

Réflexions

Ophthalmologiques

150

décembre
2011
Tome 16

- Surface oculaire**
Les Soins de Paupières
- Vie professionnelle**
Habitudes des Ophthalmologistes français fin 2010
- Mise au point**
Le risque rétinien de la pseudophaque : analyse – gestion
- Congrès internationaux**
L'essentiel commenté de l'ESCRS et de l'AAO

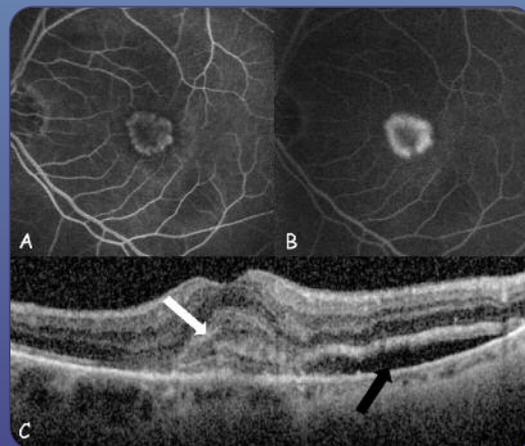
12^{ème} Congrès des JRO
22-23-24 Mars 2012
La Grande Halle
Porte de Pantin - Paris

ISSN : 1274-5243

4
Crédits
FMC
par an

Dossier

DMLA de la prévention à la prise en charge



Coordination scientifique :
Eric Souied et Karim Atmani

Des avancées considérables ont été réalisées dans le monde de la DMLA ces dix dernières années. Dans le domaine de la prévention de la DMLA, des sciences fondamentales (en particulier de la génétique), de l'imagerie rétinienne, des avancées thérapeutiques, des acquisitions considérables ont permis de faire avancer notre conception et notre prise en charge de la DMLA.

Tout d'abord, dans le domaine de la **prévention**, des recommandations hygiéno-diététiques claires sont maintenant bien établies en prévention primaire de la DMLA. Des schémas de dépistage de la DMLA sont proposés avec une très forte corrélation entre l'aspect du fond d'œil et la probabilité de DMLA à 5 ans, variant de 0,5 à 50% selon le score défini par le rapport n°18 de l'AREDS.

DMLA : à la croisée des mondes

Dans le domaine des **sciences fondamentales**, des découvertes importantes ont été faites en génétique moléculaire et en immunologie. L'imputabilité **génétique** de la maladie est de plus de 70% avec les gènes principaux de cette affection : le gène CFH, le gène ARMS2 et le gène C3. D'autres gènes

viennent d'être retrouvés récemment dans la DMLA, ouvrant de nouvelles voies physiopathologiques reposant entre autres sur le métabolisme des lipides (gène LIPC). Chacune de ces nouvelles avancées génétiques débouche sur de nouveaux travaux dont l'étape ultime sera d'identifier toute la cascade en dominos, à partir du gène jusqu'à la pathologie.

En parallèle à l'avancée thérapeutique considérable qu'a représentée l'arrivée des anti-VEGF, sont apparues de nouvelles techniques d'investigations. La mesure de l'acuité visuelle seule n'est pas adaptée à la prise en charge de la DMLA. Seule l'**imagerie maculaire** au sens large avec bien entendu, l'examen en OCT Spectral Domain mais également les clichés du fond d'œil et au besoin l'angiographie à la fluorescéine permettent d'évaluer au mieux le type de DMLA et surtout la présence ou pas de récurrence exsudative. La quatrième dimension est celle du suivi dans le temps d'une coupe en OCT et sur un point précis de la macula. Ces techniques d'imagerie multi-modales représentent maintenant les bases d'une prise en charge optimale pour nos patients atteints de DMLA exsudative.

Les suivis mensuels réguliers et l'imagerie multi-modale constituent les deux béquilles du suivi régulier de la DMLA exsudative.

Nous pouvons prédire sans grand risque que nous n'en sommes qu'au début des avancées thérapeutiques dans la DMLA. Plusieurs molécules compétiteurs des anti-VEGF entrent en scène dans la DMLA exsudative : nouveaux anti-VEGF, anti-compléments, intégrines... Toutes ces avancées dans le domaine de la DMLA exsudative vont avoir leur corollaire dans le domaine de la DMLA atrophique avec d'importantes modifications dans l'identification diagnostique des lésions et surtout avec l'arrivée prochaine de nouvelles molécules dont certaines sont déjà en phase III d'analyse.

