symptômes. C'est aussi lui qui pourra déclen-

Outils et stratégies thérapeutiques pour les sécheresses oculaires

Serge Doan

Praticien Hospitalier, Hôpital Bichat et Fondation A de Rothschild

résumé

Si un syndrome sec minime à modéré répond le plus souvent bien à un traitement par larmes artificielles, les cas plus sévères ou rebelles nécessiteront l'usage de traitements plus agressifs. La tolérance devient alors souvent un problème chez ces patients polymédiqués à la surface oculaire fragile.

mots-clés

Sécheresse oculaire

En cas de sécheresse oculaire minime à modérée sans dysfonctionnement meibomien ni blépharite

En l'absence de kératite, on associera des mesures symptomatiques aux larmes artificielles.

Les mesures symptomatiques

Un contrôle des facteurs aggravants est important : arrêter les médicaments asséchants, éviter la climatisation, rassurer le patient, ...

La lubrification oculaire fréquente dans les circonstances desséchantes (lecture, ordinateur, conduite) doit être conseillée.

Le port de lunettes obturantes (**Figure 1**) éventuellement teintées permet de protéger l'œil des agressions environnementales et de maintenir une hygrométrie préoculaire importante.



Figure 1 : Lunettes obturantes à chambre humide

Les larmes artificielles

Les larmes artificielles sont nombreuses, avec des propriétés physicochimiques variées (**Tableau 1**). Plusieurs caractéristiques permettent d'orienter leur choix, en fonction de la sévérité des symptômes, et de l'activité visuelle du patient :

- **La viscosité** : plus elle est élevée, plus la rémanence et donc la durée d'effet sont importantes, mais plus le flou visuel augmente.
- **La rémanence** : elle augmente avec la viscosité, mais aussi avec l'effet mucimimétique, qui correspond à la capacité d'adhérer sur les cellules épithéliales de la surface oculaire en remplaçant la couche mucinique.
- **La présence de lipides** : la substitution de la couche lipidique est particulièrement difficile du fait de la complexité de cette structure. Plusieurs produits commercialisés (Aquarest®, Cationorm®, Lipimix®, Liposic®, Vyseo®) ou à l'étude tentent d'améliorer la stabilité lacrymale en jouant sur la couche lipidique.

Famille	Composition	Spécialités
Sérum physiologique	NaCl	Larmabak®, Larmes artificielles Martinet® (1,4%), Unilarm®
Alcool polyvinylique et dérivés	Alcool polyvinylique, polyvinylpyrrolidone	Dulcilarmes®, Fluidabak®, Nutrivisc®, Refresh®, Unifluid®
Méthylcellulose et dérivés	Méthylcellulose (MC), hydroxypropyl-MC (hypromellose), carboxy-MC (carmellose)	Artelac® (fluide), Celluvisc®
Carbomères	Carbomère 940-980 en fluide ou en gel	Civigel®, Gél-larmes®, Lacrigel®, Lacrinorm®, Lacryvisc®, Lacrifluid® (fluide), Siccafluid® (fluide), Liposic® (+lipides)
Gélatines	HP-Guar	Systane®
Acide hyaluronique	Acide hyaluronique	Hyabak® (0,15%), Hyaldrop®, Hylo comod®, Ilast® (0,2%), Vismed® (0,18%), Vismed gel® (0,3%), Vitadrop (+vit B12)
Emulsions lipidiques	Triglycérides, phospholipides	Aquarest® (+carbomère), Cationorm®, Lipimix®, Liposic® (+carbomère)*, Viseo®
Osmoprotecteurs	Erythritol, L carnithine	Optive® (+ carmellose)

Tableau 1 : Les différentes larmes artificielles

• **La présence d'agents osmoprotecteurs** : il s'agit de traitements visant à protéger les cellules épithéliales du stress osmotique lié à l'hyperosmolarité lacrymale caractérisant toute sécheresse oculaire. C'est le cas le l'Optive®.

L'absence de conservateur doit être une priorité ; on privilégiera également les solutions hypo osmotiques. Une association produit fluide - produit visqueux, permet en général de répondre à la majorité des cas. La prescription sera adaptée en fonction de l'efficacité et de la tolérance. En cas d'échec, on vérifiera la compliance et la tolérance des traitements.

En cas de dysfonctionnement meibomien/blépharite

On débute dans ce cas par les soins des paupières. En cas d'échec après 1 à 2 mois, et après s'être assuré de la compliance, une antibiothérapie locale ou orale sera prescrite.

Les soins des paupières

Les blépharites et dysfonctionnements meibomiens nécessitent des soins d'hygiène des paupières quotidiens voire biquotidiens : réchauffement palpébral pendant 5 à 10 minutes, suivi d'un massage appuyé des 4 paupières.

L'utilisation de masques chauds permet de maintenir une chaleur un peu plus constante et prolongée que les cataplasmes simples. Les lunettes chauffantes à chambre humide (Blephasteam®, Figure 2) assurent une température calibrée et constante pendant les 5 à 10 minutes de réchauffement palpébral, ce qui permet d'améliorer la qualité des soins et la compliance. Elles améliorent également la sécheresse oculaire de par le taux d'hygrométrie augmenté à l'intérieur des lunettes. Les gels émoullissants et lingettes nettoyantes sont aussi utiles en cas de blépharite antérieure ou d'inflammation importante. Un sondage/débouchage des glandes meibomiennes est maintenant possible avec l'utilisation de sondes de Maskin®, à usage unique. Il semble intéressant surtout en l'absence d'atrophie, lorsque les glandes sont engorgées mais bouchées.

Enfin, le système Lipiflow® (Figure 3) permet un réchauffement des glandes meibomiennes par le versant postérieur des paupières, au moyen d'une coque chauffante. Dans le même temps, un système de coussinets va drainer le meibum en massant la face antérieure des paupières. Une seule séance de massage, durant 12 minutes, serait nécessaire. D'après les quelques études publiées, l'effet serait supérieur aux soins



Figure 2 : Lunettes chauffantes à chambre humide Bléphasteam®

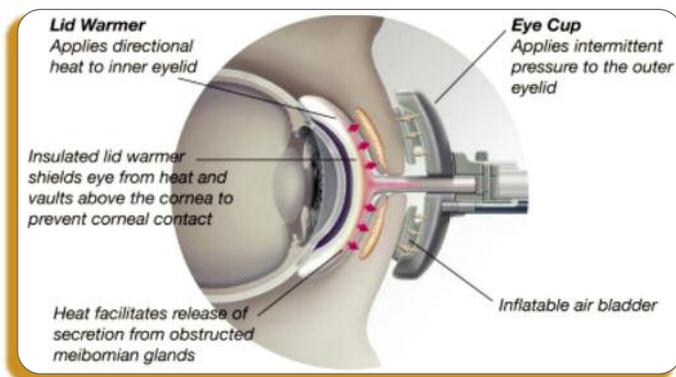


Figure 3 : Système Lipiflow®

des paupières conventionnels, et durerait au moins 9 mois. Le système reste cependant encore peu répandu car encore coûteux.

■ Les antibiotiques locaux

L'azithromycine en collyre a l'accord de la FDA pour le traitement des blépharites aux USA, mais pas d'AMM en France. Plusieurs études montrent l'efficacité de cet antibiotique en cas de dysfonctionnement meibomien ou de blépharite. C'est l'effet antibiotique, mais probablement aussi l'effet anti-enzymatique, qui permet d'améliorer la qualité du meibum en diminuant la charge bactérienne et en inhibant les lipases bactériennes qui altèrent les lipides meibomiens.

Les schémas thérapeutiques sont actuellement très variés, avec des traitements discontinus (du fait de l'accumulation intratissulaire de l'azithromycine) sur 3 à 28 jours, et des fréquences de renouvellement également variables. Nous utilisons en général des pulses de 3 jours consécutifs (2 gouttes par jour), répétés initialement 2 à 3 fois par mois, puis espacés en fonction de l'efficacité. En cas de mauvaise tolérance, une instillation unique au coucher (pendant 6 jours consécutifs) peut permettre de continuer le traitement.

■ Les antibiotiques oraux

L'avantage du traitement systémique est d'agir également sur l'atteinte cutanée d'une rosacée. Cependant, les effets secondaires systémiques sont plus fréquents.

Les **cyclines** de seconde génération (doxycycline, minocycline, lymécycline) représentent le traitement oral de référence des rosacées. Elles ont des propriétés anti-infectieuses et anti-inflammatoires, anti-enzymatiques et anti-metalloprotéases, qui expliquent l'amélioration du meibum et de l'inflammation palpébrale. Une dose de 30mg/j est suffisante pour obtenir un effet anti-inflammatoire, même si les protocoles thérapeutiques utilisent des doses plus élevées. Les principales contre-indications sont l'âge inférieur à 8 ans (ou l'absence des dents définitives) et la grossesse. La prise se fait classiquement à distance des laitages. Une protection solaire permet d'éviter la photosensibilisation.

Un traitement continu sur plusieurs mois, ou discontinu 1 mois sur 2 initialement puis plus espacé, est en général efficace. L'azithromycine orale est intéressante en raison de ses propriétés anti-bactériennes et anti-inflammatoires, et de sa demi-vie longue. Elle semblerait aussi efficace que les cyclines, mais avec moins de contre-indications et moins d'effets secondaires. Les schémas thérapeutiques sont variables, et discontinus, par exemple 500 mg/j 3 jours de suite tous les 10 jours, ou 250 mg/j 10 jours par mois.

On peut également utiliser d'autres macrolides comme l'érythromycine, et également le métronidazole.

En cas de sécheresse sévère avec kératoconjonctivite sèche, ou d'échec des traitements de première intention

On peut associer initialement la vitamine A en pommade, et éventuellement les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en collyre. En cas de crise, une courte cure de corticoïdes locaux permet de passer un cap.

La ciclosporine en collyre est alors indiquée, ainsi que les bouchons méatiques.

Dans les formes les plus rebelles, le collyre au sérum autologue et les verres scléaux sont souvent d'un grand secours.

■ Les anti-inflammatoires locaux

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** ont un effet antalgique parfois très intéressant dans les formes modérées à sévères. On se méfiera en cas de kératite, car il existe alors un risque d'ulcération épithéliale de par l'effet anesthésiant du collyre.

Les **corticoïdes** sont souvent efficaces lors des crises douloureuses. Attention au risque infectieux sur ce terrain fragile. Une cure peut également accompagner le début d'un traitement par ciclosporine ou la pose de bouchons méatiques.

La **ciclosporine en collyre** représente aujourd'hui le traitement de choix des sécheresses rebelles. Elle est prescrite à concentration de 0,05% à 0,1% 1 à 4 fois par jour, mais des doses plus importantes peuvent être nécessaires en particulier dans les sécheresses auto-immunes. La ciclosporine commerciale à 0,05% (Restasis®, disponible dans le syndrome de Gougerot via une autorisation transitoire d'utilisation - ATU) ou en préparation magistrale dans certaines pharmacies hospitalières, a souvent un effet notable dans les sécheresses modérées à sévères, en particulier sur la kératite, mais, d'après les études, moins sur les symptômes (raison pour laquelle le produit n'est toujours pas commercialisé en France). Une diminution des autres traitements est en général possible. L'effet peut être retardé (jusqu'à 6 mois). Le problème majeur reste la tolérance qui est médiocre dans 15 à 20% des cas, mais peut être améliorée par une corticothérapie locale initiale.

■ Les bouchons lacrymaux

Trop souvent oubliés, ils représentent une option thérapeutique souvent intéressante. On les évitera cependant en cas de blépharite. Une corticothérapie locale initiale ou un traitement préalable par ciclosporine est théoriquement nécessaire en cas d'inflammation.

Les nouveaux dispositifs disponibles sont intéressants car plus simples à poser. Le modèle méatique Painless plug®



Figure 4 :
Bouchon
méatique
Painless Plug®

(Figure 4) est maintenant en taille unique car étiré sur un mandrin. D'autres modèles sont intracanaux (Formfit®, Opaque®) et éventuellement résorbables. Au vu du peu de complications, leur utilisation devrait être plus fréquente, même si leur efficacité est inconstante.

■ Le collyre au sérum autologue à 20%

Ce traitement peut avoir un effet intéressant en cas d'épithéliopathie chronique ou de trouble de la cicatrisation cornéenne. Son efficacité est vraisemblablement liée à la multitude de facteurs de croissance (Vit A, EGF, NGF, TGF) et anti-inflammatoires (TIMP, IL1r) présents dans ce collyre. Sa tolérance est bonne, et si le risque infectieux est classique, peu de cas ont été observés. La préparation du sérum autologue est complexe et assurée par peu de centres hospitaliers en France. Les collyres devant être stockés à -80 °C et ayant une durée de vie très limitée lorsque décongelés, de nombreux déplacements du patient sont nécessaires, ce qui rend la disponibilité souvent problématique.

■ Les verres scléraux

Ces lentilles de grande taille sont un concept ancien mais reviennent à la mode grâce aux nouveaux matériaux perméables à l'oxygène. Ils révolutionnent aujourd'hui la prise en charge de ces pathologies cornéennes où l'épithélium est défaillant et où il existe un facteur mécanique irritatif. C'est en parti-

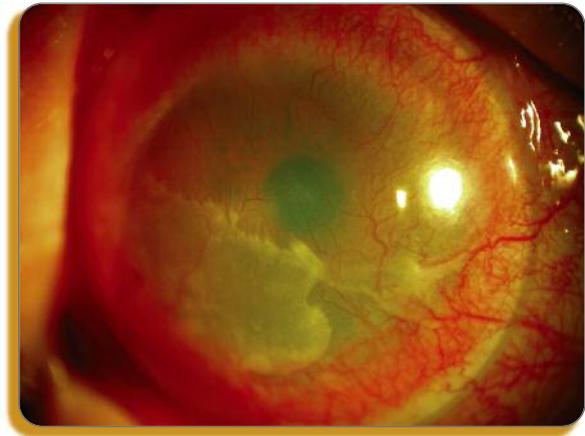


Figure 5 : Verre scléral

culier le cas des syndromes de Stevens-Johnson/Lyell et des pemphigoïdes cicatricielles, mais également de toutes les kératopathies chroniques symptomatiques comme les kératoconjunctivites sèches. Ils permettent de diminuer les symptômes, et également d'améliorer l'acuité visuelle. De grand diamètre, ils prennent appui sur la conjonctive bulbaire à distance du limbe et passent en pont sur la cornée, maintenant un film aqueux précornéen. Leur disponibilité est cependant limitée par leur caractère artisanal (fabrication sur mesure pour les lentilles Spot® - Figure 5) et le peu de centres les utilisant. La manipulation de tels verres est également parfois un facteur d'échec. Le risque infectieux est difficile à évaluer vu le faible nombre de cas, mais serait peut-être inférieur aux lentilles classiques.

En conclusion, le traitement des sécheresses oculaires peut nécessiter une combinaison de divers outils plus ou moins accessibles, mais qui permettront au plus grand nombre de patients d'être soulagés. De nombreux traitements spécifiques sont en cours de développement, visant en particulier la composante inflammatoire de la sécheresse. ■

Conflits d'intérêts : l'auteur est consultant pour les laboratoires Alcon, Bausch&Lomb, Théa.

Résultats du traitement par ozurdex[®] des oedèmes maculaires post-occlusions veineuses rétinienne

Session OVR SFO 2012

ELISE BOULANGER-SCEMAMA, FLORENCE COSCAS

Service hospitalo-universitaire de Créteil, Pr Souied

Introduction

L'œdème maculaire est une complication fréquente et connue des occlusions veineuses rétinienne (OVR) et est à l'origine d'une baisse d'acuité visuelle potentiellement irréversible en cas de chronicité (fibrose, atrophie, remaniements pigmentaires).

Il est reconnu que les stéroïdes sont efficaces sur les œdèmes maculaires (OM) post-OVR.

Dans l'étude SCORE, la triamcinolone (sous forme purifiée, Trivaris[®]) en injection intravitréenne (IVT) a montré son efficacité pour les OVCR avec un gain d'AV de 3 lignes ETDRS, à 1 an, mais avec des phases de rebond et de nombreux effets indésirables en particulier cataracte et glaucome.

Avec l'étude GENEVA, l'injection intravitréenne d'un implant de dexaméthasone (DXM) à libération prolongée, à la dose de 700 µg (OZURDEX[®]) a obtenu son AMM et son remboursement en février 2011 pour le traitement en première intention de l'OM post-OVR. L'étude GENEVA est une étude multicentrique randomisée en double aveugle comparant 3 bras : une injection intravitréenne d'un implant de dexaméthasone à la dose de 700 µg (dosage OZURDEX[®]) ou 350 µg versus une injection simulée.

L'OM devait avoir entraîné une baisse d'AV, une augmentation d'épaisseur centrale supérieure à 300 µm et dater de moins de 9 mois pour les OVCR et moins de 12 mois pour les OBVR.

Les résultats ont montré une efficacité significative de la DXM 700 µg avec 41% des patients atteignant une amélioration ≥ 15 lettres au cours de l'étude et avec des effets indésirables non graves et peu fréquents.

Une hypertonie ≥ 25 mmHg a été observée chez 16 % des patients et a pu être contrôlée par un traitement médical hypotonisant topique. A 6 mois, les patients du groupe témoin ont pu bénéficier d'une injection d'OZURDEX[®] mais le gain d'AV a été inférieur à celui obtenu pour les patients traités d'emblée. Ceci devrait nous inciter à traiter les OVR le plus précocement possible.

L'arrivée de cette nouvelle AMM pour le traitement de l'OM post-OVR a permis à de nombreux ophtalmologistes d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'OZURDEX[®] dans leur pratique clinique quotidienne, à l'hôpital ou en libéral, avec un suivi de 3 à 18 mois selon les études. Nous vous rapportons huit expériences de différentes équipes spécialisées, présentées lors du congrès de la SFO 2012.

Etude 1

Modifications de l'acuité visuelle chez les patients traités par un implant de dexaméthasone intravitréenne pour un œdème maculaire compliquant une occlusion veineuse rétinienne

MIMOUN G. *, SROUR M., SOUIED E. (Créteil)

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique incluant 60 yeux présentant soit une OBVR (64%) soit une OVCR (36%) compliquée d'OM, avec un suivi moyen de 10 mois.

A l'inclusion, 55% des patients avaient déjà été traités auparavant dont 44% par injection intravitréenne d'autres produits, et l'OM était ancien datant en moyenne de 13 mois.

Les résultats montrent un gain moyen d'acuité visuelle de 6,34 lettres à 3 mois et 5,33 lettres à 6 mois, et un gain ≥ 15 lettres chez 18% des patients à 3 mois et 22% des patients à 6 mois. Le gain d'AV semble meilleur pour le sous-groupe OVCR et pour les patients naïfs.

La population de l'étude comportait 33% de patients glaucomeux. Aucune HTO précoce n'a été observée à J0 et à J8. 28% des patients ont nécessité un traitement local hypotonisant au cours du suivi.

Le nombre moyen d'injection après 6 mois de suivi était de 1,3. 38% des patients ont nécessité une réinjection à 6 mois.

Bien que les patients inclus dans cette étude semblent présenter des formes cliniques plus sévères que ceux inclus dans l'étude Geneva (patients non naïfs, OM ancien), les résultats en termes d'efficacité sur l'AV semblent équivalents.

Etude 2

Œdème maculaire et occlusions veineuses rétinienne : efficacité comparée d'un traitement par injections intravitréennes de bevacizumab versus dexaméthasone en implant intravitréen après 6 mois de suivi

STRAUB M.* (Dijon), DUPUY C. (Grenoble), PASSEMARD M., ISAICO R., BRON A. (Dijon), CHIQUET C. (Grenoble), CREUZOT-GARCHER C. (Dijon)

Cette étude rétrospective multicentrique a inclus 94 patients répartis en 2 groupes: 54 patients (20 OBVR/ 34 OVCR) traités par IVT de bevacizumab en PRN et 40 patients (19 OBVR /21 OVCR) traités par OZURDEX®. La période de suivi minimale était de 6 mois.

Le gain d'AV entre les 2 groupes semble similaire à 3 mois et 6 mois ainsi que la cinétique de diminution de l'épaisseur maculaire. Cependant le nombre d'injections nécessaires est de 2,63 pour le bevacizumab contre 1,15 pour l'OZURDEX®.

En analyse de sous groupes, il existe une différence significative d'efficacité sur l'AV en faveur de l'OZURDEX® pour les OVR récentes datant de moins de 3 mois, et inversement, en faveur du bevacizumab pour les OVR anciennes de plus de 3 mois.

De plus, l'OZURDEX® semble plus efficace sur l'OM post-OBVR tandis que le bevacizumab semble plus efficace sur l'OM post-OVCR.

Etude 3

Etude rétrospective du traitement par Ozurdex des œdèmes maculaires secondaires à une occlusion veineuse rétinienne

POMMIER S.*, MATONTI F., GUIGOU S., HAJJAR C., PARRATE., GOBERT F., DUMAS S., ROUHETTE H., CONTE M., MERITE PY., PROST-MAGNIN O., MEYER F. (Mougins)

Il s'agit ici de l'étude rétrospective multicentrique « P1, 5 » réalisée sur une population de 220 patients issus de huit centres ophtalmologiques français, avec une période de suivi moyen de 10 mois. Les patients inclus devaient présenter un OM compliquant une OVCR (40%) ou une OBVR (60%). L'OM datait en moyenne de 7,12 mois, dont 52% de moins de 3 mois. 61,9% des patients étaient naïfs de tout traitement.

Les résultats ont montré une diminution de l'épaisseur fovéolaire d'environ 300 µm (ECR initial = 657 µm) dès le premier mois, présente chez 98 % des patients à 1 mois et 90% des patients à 3 mois. La baisse de l'OM était d'autant plus marquée que l'OM était important initialement.

Un gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres a été observé dans plus de 50% des cas (55,9%) à 3 mois, ce qui est bien supérieur aux résultats de l'étude Geneva qui retrouvait un gain ≥ 15 lettres dans 22,4% des cas à 3 mois. Le gain d'AV était d'autant plus élevé que l'AV initiale était faible, que l'OM était récent et que le patient était naïf. L'efficacité de l'OZURDEX® sur l'AV et la diminution de l'OM semble indépendante du type d'OVR.

Environ 70% des patients ont présenté une récurrence de l'OM, visible pour certaines dès le 4^{ème} mois en OCT, ayant nécessité une réinjection, avec un délai moyen de 5,35 mois.