Ce numéro spécial sur la DMLA regroupe l'ensemble des acquisitions récentes dans le domaine. Nous vous souhaitons de prendre un grand plaisir dans la lecture de ce numéro DMLA.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

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

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

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

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

Imprimerie GYSS
ISSN : 1274-5243
Commission paritaire : 0112 T 81079
Dépôt légal : 4^{ème} trim. 2011

SOMMAIRE

5 Editio : DMLA : à la croisée des mondes ————— Eric Souied

DOSSIER

DMLA DE LA PRÉVENTION À LA PRISE EN CHARGE

- 8 Génétique de la DMLA ————— Jennyfer Zerbib, Nicolas Leveziel, Eric Souied
- 13 Prévention de la DMLA ————— Valérie Le Tien
- 16 Prise en charge de la dégénérescence maculaire liée à l'âge — Karim Atmani
- 19 Imagerie de la DMLA ————— Nathalie Puche

SURFACE OCULAIRE

- 23 Les Soins de Paupières ————— Mélissa Touati, Serge Doan

VIE PROFESSIONNELLE

- 27 Habitudes des Ophtalmologistes français fin 2010 ————— Richard Gold

MISE AU POINT

- 32 Le risque rétinien de la pseudophaque : analyse - gestion — D. Chauvaud

CONGRÈS INTERNATIONAUX

- 36 European Society of Cataract and Refractive Surgery, Vienne, Septembre 2011
American Academy of Ophthalmology, Orlando, Octobre 2011
L'essentiel commenté ————— Alain Saad, Damien Gatinel

ENQUÊTE

- 39 DIFRA : observatoire de la gêne visuelle isolée ————— Jean-Paul Adenis et al.

GLAUCOME

- 43 Etude CARAT : acceptabilité d'un collyre bêta-bloquant sans conservateur dans le traitement du glaucome ————— Jean-François Rouland

11 ABONNEMENT 22,24,33 RENCONTRES...

éléments joints : agenda d'ophtalmologie, programme JRO

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

Génétique de la DMLA

JENNYFER ZERBIB, NICOLAS LEVEZIEL, ERIC SOUIED

Service d'ophtalmologie du Professeur Eric Souied, Créteil

Introduction

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie multifactorielle associant des facteurs de risque environnementaux (tabac, alimentation, obésité...) et des facteurs génétiques prédisposants ou protecteurs. S'agissant de ces derniers, dès les années 70, des études portant sur les apparentés de premier degré de patients atteints de DMLA et des études menées sur des jumeaux ont permis de mettre en évidence l'existence d'une agrégation familiale. Ces études ont démontré l'existence d'une fréquence de l'affection bien supérieure chez les jumeaux monozygotes versus dizygotes et un risque accru de survenue de la maladie chez les apparentés du premier degré par rapport à des témoins du même âge et du même sexe (23,7% contre 11,6% ; OR = 2,4; pour revue Haddad et al, 2006).

Dans les années 90, les études de liaison génétique ont été menées à la recherche de facteurs prédisposants. Les travaux portaient pour la plupart sur des fratries, l'étude des parents étant le plus souvent irréalisable eu égard à l'âge de survenue de la maladie. Une première région chromosomique a été reconnue sur le chromosome 1 dans une grande famille multiplex (ARMD1). Quelques années après, de nombreuses autres régions chromosomiques ont été suggérées. Dans la plupart de ces régions toutefois, la liaison génétique était le plus souvent indicative mais n'atteignait pas le seuil de certitude statistique.

Une deuxième approche complémentaire aux analyses de liaison a été développée pour identifier des facteurs génétiques impliqués dans la survenue de la maladie : l'étude de

gènes candidats. L'étude des gènes, sélectionnés en raison de leur responsabilité dans des dystrophies maculaires juvéniles a été décevante. En revanche, les gènes candidats orientés par le contenu lipidique des drusen a conduit à une étude d'association ciblée sur le gène de l'apolipoprotéine E, (APOE) connue de longue date pour jouer un rôle central dans l'homéostasie lipidique. Cette étude a permis de démontrer le rôle protecteur des polymorphismes définissant l'isoforme ε4 tandis que l'isoforme ε2 était reconnue comme plus souvent associée à la maladie.

Enfin, au début des années 2000, la publication de très nombreuses études d'association exploitant la collection de SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) répertoriés sur l'ensemble du génome a permis de reconnaître quelques régions chromosomiques d'intérêt très convaincantes, les deux principales étant les régions 1q31 et 10q26.

Les gènes

■ Gène du facteur H du complément (CFH)

Le facteur H du complément est un élément majeur régulant la cascade du complément, formé de 20 séquences répétées de 60 acides aminés chacune. Le facteur de susceptibilité génétique se traduit par le remplacement d'une tyrosine par une histidine en position 402 (Y402H) de la protéine. Cette région est un domaine qui fixe l'héparine et la CRP, et il est donc probable que le changement d'acide aminé puisse modifier partiellement la régulation des processus inflammatoires dans la rétine.

mots-clés

Génétique de la DMLA

Les premières études pangénomiques ou cas-témoins montrent une association entre le variant Y402H du gène *CFH* et la DMLA. D'autres études cas-témoins publiées depuis ont confirmé que ce variant du gène *CFH* est un facteur de susceptibilité dans diverses formes cliniques de DMLA et dans diverses populations.

Il est important de noter que la fréquence de l'allèle à risque est élevée dans la population générale de l'ordre de 0.38, et qu'il s'agit d'un facteur fort de susceptibilité à la DMLA. En effet, les odds ratio sont aux alentours de 2 à 3 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour le gène *CFH* (hétérozygotes) et aux alentours de 5-6 et même supérieurs chez les individus porteurs de 2 variants à risque pour ce gène (homozygotes). La découverte de ce facteur pourrait donner lieu à de nouvelles pistes thérapeutiques visant à réguler les phénomènes d'inflammation pouvant constituer le substrat physiopathologique de la maladie.

■ Gènes *ARMS2/HTRA1/PLEKHA1*

Plusieurs études d'association ont identifiés un deuxième locus sur le chromosome 10 en 10q26. Il existe au niveau de cette région, 3 gènes en déséquilibre de liaison. Il s'agit du gène *PLEKHA1*, le gène *HTRA1* et le gène *LOC387715* également appelé *ARMS2* (Age-Related Maculopathy Susceptibility 2). Les fonctions précises de ces gènes dans la rétine sont peu connues. D'après les différentes études le gène *ARMS2* apparaîtrait comme le gène de susceptibilité à la DMLA, porté par le polymorphisme rs10490924 (G>T). Comme pour le gène *CFH*, la fréquence de l'allèle à risque pour le gène *ARMS2* est élevée dans la population générale, elle est estimée à 0.17 et il représente également un risque fort de susceptibilité. En effet, les odds ratio sont aux alentours de 2-3 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour ce gène (homozygotes) et aux alentours de 7-8 chez les individus porteurs de 2 variants à risque (homozygotes).

Par ailleurs, Rivera et col., estime que les individus doubles homozygotes porteurs des variants à risque de *ARMS2* et du *CFH* ont un OR de 57.6 de développer une DMLA. Scholl et col., évalue que les individus homozygotes pour les allèles à risque des gènes *CFH*, *ARMS2* et *C2* ont un risque multiplié par 250 de développer la maladie par rapports à des individus ne portant aucun variant à risque pour ces 3 gènes. Il estime que 10% de la population ont un risque multiplié par 40 de développer la maladie et que 1% de la population, homozygote pour les variants à risque de ces 3 gènes, un risque multiplié par 250 par rapport aux individus ne portant aucun variant à risque pour ces 3 gènes (environ de 2% de la population).

■ Autres gènes impliqués

A l'instar du *CFH*, d'autres facteurs impliqués dans la cascade du complément apparaissent comme des facteurs de susceptibilité. Des études montrent en effet que des variants génétiques du facteur B ainsi que des composants C2 et C3 du complément sont associés à la DMLA. Un certain nombre d'autres gènes ont également été montré comme associés à la maladie (VEGF, LIPC, SCARB1...)