Une HTO ≥25 mmHg a été observée dans 11,6% des cas à 1 mois et a pu être contrôlée sous traitement médical hypotonisant. En l'absence de réinjection,

la PIO se normalisait entre 3 et 6 mois. Un seul cas d'HTO sévère non contrôlée a nécessité l'extraction de l'implant par vitrectomie.

Cette étude montre l'efficacité de l'OZURDEX® sur tous les types d'OVR, même anciennes.

Les auteurs suggèrent que deux consultations, une à M2 pour le dépistage d'une éventuelle HTO et une à M4 pour le dépistage des récurrences de l'OM, sont suffisantes.

Etude 4

Evaluation de l'Ozurdex dans les œdèmes maculaires secondaires aux occlusions veineuses rétinienne

FORTOUL V.*, DENIS P., KODJIKIAN L. (Lyon)

Cette étude prospective longitudinale monocentrique a inclus 26 patients présentant une OVR compliquée d'OM, avec une période de suivi de 6 mois.

Le gain moyen d'AV à 6 mois est de 17 lettres avec un pic d'efficacité à 2 mois, et est meilleur pour le sous-groupe OVCR. **La courbe d'évolution de l'OM montre une cinétique rapide de décroissance de l'OM avec une perte de plus de 50% de l'épaisseur fovéolaire en 1 mois et un pic d'efficacité à 2 mois.** La réduction de l'OM est plus importante sur les OVR récentes datant de moins de 3 mois (-24%) que sur les OVR plus anciennes (-17,3%), d'où l'intérêt d'une IVT d'OZURDEX® d'emblée et la plus précoce possible.

La récurrence de l'OM est visible le 3^{ème} mois sur l'OCT alors que la baisse de l'AV n'est ressentie en moyenne qu'à partir du 4^{ème} ou 5^{ème} mois.

66% des patients glaucomateux sous bithérapie hypotonisante, ont présenté une HTO ≥25 mmHg dont 2 patients ont nécessité une trabéculéctomie. Les auteurs recommandent de ne pas injecter les patients glaucomateux contrôlés par au moins une bithérapie hypotonisante.

En revanche, les hypertopies ou glaucomes débutants contrôlés par une monothérapie ne sont pas contre-indiqués.

Les auteurs recommandent une surveillance de la PIO à J8, M1 et M2 (pic maximal de PIO) et un contrôle de l'AV et OCT à M4 pour le dépistage des récurrences.

Etude 5

Injection intravitréenne d'implant de dexaméthasone 0,7mg OZURDEX® dans les occlusions veineuses rétiniennes: étude rétrospective multicentrique
 PAULON-TAUDOU C.* (Clermont-Ferrand), CAMPOLMI N. (Saint Etienne), SILLAIRE I., ROUSSEAU E., CHIAMBARETTA F., SOUTEYRAND G. (Clermont Ferrand)

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique avec une période de suivi de 6 mois ayant inclus 52 patients présentant une OVR compliquée d'OM. Les résultats ont montré une amélioration significative de l'AV de près à 3 et 6 mois, plus importante dans le sous-groupe OBVR, et aucune amélioration de l'AV de loin ni à 3 mois ni à 6 mois. L'OCT a montré une réduction significative de l'épaisseur maculaire à 3 et 6 mois, plus marquée dans le sous-groupe OBVR. 26% des patients ont présenté une HTO ≥ 21 mmHg.

Etude 6

Un an de traitement : Œdème maculaire des Occlusions veineuses rétiniennes par implant de dexaméthasone à libération prolongée

COSCAS G.*, COSCAS F., GLACET BERNARDA., UZZAN J., SOUIED E. (Créteil)

Cette étude rétrospective monocentrique, avec un suivi supérieur à un an est la première à évaluer l'OZURDEX® dans le traitement de l'OM post-OVR, chez des patients suivis depuis 18 mois. Elle a inclus 32 yeux atteints d'OVR (17 OBVR et 15 OVCR), dont 71% dataient de moins de 3 mois. 63% des patients inclus étaient naïfs de tout traitement antérieur, les 37% restant ayant déjà reçu une IVT d'anti-VEGF.

A 1 an, le gain moyen d'AV était de 5 lettres, avec une AV moyenne initiale de 20/50 contre une AV moyenne finale de 20/32. L'épaisseur maculaire moyenne initiale en OCT était de 535 μ m contre 474 μ m à 1 an.

Le nombre d'IVT nécessaire, en moyenne, a été de 1,7 en 1 an.

Les indications de retraitement ont été basées à la fois sur les données fonctionnelles et les données d'imagerie. La récurrence de l'OM est survenue après un délai de 3 à 6 mois :

24 patients ont eu 2 IVT et 6 patients ont eu 3 IVT.

Le délai de réinjection était de 5,45 mois entre la 1^{ère} et la 2^{ème} IVT et 4 mois entre la 2^{ème} et 3^{ème} IVT.

Seulement 5 patients sur 32 ont présenté une HTO transitoire > 30 mmHg, corrigée par un traitement local hypotonisant.

Au cours du suivi angiographique, 20 patients ont présenté une ischémie maculaire dont 14 patients dans le

groupe OVCR. 3 patients ont développé une rubéose irienne nécessitant la réalisation d'une IVT d'anti-VEGF en urgence. Ceci n'est bien entendu pas lié au traitement mais à l'histoire naturelle de l'occlusion veineuse.

Les auteurs concluent à l'efficacité de l'OZURDEX® en première intention sur l'AV et l'OM post-OVR mais insistent sur le fait que le résultat est corrélé à la précocité du traitement et au degré d'ischémie maculaire, présent avant traitement ou secondairement, au cours d'une conversion ischémique pour les OVCR.

Etude 7

Etude du traitement de l'œdème maculaire post occlusions veineuses, par un implant de dexaméthasone, dans une population non sélectionnée, suivi 6 mois

CASSAGNE M.*, PAGOT-MATHIS V., AURIOL S. (Toulouse)

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective incluant 44 yeux atteints d'OVR, dont 63% de patients naïfs. Les résultats ont montré une amélioration de l'AV dans 50% des cas et une diminution de l'épaisseur fovéolaire dans 95% des cas. Le taux de récurrence était de 78% à 6 mois, avec un délai de survenue moyen de 5 mois. Il n'existait pas de différence en termes d'efficacité en fonction du type d'OVR ou du délai d'instauration du traitement, mais les résultats fonctionnels semblaient meilleurs si l'OZURDEX® avait été injecté en première intention.

Un HTO avec élévation de la PIO ≥ 10 mmHg a été observée dans 41% des cas, ce qui est supérieur au taux observé dans l'étude Geneva.

Etude 8

Traitement des œdèmes maculaires des occlusions veineuses rétiniennes par implant intraoculaire de dexaméthasone

KRIVOSICV. (Paris, Hôpital Lariboisière)*

Cette étude rétrospective monocentrique a inclus 45 patients, dont 24 OVCR et 21 OBVR, avec un suivi moyen de 7,5 mois.

Les résultats ont montré un gain d'AV ≥ 2 lignes ETDRS dans 55% des cas à 2 mois et 44% des cas à la visite finale, ainsi qu'une diminution significative de l'épaisseur maculaire (-313 μm à 2 mois et -241 μm à la visite finale). 40% des patients avaient une AV $\geq 5/10$ à 2 mois et 31% à la visite finale.

Le nombre moyen d'injection sur la période de suivie a été de 1,6 IVT, avec un délai moyen de réinjection de 5,5 mois entre la 1^{ère} et la 2^{ème} injection et 5,6 mois entre la 2^{ème} et la 3^{ème} injection.

21,4% des patients ont été traités pour une augmentation de la PIO, ce qui est similaire au taux observé dans l'étude GENEVA (24 %).

Conclusion

L'utilisation de l'implant intravitréen de dexaméthasone 700 μg à libération prolongée (OZURDEX®) par des ophtalmologistes libéraux ou hospitaliers dans le traitement de première intention des œdèmes maculaires post-OVR confirme les excellents résultats de l'étude princeps GENEVA.

L'OZURDEX® est efficace autant sur le plan fonctionnel avec une amélio-

ration significative de l'AV que sur le plan anatomique en OCT, au prix d'effets indésirables peu fréquents et acceptables. L'efficacité est maximale si l'OZURDEX® a été injecté en première intention et précocement dès le diagnostic.

Le taux d'hypertonie oculaire induite et de cataracte semble selon les orateurs, bien inférieur à celui observé après IVT de triamcinolone. Cependant, seule une étude comparative randomisée permettrait de l'affirmer avec certitude, et celle-ci paraît difficilement réalisable sur le plan éthique.

Les orateurs ont bien insisté sur l'importance du dépistage des glaucomateux méconnus chez les patients présentant une OVR, le glaucome chronique étant un facteur de risque majeur d'OVR. Avant de programmer une injection, une mesure de la PIO doit être systématiquement réalisée, éventuellement associée à un champ visuel au moindre doute.

Pour ces patients, l'indication d'une injection d'OZURDEX® doit être posée avec prudence, sous réserve d'une PIO bien contrôlée et sous surveillance stricte de la PIO après l'injection d'OZURDEX®. Ces patients sont à distinguer des cas d'HTO induite après l'injection, en dehors de tout glaucome sous-jacent, transitoire et généralement bien contrôlée par un traitement hypotonisant topique.

Les anti-VEGF en injection intravitréenne sont une alternative thérapeutique pour le traitement de l'OM post-OVR mais l'OZURDEX® présente l'avantage de cibler l'ensemble des médiateurs inflammatoires et de nécessiter des réinjections moins fréquentes. De grandes études comparatives randomisées (COMO, COMRADE C) sont en cours pour mieux évaluer leurs différences en termes d'efficacité et de tolérance.

Cependant, il persiste de nombreuses questions en suspens.

Quel est le meilleur moment pour réinjecter ? Dès que la récurrence de l'OM est visible en OCT ou seulement plus tard lorsque l'AV a diminué ?

Existe-t-il une différence d'efficacité de l'OZURDEX® selon le type d'OVR comme le suggère certaines des études présentées ? Et si oui, comment peut-on l'expliquer sur le plan physiopathologique ?

Enfin, la prise en charge de l'OVR doit être globale et associer la correction des facteurs de risque généraux (HTA, diabète, SAS) et locaux (HTO).

L'examen clinique initial et des premiers mois ont pour but de dépister précocement tout signe de rubéose irienne débutante par un examen soigneux de l'iris non dilaté à fort grossissement, une gonioscopie et une angiographie de l'iris au moindre doute.

Une angiographie à la fluorescéine est indispensable lors du bilan initial pour évaluer le degré d'ischémie maculaire et périphérique rétinienne, et guider un éventuel traitement laser en cas d'ischémie périphérique étendue. Même en l'absence d'ischémie rétinienne initiale, cet examen doit être répété lors du suivi, particulièrement à 6 semaines, pour dépister une conversion ischémique secondaire et /ou une ischémie maculaire pouvant grever le pronostic visuel. La place de l'hémomodulation reste à définir: certaines études ont démontré son efficacité pour les OVR récentes du sujet jeune mais une récente étude multicentrique française ne l'a pas confirmée. Une méta-analyse est en cours en Grande-Bretagne pour répondre à la question. ■

Conflits d'intérêts : Florence Coscas :
Participation Symposia Allergan

Perspectives thérapeutiques dans la DMLA

Julien Tilleul - Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil

Si la DMLA néovasculaire a vu sa prise en charge révolutionnée par l'apport des anti-VEGF intravitréens, la contrainte que constituent les fréquentes réinjections et donc les fréquents contrôles justifie la poursuite de la recherche de molécules plus efficaces et/ou ayant une plus longue durée d'action. Concernant la DMLA atrophique, il n'existe pas de traitement en 2011 mais les perspectives thérapeutiques sont nombreuses.