Facteurs génétiques et facteurs environnementaux

L'importance considérable des odds ratio associés aux variants localisés en 1q31 et 10q26, comparativement aux facteurs environnementaux dont les odds ratio dépassent rarement 2, fait de ces facteurs génétiques des facteurs de susceptibilité majeurs. En effet Despriet et col., estime que le risque de DMLA est multiplié par 3.3 en cas de tabagisme, par 12.5 chez les individus homozygotes pour les allèles à risque du gène *CFH*, et multiplié par 34 lorsque ces 2 effets se combinent. Des études ont analysé l'interaction de ces marqueurs avec des facteurs de risque environnementaux tels le tabac et l'obésité. Seddon et col., calcule dans une étude le risque de progression de la DMLA atrophique ou exsudative en fonction du génotype et de facteurs environnementaux. La présence des facteurs de risque génétiques augmente le risque de progression de la maladie indépendamment des facteurs de risque environnementaux. D'autres études analysent l'association de ces facteurs génétiques aux différentes formes cliniques de la maladie, et montrent que l'association est d'autant plus forte que la forme clinique est évoluée.

Perspectives

■ Corrélations génotype-phénotype

Des corrélations génotype-phénotype ont pu être mises en évidence. Ainsi Leveziel et col., mettent en évidence en 2008, à partir de la description du phénotype en angiographie à la fluorescéine une corrélation significative entre le variant à risque du gène *CFH* et les néovaisseaux de type occultes ou sous-épithéliaux et occultes prédominants ($p < 0.007$), et une tendance à l'association entre le variant à risque rs11200638 de *HTRA1* et les néovaisseaux de type classique ou à prédominance classique ($p = 0.18$). Ceci est confirmé ultérieurement en 2010, une association significative est mise en évidence

entre les néovaisseaux visibles ou pré-épithéliaux et le locus en 10q26. Cette même étude analyse la sévérité de la maladie en fonction du génotype. Ainsi il apparaît que les individus homozygotes pour les variants à risque pour les 2 gènes *CFH* et *ARMS2* sont plus à risque d'être atteints d'une forme sévère de la maladie avec un début de la maladie plus jeune. D'autres études ont également tenté d'établir une corrélation entre génotype et phénotype dans la DMLA exsudative, retrouvant une association inverse avec les néovaisseaux à prédominance classique et l'allèle à risque du gène *CFH*. Ces deux études ne portent que sur l'analyse d'un seul variant, ce qui peut masquer des effets de codominance, rendant l'interprétation des résultats prudente.

■ Facteurs génétiques et réponse thérapeutique

La réponse aux traitements anti-oxydants, à la photothérapie dynamique et aux anti-VEGF en fonction du génotype a été étudiée.

Une étude a analysé la progression à 5 ans de 876 patients inclus dans l'étude AREDS aux stades 3 ou 4, vers un stade plus avancé, après supplémentation ou non par antioxydant et/zinc, en fonction de leur génotypes pour les variants à risque du *CFH* et de *ARMS2*. Les auteurs de l'étude montrent une moins bonne réponse à la supplémentation en antioxydants et zinc dans le groupe des patients homozygotes pour l'allèle à risque du variant à risque du gène *CFH*, avec un pourcentage plus important de progression vers les stades plus évolués de la maladie.

Brantley et col., en 2007 ont analysé la réponse au traitement par bevacizumab (Avastin®) chez 86 patients souffrant de DMLA exsudative, en fonction du génotype pour les variants majeurs du *CFH* et de *ARMS2*. Malgré le faible effectif, l'étude met en évidence un moins bon pronostic visuel après traitement pour les porteurs à l'état homozygote de l'allèle à risque du gène du *CFH* ($p=0.004$). De même la réponse au traitement par ranibizumab (Lucentis®) semble moins bonne chez les individus homozygotes pour le variant à risque du gène *CFH*.