DMLA néovasculaire

L'arrivée des injections intravitréennes d'anti-VEGF ces dernières années a constitué une véritable révolution dans la prise en charge de la DMLA néovasculaire, transformant une pathologie autrefois incurable en pathologie chronique. Aujourd'hui, l'objectif des différents essais portant sur de nouveaux traitements vise à identifier des molécules plus efficaces que les anti-VEGF ou nécessitant une fréquence moindre d'injections, en ciblant différentes voies : la néo-angiogenèse (parfois dérivée de la recherche en cancérologie), l'inflammation et l'adhésion cellulaire notamment.

La voie de la néo-angiogenèse

Le VEGF-trap est une protéine de fusion inhibant le VEGF (et non pas le récepteur du VEGF comme le ranibizumab ou

le bevacizumab). L'étude CLEAR-IT 2 publiée en juin 2011 a porté sur 159 patients qui ont été répartis en 5 groupes : un groupe recevait une injection intravitréenne de VEGF-trap (aflibercept, Sanofi-Aventis et Regeneron) de 0.5 mg une fois puis, au bout de 3 mois une injection de 0,5 mg en fonction de l'évolution, un 2^{ème} groupe avait ce même protocole avec une dose de 2 mg. Un autre groupe recevait une dose de 0,5mg toutes les 4 semaines pendant 12 semaines puis une injection de la même dose en fonction de l'évolution ; 2 autres groupes avaient ce même protocole avec les doses 2 et 4 mg.

Les résultats ont montré que cette molécule était efficace (amélioration moyenne de 5,3 lettres au bout de 12 mois) avec un meilleur résultat pour le groupe 4 mg avec 3 injections initiales à 4 semaines d'intervalle. Surtout, le temps moyen de réinjection après la phase initiale de 12 semaines était de 129 jours (environ 4 mois). La tolérance de ce VEGF-trap a été bonne, tant sur le plan local que général. D'autres études sont en cours pour comparer ce VEGF-trap au rabinizumab (VIEW 1 et VIEW 2). Une autre cible potentielle est constituée par le PDGF (platelet-derived growth factor) qui stimule la prolifération des péricytes, cellules de soutien entourant les vaisseaux. Une combinaison anti-PDGF / anti-VEGF permettrait ainsi d'inhiber la prolifération des cellules endothéliales et des péricytes. Les résultats de l'étude de phase I (de tolérance) associant un anti-PDGF, l'aptamère E10030 (oligonucléotide synthétique, Ophthotech) au ranibizumab semblent

encourageants : 59 % des patients ont gagné plus de 3 lignes au bout de 12 semaines et la lésion néovasculaire a diminué de 86 % en moyenne. L'étude de phase II est en cours.

Le vatalanib (PTK787, Novartis) est un inhibiteur de protéine kinase oral bloquant la phosphorylation des récepteurs du VEGF et du PDGF. Il prévient la néovascularisation rétinienne induite par l'hypoxie chez la souris et est à l'étude chez l'homme. D'autres inhibiteurs sont à l'étude : TG100572 (TargeGen) par voie topique, le pazopanib (Glaxo-Smith-Kline) par voie intravitréenne.

Par ailleurs, le PEDF étant inhibiteur naturel de l'angiogenèse ; son administration via un vecteur adénoviral pourrait permettre de diminuer la néo-angiogenèse. D'autres molécules sont à l'étude : sorafenib, qui inhibe à la fois l'expression du VEGF-A, du PDGF-BB et du PlGF (Placental Growth factor) sur des cellules d'épithélium pigmentaire humaines exposées à la lumière. Un anticorps monoclonal (CL1-R2) dirigé contre le CD160 exprimé par les cellules endothéliales des néovaisseaux vient d'être développé et permet d'inhiber la néovascularisation dans un modèle murin de rétinopathie.

La voie de l'adhésion cellulaire

Les intégrines sont des molécules d'adhésion cellulaire, favorisant notamment l'adhésion des cellules endothéliales à la matrice extra-cellulaire. Leur inhibition pourrait permettre (en aval de la

néo-angiogénèse) d'empêcher les cellules endothéliales néoformées de se fixer à la matrice extracellulaire. Le volociximab (Ophthotech), anticorps monoclonal se liant à l'intégrine $\alpha 5\beta 1$, empêche la liaison de cette dernière avec la fibronectine, dimère important de la matrice extracellulaire. Dans plusieurs modèles animaux avec néovascularisation choroïdienne induite par laser, le volociximab administré par voie intravitréenne ou intraveineuse a permis une inhibition de cette néovascularisation. Une étude de phase I associant volociximab et ranibizumab est en cours.

■ La voie de l'inflammation

On sait que la voie de l'inflammation joue un rôle clé dans la physiopathologie de la DMLA néovasculaire. Ainsi, les anti-compléments, par leur action en amont de la néo-angiogénèse, pourraient avoir un intérêt certain. L'ARC 1905 (Ophthotech), aptamère dirigé contre le facteur C5 du complément, inhibe ainsi la formation du fragment C5a, pro-inflammatoire, et du complexe d'attaque membranaire, responsable de la lyse cellulaire et de la libération de facteurs pro-angiogéniques (VEGF et PDGF). En association avec le ranibizumab, cette molécule pourrait être intéressante dans le traitement de la DMLA néovasculaire. Les résultats avec les anti-C3 semblent moins encourageants pour l'instant : le POT4 (Potentia) a comme principal atout sa grande biodisponibilité puisque ce gel peut rester plus de 6 mois dans la cavité vitréenne. Il semblerait intéressant aussi dans la DMLA atrophique.

DMLA atrophique

Le CNTF (ciliary neurotrophic factor, Neurotech) est un facteur de croissance ralentissant la perte en photorécepteurs. Une étude américaine publiée en avril 2011 a montré que l'administration de ce traitement via un implant intravitréen spécial contenant des cellules humaines produisant le CNTF permettait une stabilisation de l'acuité visuelle chez les patients traités par rapport aux patients non traités, un ralentissement de la progression de l'atrophie et une augmentation de l'épaisseur maculaire, notamment ceux qui avaient une acuité visuelle initiale supérieure à 20/63.

Le fenrétinide est un produit empêchant l'accumulation des dérivés toxiques de la vitamine A, notamment le dérivé A2E, au sein de l'épithélium pigmentaire. Administré par voie orale, il est bien toléré et a conduit au bout de 2 ans à une perte de 6 lettres d'acuité visuelle contre 11 lettres dans le groupe contrôle dans une étude de phase 2.

La taille de l'atrophie géographique augmente (+30%) mais moins que dans le groupe placebo (+50%). Par ailleurs le fenrétinide pourrait avoir une action anti-angiogénique puisque l'incidence de la néovascularisation choroïdienne est de 13% dans le groupe fenrétinide contre 22% dans le groupe placebo. Une autre molécule, nommée ACU-4429, administrée par voie orale, agit sur le cycle visuel en diminuant l'accumulation du composé A2E au niveau des bâtonnets. Une étude de phase II est prévue.

Le tartrate de brimonidine, agoniste $\alpha 2$ adrénergique, est neuroprotecteur notamment pour les cellules ganglionnaires, les cellules bipolaires et les photorécepteurs dans des modèles animaux. Une étude de phase II est en cours avec cette molécule administrée par voie intravitréenne de façon analogue à la dexaméthasone (Ozurdex®) chez des patients atteints d'atrophie géographique bilatérale, un seul des 2 yeux étant traité, l'autre servant de contrôle. La tandospirone est un agoniste sélectif de la sérotonine 1a visant à protéger les cellules de l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs du stress oxydatif. Administrée par voie topique, elle est testée dans une étude de phase III. D'autres molécules sont testées : inhibiteurs du complément (anti-C3 et anti-C5).

En conclusion, la néo-angiogénèse reste une cible privilégiée dans la DMLA néovasculaire avec d'autres cibles que le VEGF en cours d'étude, l'objectif étant d'obtenir des molécules plus efficaces et ayant une plus longue durée d'action. Mais d'autres voies sont également explorées telles que celles de l'adhésion cellulaire et de l'inflammation. Concernant la DMLA atrophique, de nombreux espoirs sont suscités par les différents essais en cours, la neuroprotection, le cycle visuel et le stress oxydatif étant les principales voies explorées. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Heier JS, Boyer D, Nguyen QD, Marcus D, Roth DB, Yancopoulos G, Stahl N, Ingberman A, Vittit R, Berliner AJ, Yang K, Brown DM; CLEAR-IT 2 Investigators. The 1-year results of CLEAR-IT 2, a phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap-eye dosed as-needed after 12-week fixed dosing. *Ophthalmology*. 2011 Jun;118(6):1098-106.
2. Mousa SA, Mousa SS. Current status of vascular endothelial growth factor inhibition in age-related macular degeneration. *BioDrugs*. 2010 Jun;24(3):183-94.
3. Zarbin MA, Rosenfeld PJ. Pathway-based therapies for age-related macular degeneration: an integrated survey of emerging treatment alternatives. *Retina* 2010 Oct;30(9):1350-67. Review.
4. Querques G, Avellis FO, Querques L, Bandello F, Souied EH. Age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:593-601.

Micronutrition : le point sur les études AREDS

Valérie Le Tien - Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil

Les mécanismes en cause dans la physiopathogénie de la DMLA sont multifactoriels, associant des facteurs de risque génétiques et environnementaux dont certains peuvent être modifiés.

L'étude AREDS 1 a montré en 2001 qu'en modifiant les apports nutritionnels par le biais d'une supplémentation orale en zinc et en antioxydants, il était possible de diminuer le risque d'évolution vers une DMLA de 25 % pour les patients à risque, sur un suivi de 5 ans. Toutefois, depuis la parution de cette étude, d'autres travaux ont évoqué un rôle protecteur d'autres micronutriments tels que les acides gras polyinsaturés de la famille des oméga-3 ou les caroténoïdes. Ces nouvelles données doivent être intégrées à celles retrouvées par AREDS 1, afin de pouvoir déterminer de façon précise la place de chacun de ces micronutriments dans la stratégie thérapeutique préventive de la DMLA.

Au départ : l'étude AREDS 1

Le rapport n° 8 de l'étude AREDS, paru en septembre 2001, a pour la première fois légitimé le concept de « prévention » de la DMLA. Cette étude américaine multicentrique randomisée interventionnelle s'est déroulée entre novembre 1992 et avril 2001. L'objectif était d'évaluer de façon prospective l'effet

protecteur d'une association d'antioxydants à forte dose, de bêta carotène et de zinc (**Encadré 1**). Les individus étaient classés en fonction du stade de précurseurs à l'examen du fond d'œil selon une classification pré-établie (**Encadré 2**).