Dans une autre étude portant sur 69 patients avec une DMLA exsudative traités par photothérapie dynamique, Brantley et col. montrent qu'au contraire le pronostic visuel semble moins bon pour les porteurs à l'état homozygote de l'allèle sauvage du variant Y402H du *CFH*. ■

Points Clés

- La DMLA est une maladie complexe, hétérogène sur le plan clinique et multifactorielle, associant des facteurs environnementaux et des facteurs de prédisposition génétique. L'identification de facteurs prédisposants est essentielle pour la compréhension de la physiopathologie de la maladie.
- Deux gènes majeurs de susceptibilité à la maladie ont été indentifiés ces dernières années. Il s'agit des gènes *CFH* et *ARMS2*. Les variants à risque sont fréquents dans la population générale, ils représentent des facteurs forts de prédisposition à la maladie.
- Le rôle des facteurs de susceptibilité génétiques de la DMLA ne s'arrête pas à une simple modification du risque de développer un jour la maladie, car il est probable qu'ils influencent également l'évolution vers certaines formes cliniques de la maladie, ainsi que la réponse aux différentes thérapeutiques préventives et curatives. Les découvertes en génétique pourraient ainsi déboucher sur la mise en place de nouvelles armes thérapeutiques pouvant cibler divers mécanismes physiopathologiques impliqués dans la maladie.

Conflits d'intérêts : aucun

Prévention de la DMLA

VALÉRIE LE TIEN

Service d'ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil

résumé

La DMLA est une affection grave dont les conséquences sur la qualité de vie des patients peuvent être majeures. Les traitements disponibles ne concernent que la DMLA exsudative et permettent essentiellement de stabiliser l'acuité visuelle. D'où l'importance de prendre en charge la maladie en amont et de prévenir les risques d'aggravation et d'évolution péjorative pour les personnes à risque. Les différents aspects de la prévention prennent ainsi en compte le dépistage des patients à risque, la prescription adaptée et réfléchie de compléments alimentaires et l'éradication des facteurs de risques environnementaux modifiables.

mots-clés

DMLA
Anti-oxydants
Etude AREDS

La prévention du risque de DMLA, et de ses complications, pour les patients présentant des lésions précurseurs est aujourd'hui un objectif réaliste et nécessaire de par la gravité de la maladie. Elle passe essentiellement par la prescription des compléments alimentaires depuis la publication des résultats de l'étude AREDS 1 en 2001. Les pratiques cliniques ont toutefois changé depuis et se sont adaptées aux nouvelles connaissances. L'étude AREDS 2, actuellement en cours, tente de répondre aux nombreuses questions qui demeurent, dans un domaine en constante évolution.

Les anti-oxydants en prévention de la DMLA

En 2001, l'étude AREDS I avait démontré pour la première fois qu'une supplémentation en anti-oxydants diminuait de 25 % le risque de progression et d'aggravation de la DMLA néovasculaire pour les patients à risque (stade 3 et 4 de la classification AREDS) et de 27 % la perte d'acuité visuelle. La possibilité de limiter les risques d'évolution des formes précoces vers des formes avancées de la maladie n'avait jusqu'alors pas été aussi clairement évoquée.

Mais si l'étude AREDS I a introduit la notion de prévention, elle a aussi entraîné dans son sillage l'apparition de nombreuses interrogations. Le but de l'étude AREDS II est d'essayer d'y répondre le plus clairement possible. Il s'agit d'évaluer de façon plus précise la composition initiale de l'AREDS I, et également l'intérêt de l'association des oméga-3 et des pigments maculaires dans la diminution du risque de DMLA. Elle tente également de préciser le rôle exact du bêta-carotène, dont l'association est contre-indiquée en cas d'antécédents de tabagisme.

Elle est divisée en deux bras principaux :

- Une première randomisation déterminera quatre groupes de 1000 patients chacun, soumis à une supplémentation soit en pigments maculaires (lutéine 10 mg et zéaxanthine 2 mg), soit en oméga-3 (DHA et EPA), soit une association de pigments maculaires et d'oméga-3, soit un placebo.
- Une deuxième randomisation déterminera l'intérêt de maintenir le bêta-carotène par rapport à la formule initiale.

Les pigments maculaires

La lutéine, la zéaxanthine et la méso-zéaxanthine, caroténoïdes composants du pigment maculaire, sont présents dans les couches axonales des photorécepteurs. Ils protègent la macula via deux modes d'action : un effet anti-oxydant direct et un effet physique de filtration des courtes longueurs d'onde. Ces nutriments ne sont pas synthétisés par l'organisme et leur apport est exclusivement alimentaire.

Il existe de nombreux arguments épidémiologiques en faveur du rôle protecteur de la lutéine et de la zéaxanthine vis-à-vis du risque de DMLA. Une récente méta analyse a montré que la consommation de lutéine et de zéaxanthine n'était pas significativement associée à une diminution du risque de DMLA précoce. Par contre, elle protège significativement du risque de DMLA néovasculaire.

Oméga-3 : acide docosahexaénoïque (DHA), acide éicosapentaénoïque (EPA)

Le poisson représente la principale source alimentaire d'oméga-3. Toutefois, on en trouve également dans les œufs, et dans certaines huiles végétales telles l'huile de colza, ou dans les noix.

Plusieurs études ont suggéré un effet protecteur des oméga-3 vis-à-vis du risque de DMLA, en particulier néovasculaire d'après l'étude ALIENOR (Anti-oxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et Maladies Oculaires). Toutefois, il semble que les différentes classes d'oméga-3 aient des intérêts particuliers. Le DHA est un composant structurel majeur au sein du système nerveux central. Les membranes cellulaires de la rétine contiennent de très fortes concentrations de DHA. Il régule le fonctionnement de la membrane des photorécepteurs en modifiant la perméabilité, l'épaisseur, la fluidité et les propriétés physico chimiques membranaires. L'EPA possède des propriétés vasorégulatrices, et anti-inflammatoires. La consommation d'acide linoléique (ALA), précurseur des oméga-3 à longue chaîne, est également associée à une diminution significative du risque de DMLA néovasculaire.

L'EFSA (Autorité Européenne de sécurité des Aliments) reconnaît ainsi qu'« une relation de cause à effet est établie entre la consommation de DHA et le maintien d'une vision normale ». Elle conseille pour la population générale un apport journalier de 250 mg par jour pour revendiquer cette action. Les doses préconisées en prévention du risque de DMLA sont encore à déterminer de façon consensuelle.

Les vitamines du groupe B

La supplémentation journalière d'acide folique et de vitamine B pourrait diminuer le risque de DMLA, en particulier précoce, chez les femmes ayant des facteurs de risque cardiovasculaire. Une protection éventuelle par supplémentation alimentaire contre les stades précoces de DMLA pourrait donc être pour la première fois mise en évidence, en dehors de modifications de facteurs comportementaux tels que l'arrêt du tabagisme. Ceci nécessite bien entendu d'autres investigations parmi d'autres populations. Il semble également nécessaire de préciser la place éventuelle qu'aurait ce traitement parmi les autres traitements préventifs de la DMLA. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer de tels résultats : une diminution du dysfonctionnement endothélial grâce à la diminution de l'homocystéinémie, un rôle anti-oxydant direct des vitamines du groupe B ou une amélioration des taux d'oxyde nitrique endothélial au niveau de la choriocapillaire.

La prescription d'un traitement dit « préventif » se heurte aujourd'hui à certaines difficultés. L'ophtalmologiste a à sa disposition un grand nombre de compléments alimentaires sur le marché dont la composition diffère parfois sensiblement d'un laboratoire à l'autre. La variété des composants, de leur appellation, de leur dosage rend également difficile leur comparaison ... sans oublier l'absence de consensus actuel dans les indications.

Par ailleurs se pose le problème de l'observance des patients à ces traitements, non remboursés par la Sécurité Sociale, et dont les bénéfices ne sont pas immédiats. Une récente étude avait montré que le rôle de l'ophtalmologiste est fondamental dans la motivation du patient (Hochstetler et al., 2010).

Plus d'un tiers des patients suivis par un spécialiste en rétinologie médicale et candidats à une supplémentation en anti-oxydants ne prennent aucun traitement préventif ou prennent des anti-oxydants à des doses incorrectes (Charkoudian et al., 2008). Toutefois, les compléments alimentaires ne sont qu'un aspect de la prévention. Doivent être pris en compte :

> Les facteurs environnementaux modifiables :

- Et en premier le tabagisme. Il concerne aussi bien le tabagisme actif que le tabagisme passif.
- Lutter contre l'obésité et la sédentarité
- Une alimentation naturellement riche en anti-oxydants et en pigments maculaires