L'association anti-oxydants et zinc a montré un effet protecteur à 5 ans pour le second œil chez les patients ayant déjà perdu la vision centrale à un œil (stade 4) et chez les patients présentant de gros drusen ou une atrophie géographique non centrale. Les résultats retrouvent une réduction de 25 % du risque d'évolution à 5 ans vers une DMLA et de 19 % du risque de détérioration visuelle. Le nombre de patients inclus dans l'étude était de 3640, et le suivi moyen était de 6,3 ans.

Les questions soulevées par ces résultats sont importantes :

> Quelles sont les recommandations à faire pour les patients présentant une forme moins avancée de Maculopathie Liée à l'Age (MLA) ou pour les patients présentant des antécédents familiaux de DMLA ?

> Les bénéfices et les effets secondaires sont inconnus pour des doses différentes, ou pour un traitement à plus long terme (plus de 7 ans).

> Le bêta-carotène augmente paradoxalement le risque de cancer du poumon pour les fumeurs. Dans ce cas faut-il le maintenir dans la formule initiale ?

> Ceci pose la question du dosage utilisé dans l'étude.

Formule initiale de l'étude AREDS 1 :

- vitamine C : 500 mg/ jour
- vitamine E : 400 UI/ jour (400 mg)
- bêta-carotène : 15 mg/ jour
- zinc : 80 mg/ jour
- cuivre : 2 mg/jour

Encadré 1

Classification de l'étude AREDS

- **Stade 1** : Pas de DMLA : pas de drusen ou quelques drusen de petite taille (< 63 µ)
- **Stade 2** : DMLA précoce : drusen de taille intermédiaire (63-124 µ)
- **Stade 3** : DMLA intermédiaire : drusen séreux (> 125 µ) ou atrophie géographique non centrale
- **Stade 4** : DMLA avancée : patients ayant une DMLA atrophique ou une DMLA exsudative à un œil

Encadré 2

Les doses d'anti-oxydants utilisées dans AREDS sont-elles immuables ?

> De nombreux travaux laissent entrevoir un rôle bénéfique des caroténoïdes et des acides gras oméga-3 dans le métabolisme rétinien et donc un rôle potentiellement protecteur d'une supplémentation orale de ces micronutriments en prévention du risque de DMLA. Néanmoins, quelle est la place à leur accorder parmi les traitements préventifs de la DMLA ?

AREDS 2 : les réponses ?

Depuis AREDS 1 sont apparus un certain nombre de travaux épidémiologiques et expérimentaux faisant état du rôle protecteur des pigments maculaires et des oméga-3 au niveau rétinien. Il est logique de supposer que la combinaison de ces nutriments avec les anti-oxydants d'AREDS 1 permette de diminuer le risque de DMLA. Ceci doit encore être démontré. C'est pourquoi les autorités sanitaires américaines ont mis en place la petite sœur de AREDS 1, l'étude AREDS 2.

Celle-ci a débuté aux Etats-Unis depuis 2006. Sponsorisé par le NEI (National Eye Institute), cet essai multicentrique randomisé de phase III s'est fixé pour objectif principal d'évaluer les effets d'une supplémentation orale de pigments xanthophylles (lutéine et zéaxanthine) et/ou d'oméga-3 (DHA et EPA) dans le développement d'une DMLA avancée pour les personnes à risque, en association ou non avec les anti-oxydants d'AREDS 1. Les autres objectifs étant d'étudier les effets de ces nutriments sur l'acuité visuelle, sur le développement d'une cataracte et d'évaluer l'impact de la suppression du bêta-carotène et la diminution du zinc (initialement présent dans la formule AREDS 1). Les investigateurs de l'étude comptent inclure 4000 patients entre 50 et 85 ans, et devant présenter soit des drusen séreux bilatéraux soit des drusen séreux à un œil et une DMLA avancée (atrophique ou exsudative) à l'autre œil.

La formule AREDS initiale ayant démontré son efficacité sera proposée à l'ensemble des patients suivis, afin de ne pas induire de perte de chance. Il est toutefois prévu d'exclure le bêta-carotène pour les fumeurs.

Deux randomisations seront réalisées (Tableau 1).

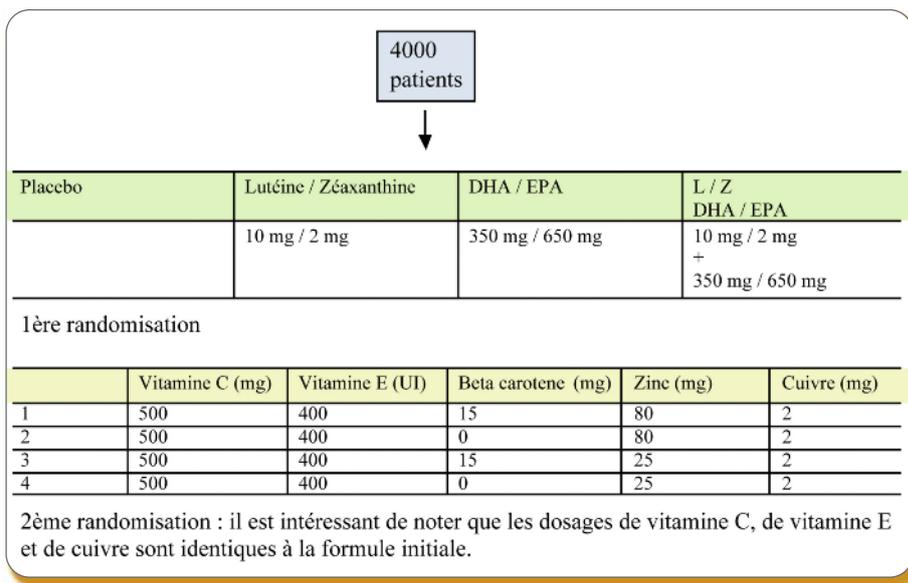


Tableau 1 : Protocole de l'étude AREDS 2



Figure 1 : Stade 4 de la classification AREDS

L'étude AREDS 1 a montré une diminution de 25 % du risque de DMLA exsudative ou néovasculaire et une diminution de 19 % du risque de baisse d'acuité visuelle pour les patients à risque, dans le groupe traité.

Conclusion

Les résultats de l'étude AREDS 2 doivent éclaircir les indications des compléments alimentaires en prévention de la DMLA. Ils ne seront connus que dans plusieurs années, en tenant compte de la durée de suivi des patients.

En attendant, AREDS 1 reste la référence, même si de façon anticipée, de

nombreux compléments alimentaires utilisés en DMLA ont intégré dans leur formulation des oméga-3 et des pigments maculaires en se basant sur des dosages très proches de ceux utilisés dans l'étude AREDS 2. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Champ sémantique de la chirurgie réfractive par Laser : vulgarisation

Marc Saada - Paris

Le vocabulaire de la chirurgie réfractive par laser s'enrichit de jour en jour et devient de plus en plus complexe. De même, les examens préalables à cette chirurgie, offrent un éventail de mots toujours plus absconds, provenant de disciplines « non ophtalmologiques », et donc, semblant de plus en plus tournés vers des ultra-spécialistes, laissant ainsi nombre de confrères dans l'incertitude de ne pas avoir complètement tenu compte des progrès réalisés. Le but de cet article est de donner aux lecteurs les outils simplifiés de cette nomenclature, afin de pouvoir accéder plus facilement aux plus récentes technologies sans craindre d'être dépassés par elles.

Chaque individu présente des défauts réfractifs spécifiques, nous nous bornerons à les qualifier par les catégories classiques que sont la myopie et l'hypermétropie associées ou pas à l'astigmatisme, et la presbytie.

Nous aborderons successivement le cas de l'œil emmétrope, les examens pré-opératoires, et la chirurgie proprement dite.

L'œil emmétrope

La chirurgie réfractive se pratique sur la cornée.

A supposer que la cornée soit un segment de sphère (un segment de ballon de

foot), alors, tous ses rayons de courbure, seraient égaux.

Dans la réalité concrète, l'œil n'est pas une sphère, non seulement dans sa partie anatomique sclérale, mais aussi et surtout pour nous, dans sa partie cornéenne. La cornée est dite, asphérique.

C'est là qu'interviennent ces notions de prolate ou d'oblate.

Une cornée sera dite prolate dès lors que le rayon de courbure de son apex sera plus petit que le rayon de courbure de sa périphérie. En d'autres termes, elle sera plus cambrée en son centre que vers sa périphérie.

Une cornée sera oblate quand le rayon de courbure de son apex sera plus grand au centre qu'en périphérie. Elle sera plus cambrée en périphérie qu'au centre. Chez l'humain, la cornée est normalement prolate.

Mais signalons qu'on retrouve presque 20% d'oblates dans la nature et 100% chez les patients opérés de myopie.

Cette « anomalie » est atténuée par une asphéricité inverse dédiée au cristallin, qui est super-prolate sur ses 2 faces, compensant ainsi l'aberration sphérique positive de la cornée, de façon à ce que l'image d'un point lumineux, dans l'œil emmétrope, se forme de façon nette sur la macula, ce facteur étant éminemment variable puisque dépendant des variations géométriques liées à l'accommodation, au gradient d'indice de réfraction du cristallin, et à l'âge.

Néanmoins, signalons que dans la nature

les choses se compliquent encore lorsqu'on tient compte d'autres facteurs fondamentaux : l'indice de réfraction cornéen (constant = 1.376), cristallinien (non constant du centre vers la périphérie = 1.406/1.386) et surtout l'astigmatisme régulier naturel cornéen. Mais *a fortiori*, cela est d'autant plus complexe que l'on traite des yeux amétropes...c'est là que l'imagerie à notre disposition, intervient.

Examens pré-opératoires

Leurs buts sont doubles :

- détecter les cornées pathologiques
- aider à définir le traitement que l'on va appliquer aux yeux.

Dans la pratique courante, certains examens sont fondamentaux et couramment pratiqués ; d'autres sont plus spécialisés et encore dédiés à certains centres ; nous nous bornerons dans cet article à les citer en tentant d'en démontrer à chaque fois la spécificité.

Topographie cornéenne par Orbscan II®

De tous les examens pré-opératoires d'une chirurgie réfractive, c'est celui qui a permis de faire un bond dans l'évaluation et la finesse de l'analyse cornéenne.

Son principe repose sur l'analyse du

balayage d'une fente lumineuse (type LAF) qui se réfléchit sur la cornée d'un patient fixant un disque de Placido. Il s'agit d'un topographe d'élévation.

De très nombreux termes désormais rentrés dans le langage courant des chirurgiens en ont découlés et méritent qu'on y revienne.

▶▶▶▶ L'élévation

Il s'agit pour faire simple, de l'équivalent d'une carte d'état-major ou d'une carte géographique avec ses courbes de niveaux, la cornée représentant la colline ou le monticule considéré.

Pour être très exacts, il faudrait dire « élévation positive ou négative » des faces cornéennes antérieure et postérieure. On a choisi élévation seule, par simplification de langage.

Dans ce cas, plusieurs analyses sont proposées : l'analyse des élévations de la face antérieure, de la face postérieure, mais aussi la profondeur de la CA, la face antérieure du cristallin, et même le diamètre pupillaire, dans les conditions de l'examen.

De là, vont se découler des éléments fondamentaux, notamment la pachymétrie, le diamètre cornéen, les valeurs absolues biométriques de la cornée considérée.