> Un dépistage précoce des formes à risque de Maculopathie Liée à l'Age et des DMLA néovasculaire afin de mettre en place un traitement le plus rapidement possible

En conclusion, la prescription des compléments alimentaires en prévention de la DMLA, initialement basée sur l'étude AREDS 1, a beaucoup évolué ces dernières années. Les résultats des études en cours, et surtout de l'étude AREDS 2, vont encore modifier nos habitudes cliniques. Elle n'est qu'un des aspects de la prévention qui doit tenir compte des facteurs de risques environnementaux modifiables associés. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

Ma L, Dou HL, Wu YQ, Huang YM, Huang YB, Xu XR, Zou ZY, Lin XM. Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2011 Sep 8;110(8):1166-70

Hochstetler BS, Scott IU, Kunselman AR, Thompson K, Zerfoss E. Adherence to recommendations of the age-related eye disease study in patients with age-related macular degeneration. *Retina.* 2010 Sep;30(8):1166-70

Charkoudian LD, Gower EW, Solomon SD, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB. Vitamin usage patterns in the prevention of advanced age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2008 Jun;115(6):1032-1038



Prise en charge de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

KARIM ATMANI

Service d'ophtalmologie du Professeur Eric Souied, Créteil

résumé

Depuis quelques années déjà, les anti-VEGF administrés par voie intravitréenne sont devenus le traitement de première ligne de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) dans sa forme néovasculaire ou exsudative. Le ranibizumab (Lucentis®) et son avatar, le bévaccizumab (Avastin®), sont les principales molécules utilisées alors que le pegaptanib de sodium (Macugen®) doit se contenter d'une place plus modeste. Cet équilibre devrait-être quelque peu bouleversé par l'arrivée annoncée du VEGF trap-eye (Eylea®), dont les premiers résultats publiés laissent entrevoir une diminution du rythme des contrôles et de la fréquence des injections encore trop contraignants, tant pour les patients que pour les praticiens.

mots-clés

Anti-VEGF
VEGF Trap-eye
Photothérapie dynamique
Régime flexible
Répondeurs

Les acteurs d'hier

Les principales thérapeutiques utilisées avant l'arrivée des anti-VEGF sont le laser thermique et la photothérapie dynamique (PDT) à la vertéporfine.

La photocoagulation directe au laser reste envisageable en cas néovaisseaux visibles extrafovéaux, mais ceux-ci ne représentent qu'un très faible pourcentage des cas de DMLA exsudative. Le risque de récurrence néovasculaire est cependant élevé, ce qui peut justifier l'association à un traitement par anti-VEGF.

La photothérapie dynamique (PDT) à la vertéporfine (Visudyne®) agit en provoquant l'occlusion des vaisseaux néoformés. Elle consiste à injecter un produit photosensibilisant par voie intraveineuse puis à l'activer à l'aide d'un laser non thermique une fois parvenu au niveau de la lésion néovasculaire. La PDT garde encore des indications dans la vasculopathie polypoïdale choroïdienne où elle est utilisée en combinaison avec les anti-VEGF.

Les acteurs d'aujourd'hui

Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), sécrété par les cellules de l'épithélium pigmentaire, est un acteur majeur de la néovascularisation rétinienne. Il induit, en réponse à l'ischémie rétinienne, une prolifération de cellules endothéliales et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Les anti-VEGF agissent en bloquant l'action du VEGF.

Le pegaptanib de sodium (Macugen®) est un oligonucléotide qui bloque sélectivement l'isoforme 165 du VEGF-A. Dans l'étude VISION, 70% des yeux traités ont perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle à 12 mois, contre 55% pour le groupe contrôle. Ces résultats encourageants sont néanmoins en retrait comparativement à ceux du ranibuzumab (Lucentis®).

Le bévaccizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal complet humanisé dérivant d'un anticorps murin de type IgG1 qui bloque toutes les isoformes du VEGF. Il a l'AMM pour le traitement du cancer colorectal métastatique et est alors administré par voie intraveineuse. L'étude CATT, financée par le National Eye Institute (États-Unis) et qui a inclus 1208 patients atteints de DMLA exsudative a montré, qu'après une année de traitement, le bévaccizumab et le ranibizumab avaient la même efficacité mais que la différence en termes d'événements indésirables

sérieux nécessitait davantage d'investigations. Les résultats de l'étude GEFAL menée en France, et comparant les deux molécules, sont attendus prochainement.