Ceux-ci apparaissent dans la carte colorimétrique par défaut, appelée QUAD-MAP, dès l'acquisition de l'examen : en effet, celle-ci comporte 4 cartes :

- une carte d'élévation de la face antérieure, en haut, à gauche
- une carte d'élévation de la face postérieure, en haut à droite
- une carte kératométrique ou de courbure (NB : il ne s'agit pas de puissances optiques, bien que notées en dioptries) donnant divers chiffres en valeur absolue sur 4 zones allant du centre vers la périphérie cornéenne, et située en bas à gauche.
- Une carte pachymétrique donnant plusieurs épaisseurs, là-aussi en fonction des diverses zones concentriques de la cornée, et située en bas à droite.

Ces cartes sont colorées :

- la couleur rouge indique la zone la plus bombée, la plus fine, et la plus élevée en positif.
- la couleur bleue la plus plate, la plus épaisse, et la plus élevée en négatif.
- la couleur verte la plus proche de la BFS (cf plus bas),
- les couleurs intermédiaires, les zones entre les 2.

Au centre de ces 4 cartes, il y a les données optiques (cylindre, axe, puissance, irrégularité) de la cornée pour 3 zones concentriques et les données biométriques suivantes :

- white to white = diamètre cornéen (sert pour connaître la taille de l'anneau de succion pour ceux qui utilisent encore les micro-kératomés ou pour certains femtolasers) ;
- diamètre pupillaire ;
- ACD = profondeur de la Chambre Antérieure ;
- Thinnest = pachymétrie minimale avec ses coordonnées xy (aide au diagnostic de kératocône) ; ce point est indiqué sur les 4 cartes

▶▶▶▶ Les autres renseignements

BFS, différentiel d'élévation, logiciel eye metrics, para axial eye model, corneal angle estimate, sont des données contenues dans l'appareil et pouvant servir pour l'aide au diagnostic ou au traitement réfractif.

Pour raisons pratiques nous ne traiterons que les 2 premiers points qui servent en pratique courante, les autres étant destinées à la recherche.

> **BFS** : « *best fit sphere* »... Traduction : sphère de meilleure taille... appelée autrement « sphère de référence » En pratique de quoi s'agit-il ? Déjà, sphère, alors qu'on a dit plus haut que la cornée était justement a-sphérique; puis « meilleure taille » mais par rapport à quoi ???

En fait, justement, c'est un des progrès de cet instrument : l'élévation de chaque face cornéenne est calculée par rapport

à une sphère ajustée au mieux : tout ce qui va être au-dessus (élévation) ou au-dessous (abaissement) va permettre de donner une valeur lisible par un code-couleur pré-défini (cf plus haut).

Donc, lors de l'acquisition des images par l'Orbscan, le logiciel va déterminer une surface de référence sphérique par défaut puis va effectuer un calcul pour chaque face cornéenne destiné à représenter le relief de chaque face en élévation : cette sphère qui épouse au mieux la face en question est appelée BFS.

Dans la carte QUAD-MAP, en haut, on a successivement BFS ant. et BFS post. Leur quotient BFS ant/BFS post est, pour certains, un facteur prédictif d'ectasie post-lasik, lorsqu'il dépasse 1.21 (EFCARPIDES). Notons cependant, qu'il s'agit du quotient de 2 sphères idéales, donc ne tenant pas compte, par exemple, de la pachymétrie.

Nous verrons plus bas l'intérêt de ces mesures.

> Différentiel d'élévation

Outre les renseignements déjà vus, l'Orbscan permet de balader la souris sur la carte obtenue en obtenant ainsi sa localisation dans l'espace avec ses coordonnées, et aussi son angulation par rapport à l'hémi-méridien. Ainsi, on peut repérer sur la face antérieure et postérieure les points de plus grande et de plus faible élévation et les comparer. C'est ce que l'on appelle le différentiel d'élévation.

Dans la pratique, il revient à chacun d'entre nous de se servir de toutes ces notions pour permettre la détection des kératocônes frustes (indices de Klyce-Madea, de Rabinowitz, de Roush, Potgeiter, Efcarpides, ect...), pour prévenir la possibilité d'ectasie post-lasik, et pour poser les bonnes indications de la chirurgie réfractive (découpe du volet, stroma résiduel, ect...).

N.B. Néanmoins, il faut noter qu'aucun de ces indices n'est fourni par l'Orbscan lui-même, il faut les calculer, mais il a

été mis au point un nouveau logiciel très pratique appelé « Score » permettant de quantifier le risque d'ectasie post-Lasik et de récuser certains yeux lorsque ce score est positif.

■ Les autres topographes cornéens

Tous ont cette même fonctionnalité de permettre une aide au diagnostic et au repérage de contre-indications à la chirurgie Lasik.

Néanmoins, les plus récents offrent de nouvelles applications encore plus précises dont certaines vont être abordées dans le chapitre suivant.

Nous nous devons d'aborder ici les différences entre 2 sortes de topographes : le précédent était un topographe à la fois d'élévation et « spéculaire » ; en fait, il fut un temps où les chirurgiens réfractifs n'avaient à leur disposition que l'autre sorte de topographes, dont le principe est aussi un recueil d'images d'un disque de Placido (Eye-Sis®, TMS I®) : ce sont les topographes dits « spéculaires » (en fait, c'est un recueil réfléchi de la face antérieure cornéenne). Désormais, les topographes spéculaires sont devenus très précis et analysent beaucoup plus de points que les précédents (jusqu'à 80.000), mais ne peuvent être suffisants à une chirurgie réfractive bien conduite. En revanche, ils la complètent, par le nombre de points analysés. À noter qu'ils n'analysent que la face antérieure de la cornée.

Il s'agit du Magellan Mapper de NIDEK®, du CA 200 de TOPCON®, de l'Atlas de ZEISS®, du Kératron d'OPTIKON®.

■ Les Aberromètres

Leur principe repose sur le recueil d'un front d'ondes au travers d'une pupille d'entrée. Là-aussi, une foule de mots nouveaux sont venus parfois troubler les ophtalmologistes.

Qu'est-ce qu'une aberration ? Qu'est-ce qu'un front d'ondes ? Qu'est-ce qu'un haut degré d'aberration ? Un polynôme de Zernicke ? Des HOA ? Des RMS ?

Nous allons tenter par des items simplifiés de traduire ce vocabulaire souvent complexe.

▶▶▶▶

Le front d'onde

Il s'agit en pratique d'un faisceau lumineux rentrant à l'intérieur de l'œil examiné, allant jusqu'à la rétine et revenant ensuite jusqu'à la machine ; cet aller-retour va être analysé par l'appareil et va servir à déterminer une série de paramètres mesurés en μm par le rapport du plan de ce rayon (ou front d'onde) sortant, au plan d'un rayon (ou front d'onde) idéal de référence plat.

En fonction des aberrations de l'œil, on va pouvoir définir tantôt un retard, tantôt une avance des phases de ce front d'onde sortant par rapport à la référence.

En fonction des aberromètres, ce sera tantôt le rayon incident (Tscherning) qui va être analysé, tantôt le rayon réfléchi (Hartmann-Shack, les plus fréquents), tantôt, les rayons réfléchis vont être recueillis après avoir imprimé la rétine par un système rotatif infra-rouge (OPD-SCAN®).

NB : Ces signaux sont extrêmement dépendants de la taille de la pupille (pour une pupille large, la lumière entrante sera plus importante que pour une pupille étroite, donc les aberrations à attendre seront plus hautes dans ces cas). Noter qu'encore une fois, il y a bien une analyse relative à un plan de référence pré-évalué...

▶▶▶▶

Les polynômes de Zernicke

C'est une représentation à la fois mathématique donc graphique, du déphasage observé lors du transfert du faisceau sortant au travers de la pupille.

Leur compréhension est complexe : pour faire (relativement) simple, disons que toute onde (lumineuse, sonore) peut être décomposée en sous-signaux dont la somme algébrique revient à cette onde. Dans le même temps, on peut « débarrasser » cette onde sélectivement de ses fréquences « parasites ».

Ces polynômes ont une représentation spatiale définie par convention par rapport à un disque idéal de rayon 1 représentant la pupille. Cette représentation s'exprime mathématiquement par des coefficients dont le nombre dépend du nombre de points analysés et de polynômes utilisés.

Dans la pratique courante, le nombre de polynômes analysés est de degré 4 ou inférieur, ce qui donne 15 polynômes différents.

Ce sont ces coefficients que l'on nomme **RMS (root mean square)**.

Notons que là aussi, le système intervient : par un système de calculs complexes, la différence entre la surface exprimée par la somme des coefficients des polynômes et celle restituée par l'aberromètre, donne une valeur la plus faible possible (mean=moyenne), pouvant générer donc des erreurs d'interprétations (retouches Lasik, décentrements, ectasies post-op...). Ce qui correspond donc à une approximation de la surface du front d'onde.

De plus, je rappelle que les polynômes sont définis pour une pupille normalisée de rayon 1 ; or, elle peut être plus grande ou plus petite naturellement, d'où une incertitude lors des prises de mesures et parfois même sur un même patient... En règle, plus elle est large, plus les coefficients seront élevés.

Enfin et pour ne pas simplifier le tout, il faut savoir que la qualité de la vision n'est pas directement proportionnelle au taux d'aberrations...

▶▶▶▶

L'ordre radial ou degré

Il s'agit de la classification des aberrations optiques traditionnelles que l'on retrouve dans l'œil.

Elles se classent de 0 à > 4 , tout en sachant qu'à 0, il n'y a pas de déformation du front d'onde et au-delà de 4, elles sont majeures.

Elles vont être la représentation graphique des polynômes, et pour faire simple, disons que, pour un même degré, il y a une symétrie orthogonale entre eux, donc de part et d'autre de la ligne

médiane, les surfaces sont tournées de 90° l'une par rapport à l'autre.

- Degré 0 : pas de déformation – aberration de type « piston »
- Degré 1 : défaut d'inclination d'éléments optiques de l'œil considéré.
- Degré 2 : déformations sphéro-cylindrique classiques de l'œil
> défocus = sphère – déformation parabolique du front d'onde avec symétrie de rotation
> tore = cylindre – déformation parabolique variant selon le méridien considéré mais possédant une symétrie axiale.
- Degré 3 : polynômes ne présentant ni symétrie de rotation, ni symétrie axiale ; ce sont la coma et l'astigmatisme dit tréfoil (trèfle à 3 feuilles).
- Degré 4 : polynômes présentant tous une symétrie axiale, et pour certains une symétrie de rotation. Traduisent les aberrations de sphéricité. On notera plus bas leur importance.

Donnent aussi une représentation des astigmatismes dits « quadrifolils » (en trèfle à 4 feuilles).

▶▶▶▶ Le RMS

Comme on l'a vu il s'agit du coefficient d'aberration.

Il peut être exprimé dans sa valeur totale de tout l'œil ou pour chacune des aberrations.

La valeur totale des RMS d'un œil « normal » est en général comprise entre 0.15 et 0.71 µm pour un diamètre d'analyse de 6 mm.

▶▶▶▶ Les HOA

C'est aussi un RMS, mais des aberrations de haut degré (*High Order Aberrations*).

En principe, ce taux est inférieur à 0.3 µm à 0.45 µm pour un œil « normal » à pupille de 6mm.

▶▶▶▶ Le PSF

C'est la fonction d'un point source sur la macula, en anglais, *point spread func-*

tion, après traversée des différents milieux de l'œil.

En règle, l'aberromètre permet d'évaluer cette « tache » : plus elle va être proche d'un point, plus la qualité du dioptré-œil est élevée, plus elle sera déformée, moins la qualité sera bonne. En même temps, l'analyse étant globale, elle peut nous donner une idée des aberrations perçues par le patient. Et encore certains instruments, rajoutent une échelle d'acuité visuelle donnant une représentation de l'image rétinienne (approchée) de ce que voit (ou verrait) le patient.

On peut aussi évaluer pour des plans objets mesurés à différentes distances, les variations de mesures des PSF et les quantifier en dioptries et par une courbe...

▶▶▶▶ Différents aberromètres actuels

On citera les principaux, tout en sachant que chacun offre des solutions, et soulève des notions que les autres ne donnent pas.

Le ZYWAVE II® analyse le front d'onde entrant et le compare à celui qui sort, permet de faire déjà un très bon travail sur la pupille et l'identification du dioptré à excès d'aberrations. C'est un aberromètre de type Schack-Hartman.

L'OPD scan III, toute dernière génération de chez NIDEK, permet outre le recueil des aberrations de l'œil, de proposer aussi en un seul appareil un topographe.

Nous citerons les autres : WASCA de chez ZEISS®, PENTACAM®, LADAR WAVE d'ALCON®, WAVESCAN de VISX®, OQAS II de VISIOMETRICS®. Certains de ces appareils permettent aussi de repérer et de quantifier une éventuelle perte de transparence des milieux distinguant ainsi autre chose que le simple défaut réfractif.

Notons que, bien entendu tous ces analyseurs de front d'ondes (hormis l'OQAS) sont couplés aux Lasers pour pratiquer chez le patient un traitement personnalisé (*customized ablation*).

■ Les lasers excimers

Nous savons tous, que le laser excimer agit sur la cornée de façon photonique ; cette action est liée à une certaine quantité d'énergie, émettant dans l'ultra-violet et délivrée dans le stroma cassant les liaisons moléculaires des cellules et entraînant ainsi une « photo-ablation » de ces dernières avec une excellente reproductibilité. Par ce biais, la cornée est remodelée.

Pour pouvoir fonctionner correctement, ils doivent être calibrés à chaque procédure : et l'on règle alors, leur fluence, et leur fréquence ce qui donne une énergie efficace. En principe, les spots ont un diamètre prédéfini.

Tous les lasers excimers (ou exciplexes), agissent, soit par **faisceau plein**, soit par **fente balayante**, soit par **flying spots**.

Tous les lasers modernes d'aujourd'hui sont en connexion avec un système d'**eye tracker**, littéralement, « suiveur d'œil » par repérage du **centre pupillaire** ou du **reflet maculaire** avant la procédure, et avec une **reconnaissance irienne**, ces instruments complémentaires étant destinés à limiter le risque de décentrement du traitement, ainsi que le risque de **cyclotorsion** dû aux mouvements de rotation du globe entre la position assise et la position allongée.

Par ailleurs, tous ont aussi, par voie de cartes, ou par réseau, ou en USB, un système permettant de pratiquer une ablation personnalisée (**customized ablation**), selon certains **algorithmes = pré-définitions informatiques de la délivrance laser**.

Certains, offrent aussi la possibilité de traiter la presbytie et fonctionnent alors, soit, par programmation selon certains **nomogrammes = trucs, astuces, études (multifocalité en traitements multiples de NIDEK®, modulations du facteur Q dans l'ALLEGRETTO®)** soit, par logiciels intégrés (**F-CAT, coefficient CO4, PRESBYCOR** du Wavelight®, **SUPRACOR** de Technolas®, **PRESBYMAX** de Schwind®, **LASER BLENDÉ VISION** de Zeiss®). Toutes ces modulations ont pour but

principal d'optimiser la modélisation du profil cornéen pour compenser la perte accommodative liée à l'âge y compris par augmentation de la **profondeur de champ**, en tenant compte du **shift réfractif=modification réfractive non attendue**.

■ Les autres lasers

Nous savons que désormais il faut compter avec le laser femto-seconde et nombre d'entre nous l'utilisons en pratique courante pour la découpe des volets.

Certains collègues l'utilisent aussi pour traiter la presbytie débutante : c'est l'**intracor** de Technolas®. Plus récemment, d'autres collègues l'ont déjà utilisé pour traiter l'astigmatisme en faisant des incisions arciformes comme on les faisait avec le couteau diamant en son temps: c'est l'**Asticor**®. D'autres encore l'utilisent en combinant traitement de la presbytie par intracor et traitement hypermétropique par PKR : c'est l'**Hypercor**®. Enfin, nous avons des confrères qui retraitent des patients

ayant eu un shift réfractif post intracor, c'est le **Recor**®.

NB : toute cette terminologie est en fait une dénomination commerciale et non médicale.

Enfin, citons certaines voies de recherche destinées à traiter la presbytie, comme la thermo-kératoplastie conductive, les inlays=implants intra-cornéens ou sténopéïques glissés sous le volet, dont certaines font déjà l'objet de dispositifs commercialisés (Karma®).

Pour conclure, nous dirons que ces nouveaux mots peuvent paraître complexes et troublants pour bon nombre d'entre nous. Plusieurs nécessitent une approche rationnelle et demandent du temps pour être compris dans le sens qu'il faut. Les diverses sociétés distributrices font parfois pression sur notre monde et peuvent, sans forcément le vouloir, en imposer par leur jargon qu'elles-mêmes ne dominent pas forcément... Après tout, nous ne sommes pas des ingénieurs et nos habitudes sont plutôt tournées vers les sciences

humaines que vers les sciences informatiques ou technologiques...

Néanmoins, ainsi que nous l'avons vu, plusieurs concepts de cet article font appel à des notions d'optique physiologique parfois et souvent complexes, dont il faudrait intensifier l'enseignement.

Nous pensons donc, que au-delà de toutes considérations, il faut toujours garder en mémoire que nous traitons un être humain et que malgré les progrès considérables de notre art, malgré tout l'attirail dont nous pouvons disposer, rien ne saurait nous dispenser d'un bon examen clinique du patient ; nous l'avons vu, et j'ai insisté à plusieurs reprises, certains examens ont leurs limites. Aussi, sachons nous faire accompagner et nous servir d'eux, mais gardons en mémoire que, en dernier recours ce n'est pas une image que l'on opère mais bien de vrais yeux humains. ■

Je tiens à remercier pour leur aide effective et précieuse, les Dr Damien GATINEL et Cati GANEM.

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Topographes cornéens Dr Ph. CHASTANG in *Réflexions ophtalmologiques* oct. 2009.425-430
2. Topographies d'élévation et cornées à risque d'ectasie : éléments sémiologiques quantitatifs de dépistage Dr F.VAYR in *Réalités ophtalmologiques* sept. 2007.13-17
3. OQUAS : optical quality analyser system DR Ch. GHENASSIA in *Actualités réfractives* 2010. 6-11
4. Presbylasik avec l'Allegretto Wavelight® Dr C. Albou-Ganem in *Réalités ophtalmologiques* oct.2011.47-50
5. Chirurgie réfractive : quoi de neuf ? Dr D.Gatinel in *Réalités ophtalmologiques* Avr.2011
6. Détection automatisée du kératocône fruste avec l'orbscan Dr D. Gatinel, Dr A. SAAD in *Réalités ophtalmologiques* Avr. 2011
7. High resolution wavefront treatment in normal eyes B. Jackson MD in *supplement Eurotimes* sept.2011
8. - Les Aberromètres "nouvelle génération" le KR-1W Raphael AMAR, Dr Dan Alexandre LEBUISSON, Dr Catherine ALBOU-GANEM in *Pratiques en Ophtalmologie* mars 2012 No 52 75-83

R E N C O U R S . . .

TOTAL ① Expérience

La nouvelle lentille : DAILIES TOTAL ①®

Pour le lancement de sa dernière innovation **DAILIES TOTAL ①®**, CIBA VISION/Alcon a organisé un Tour de France **TOTAL ① EXPERIENCE** en mai - juin 2012, dans 15 villes de France.

Cette tournée de soirées événementielles et scientifiques, construite avec des ophtalmologistes, a réuni plus de 800 professionnels. Tous sont entrés dans une nouvelle ère de confort en lentilles de contact grâce à la technologie **GRADIENT d'EAU** de **DAILIES TOTAL ①®**. Disponible depuis le 1^{er} juin, **DAILIES TOTAL ①®** est la 1^{ère} lentille 1 jour en silicone Hydrogel avec **GRADIENT d'EAU** affichant une teneur en eau passant de 33 % à 80 % du cœur à la surface.

Pour tout connaître sur cette nouvelle technologie, un module de formation à distance est à votre disposition sur le site : www.elearningcibavision.com.

D'après un communiqué presse des Laboratoires Ciba Vision / Alcon

Ophtalmic Compagnie se félicite de la position claire du SYFFOC sur les conditions de distribution de la contactologie via Internet

Ophtalmic Compagnie apporte un soutien sans réserve à l'initiative prise par le SYFFOC, Syndicat des Fabricants et Fournisseurs d'Optique de Contact dont il est membre, visant à rappeler les règles strictes devant entourer la distribution des lentilles de contact ou des solutions d'entretien sur Internet. : prescription sous l'autorité d'un ophtalmologiste ; distribution encadrée par des professionnels formés de l'optique : l'opticien.

Ophtalmic Compagnie a un site unique en France ; il propose la totalité des lentilles et des solutions d'entretien présentes sur le marché français, livrées exclusivement chez des opticiens partenaires depuis les entrepôts d'Ophtalmic Compagnie en région parisienne, le tout uniquement sous présentation d'une prescription médicale valide. Ainsi un particulier peut commander la lentille de son choix sur www.ophtalmic-online.fr, régler directement sur le site et prendre livraison effective de son achat uniquement chez l'opticien de son choix, partenaire du site qui recevra une rémunération par Ophtalmic Compagnie pour ce service.

Aujourd'hui près de 2 000 opticiens sont partenaire .

L'ophtalmologiste, clé de voûte de la santé oculaire, doit pouvoir être certain du respect de sa prescription et de la qualité des produits qui seront délivrés aux porteurs, L'opticien doit rester au centre de la distribution de l'ensemble des produits d'Optique, sa formation et sa disponibilité assurent aux porteurs le respect de l'ensemble du circuit de distribution, Le porteur de lentilles doit avoir accès à la facilité d'une prise de commande par internet, au choix, à la qualité et à la sécurité qu'entoure la vente d'un produit de santé.

La contactologie ne doit pas être considérée comme un produit d'appel pour des revendeurs de matériel hifi ou de produits alimentaires ou de sites opérant hors de nos frontières.

D'après un communiqué presse d'Ophtalmic Compagnie

Meduronet conclut un accord exclusif de commercialisation avec IROC Innocross

Un accord exclusif à été conclu avec IROC Innocross, Zurich, Suisse pour la commercialisation et distribution de son nouveau système d'illumination optimisé UV-X 2000 pour le Cross-linking du collagène cornéen en France. L'UV-X 2000 est la deuxième génération de système de projection d'UV créé par les développeurs de la technique, le Professeur Théo Seiller, Michael Mrochen et leurs équipes.

Le nouveau système réduira considérablement le temps de traitement du patient et est le premier dispositif avec un rayon optimisé pour uniformiser la profondeur de traitement du Cross-linki. C'est une approche curative qui vise à ré-augmenter la stabilité bio-mécanique du tissu cornéen et est devenu le nouveau critère du traitement de kératocône progressif. Le système UV-X 2000 est à l'avant-garde de la technologie du Cross-linking et a été développé par les principaux experts dans le domaine.

Dans la procédure du Cross-linking du collagène cornéen, une solution de riboflavine est appliquée sur la cornée, la solution est ensuite activée par l'illumination du rayon UV. Le nouveau système UV-X 2000 ayant un rayon optimisé, offre une profondeur de Cross-linking constante, notamment en périphérie, et assure un volume plus important de Cross-linking. Un nouveau système de positionnement permet au chirurgien d'aligner l'œil du patient rapidement et de manière fiable directement sous le rayon afin d'assurer un traitement plus efficace. La haute densité d'illumination du nouveau système UV-X 2000 permet de réduire le temps de traitement sous le rayon à 10 minutes, ce qui est plus confortable pour le patient et qui permet de traiter plus de patients par jour. En plus du rayon haute densité, d'autres caractéristiques permettront aux chirurgiens de réduire le temps d'application de la riboflavine.

La solution de riboflavine hypotonique d'IROC Innocross a été l'une des premières à obtenir le marquage CE.

D'après un communiqué presse de la Société Meduronet

BAUSCH + LOMB

Un nouvel AINS

...



BAUSCH + LOMB et CROMA lancent ensemble en septembre, un nouveau traitement contre l'inflammation post-opératoire après chirurgie de la cataracte chez l'adulte. La posologie de ce nouveau AINS est de 2 instillations quotidiennes

pendant les 15 jours qui suivent la chirurgie. Son prix est de 5,62 € le flacon.

D'après un communiqué presse BAUSCH + LOMB

Biotrue™ ONEday et son nouveau matériau, l'HyperGel™, la nouvelle lentille de BAUSCH + LOMB

A l'occasion du Congrès annuel du BCLA (British Contact Lens Association), le groupe Bausch+Lomb annonce le lancement d'une nouvelle lentille de contact journalière, baptisée, Biotrue™ ONEday.

Cette nouvelle lentille est conçue dans un matériau nouveau, découvert dans les laboratoires de recherche de Bausch+Lomb, l'HyperGel™.

Grâce à son matériau innovant et bio-inspiré (i.e. issu de l'observation de la biologie des yeux), Biotrue™ ONEday offrira aux professionnels et aux porteurs de lentilles journalières un confort et une vision exceptionnels, même après 16 heures de port.

Le lancement de Biotrue™ ONEday se fera dans certains pays Européens d'ici la fin de l'année. Le lancement en France pourrait avoir lieu au cours de l'année 2013.

Des informations complémentaires peuvent être trouvées sur le site www.bausch.com

D'après un communiqué presse BAUSCH + LOMB

Sociétés d'Ophthalmologie de France

Rapport annuel
Samedi 17 Novembre 2012

8h30 à 13h00 - Salons Hoche - 9, avenue Hoche 75008 Paris

Sous l'égide de la Société d'Ophthalmologie de Paris (SOP)

Président : **Gabriel Coscas** Vice - Président : **Marc Labetoulle**

Past - President : **Christophe Baudouin**

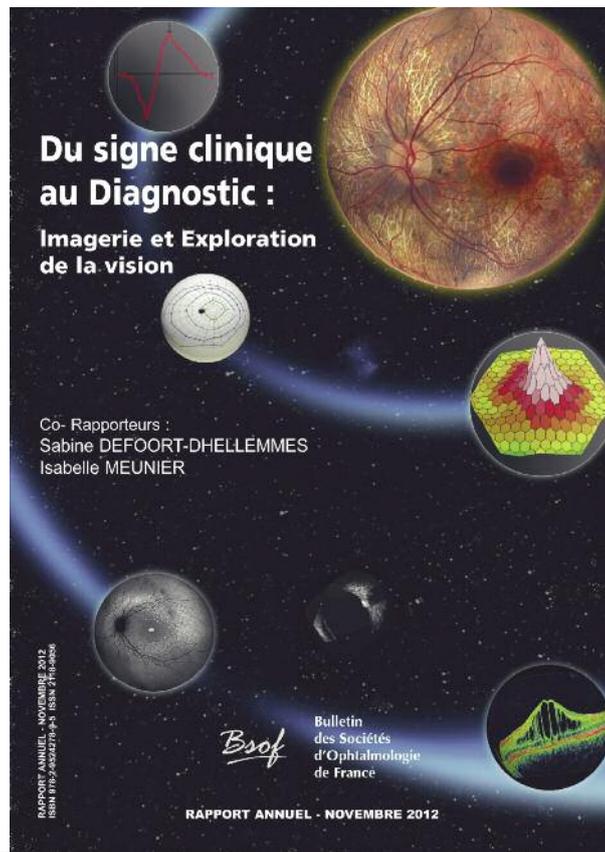
Principaux auteurs :

Carl Arndt, Isabelle Drumare, Bernard Puech, Xavier Zanlonghi

Isabelle Audo, Frank Becquet, Nathalie Boddaert, Dominique Brémont-Gignac, Héliène Bresson-Dumont,
 Joseph Burstyn, Jean-Claude Hache, Pierre Labalette, Jacques Laloum,
 Elsa Laumonier, Jean-François Legargasson, Jean-François Le Rouic, Livia Lumbroso,
 Saïdi Majzoub, Caroline Marks, Martine Mauget-Fajsse,
 Solange Milazzo, Hassiba Oubraham, Matthieu Robert,
 Maté Strehö, Joël Uzzan, Jean-Philippe Woillez, Benjamin Wolff.

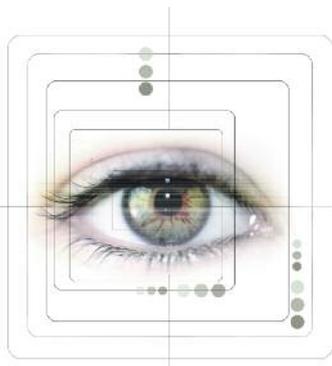
Entrée gratuite - Inscription obligatoire

• Sur site : www.jbhsante.fr (rubrique SOP)



L'ARPRO
 Association rhénane pour le perfectionnement et la recherche en ophtalmologie

LE CALMAR
 Cercle Alsacien des Maladies de la Rétine



vous invitent les
Vendredi 23 et Samedi 24
Novembre 2012
 Palais des Congrès
 Strasbourg

Journées
Alsaciennes
d'Ophthalmologie
 5^{ème} édition



Coordinateurs scientifiques :

ARPRO : Dr F. Ferrari
 Pr C. Speeg-Schatz

CALMAR : Dr V. Klinger
 Dr G. Michel

Frais d'inscription au Congrès JAO

Une facture justificative vous sera adressée

- Ophthalmologiste : 180 €
- Interne (sur justificatif) : 70 €
- Orthoptiste : 70 €

Conditions d'annulation :

Toute demande d'annulation devra être formulée avant le 2 novembre 2012 pour obtenir le remboursement.
 Du 3 au 18 novembre, une retenue de frais de gestion de 40 euros sera effectuée.
 Une demande d'annulation après le 18 novembre ne pourra obtenir de remboursement.

Dîner du Congrès Vendredi 23 novembre

Maison Kammerzell - 16 Place de la Cathédrale - Strasbourg

Uniquement sur inscription :

80 € par personne - 90 € par accompagnant

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

Inscription sur le Site : www.jbhsante.fr (rubrique JAO)

LE PRIX GLAUCOME DE LA SFO 2012

**Avec le soutien d'ALLERGAN
attribué au Dr Alexandre Denoyer
(CHNO les Quinze-Vingts - Paris)**

Les Laboratoires Allergan ont le plaisir de vous annoncer que le Prix Glaucome de la SFO 2012 a été attribué au Dr Alexandre DENOYER (CHNO - Les Quinze-Vingts - Service du Pr Ch Baudouin - Paris), pour un travail original intitulé « L'antagonisme de l'interaction CXCR3/SDF-1(5-67) restaure la fonction trabéculaire et prévient la neurodégénérescence rétinienne dans un modèle animal de glaucome »

Ce prix a été décerné pendant le congrès de la SFO, le Lundi 30 Avril 2012.

Le Prix Glaucome de la SFO, soutenu par les laboratoires Allergan, récompense à hauteur de 5.000€, un travail de recherche original pharmacologique, clinique, para clinique ou thérapeutique réalisé par un ophtalmologiste dans le domaine du Glaucome.

Le comité Scientifique 2012 était composé des Professeurs Christophe Baudouin (CHNO des Quinze Vingts - Paris), Jean Philippe Nordmann (CHNO des Quinze Vingts - Paris), Jean Paul Renard (Hôpital Val de Grâce - Paris), Jean François Rouland (Hôpital Hurriez - CHU Lille), et du Docteur Eric Sellem (Centre Ophtalmologique Kléber - Lyon), sous la présidence du Professeur Philippe Denis (Hôpital de la Croix Rousse - Lyon), président de la Société Française d'Ophtalmologie.

Les Laboratoires Allergan renouvellent ce Prix pour l'année 2013, qui sera remis pendant le 119^{ème} Congrès de la SFO, en Mai 2013.

Les candidats devront soumettre leur dossier avant le **1^{er} Mars 2013**. Pour tout renseignement complémentaire sur les modalités de candidature, merci de vous adresser directement au secrétariat du prix au 01 49 07 83 12 ou à l'adresse Email suivante : lassalle_philippe@allergan.com



Le Dr Alexandre DENOYER, lauréat du Prix 2011, en compagnie du Pr Christophe Baudouin, Secrétaire Général de la Société Française d'Ophtalmologie, lors de la remise du prix sur le stand Allergan pendant le congrès de la SFO

AGENDA

RECRUTEMENT...

Le service d'ophtalmologie du CHIC
et de Henri Mondor recrute 2 PH temps plein
en Ophtalmologie en 2013 et 2014.

Les recrutements sont ouverts
à tous les ophtalmologistes Français
ou Européens compétents en rétine médicale.
Pour prendre rendez vous auprès du Pr Eric Souied
et pour tout renseignement
sur les profils de postes et les perspectives :

beatrice.rousseau@chicreteil.fr
<mailto:beatrice.rousseau@chicreteil.fr>
ou 0145175222

FORMATION Diplôme Universitaire d'Oncologie Oculaire

Session 2012/2013

Coordinateurs : Dr L. Desjardins, Dr S. Morax, Pr P. Le Hoang

Organisation de l'enseignement :

Formation un an sur deux :
25 participants maximum
Université Paris VI

Enseignement théorique sous forme de 3 sessions de 2 jours

1^{ère} session : 1er et 2 février 2013

2^{ème} session : 29 et 30 mars 2013

3^{ème} session : 24 et 25 mai 2013

Public :

Ce Diplôme d'Université d'Oncologie Oculaire s'adresse essentiellement
aux ophtalmologistes ainsi qu'aux médecins français ou étranger en cours de
spécialisation d'ophtalmologie, ainsi qu'aux médecins généralistes.

Renseignements et inscription :

Institut Curie - Fabienne Fossard : 01 44 32 42 45,

fabienne.fossard@curie.net

Inscriptions I. Curie : à partir de juin 2010

Droits d'inscription : selon catégorie (modalités à la Fac)