Le ranibizumab (Lucentis®) est un fragment d'anticorps monoclonal de souris recombinant humanisé. Il inhibe toutes les isoformes du VEGF-A et son efficacité et sa tolérance ont été démontrées par plusieurs études randomisées, à commencer par les études MARINA et ANCHOR.

Dans l'étude MARINA sur les néovaisseaux choroïdiens occultes, après deux ans de traitement, 90% des yeux traités par le ranibizumab 0,5 mg ont perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle (53% pour le groupe contrôle), et 33,3% des yeux ont gagné au moins 15 lettres d'acuité visuelle. Le gain moyen d'acuité visuelle s'est établi à 6,6 lettres à 24 mois. Dans l'étude ANCHOR sur les néovaisseaux choroïdiens visibles, les résultats sont tout à fait similaires avec 90% d'yeux perdant moins de 15 lettres d'acuité visuelle et 41% d'yeux gagnant au moins 15 lettres d'acuité visuelle à deux ans. Le gain moyen d'acuité visuelle était de 11,3 lettres à un an.

Les acteurs de demain

Le VEGF trap-eye (Eylea®) est une protéine de fusion qui agit comme un leurre de récepteur du VEGF. Cet antagoniste du VEGF va se lier avec une haute affinité à toutes les isoformes du VEGF-A ainsi qu'au Placental Growth Factor (PIGF). Les premiers résultats publiés des essais de phase II sont particulièrement encourageants. Dans l'étude multicentrique CLEAR-IT 2, au terme de la première année de traitement, 92 % des patients ont perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle et 22 % ont gagné au moins 15 lettres d'acuité visuelle. Ces résultats sont d'autant plus intéressants que seules deux injections en moyenne étaient nécessaires après la 12^{ème} semaine (phase d'induction), avec un délai moyen de 129 jours avant la première réinjection. Le VEGF trap-eye, qui devrait obtenir l'AMM en 2012-2013, permettra sans doute de diminuer le rythme des injections et/ou d'espacer les contrôles comparativement au ranibizumab.

Régime fixe ou régime flexible ? PRN ou TNE ?

Les résultats des deux études pivotales MARINA et ANCHOR ne sont obtenus qu'au prix d'injections répétées toutes les 4 semaines pendant 24 mois. Dès lors, le principal enjeu était de réduire le rythme des injections pour un même résultat fonctionnel.

L'étude PIER sur les néovaisseaux choroïdiens occultes et visibles est basée sur un **régime fixe**, qui consiste à réaliser une série de 3 injections de ranibizumab à 4 semaines d'intervalle, puis des ré-injections tous les 3 mois. Après une année de traitement, 90,2% des yeux traités ont perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle, mais seuls 13% des yeux traités ont gagné au moins 15 lettres d'acuité visuelle. L'acuité visuelle moyenne des yeux traités est restée inchangée, avec une perte de 0,2 lettre à un an. Ces résultats sont en retrait par rapport à ceux des études MARINA et ANCHOR dans lesquelles les injections étaient systématiques.

L'étude PrONTO incluant tous types de néovaisseaux est basée sur un **régime flexible** avec une phase d'induction de 3 injections mensuelles, les ré-injections suivantes étant réalisées en fonction de plusieurs critères : baisse de l'acuité visuelle de plus de 5 lettres, augmentation significative de l'épaisseur rétinienne centrale, persistance de fluide au-delà d'un mois en tomographie en cohérence optique (OCT), apparition de nouvelles hémorragies ou de nouveaux néovaisseaux visibles. Les résultats de cette étude sont encourageants sans la mesure où 43% des yeux traités ont gagné au moins 15 lettres d'acuité visuelle à 24 mois. L'acuité visuelle moyenne a augmenté de 11 lettres à deux ans avec 9,9 injections en moyenne.

Mais ces résultats ne doivent pas faire oublier les limites de cette étude prospective, monocentrique et non-randomisée, qui n'a inclus que 40 yeux suivis pendant un an (37 yeux suivis pendant deux ans). De plus, 14 yeux avaient bénéficié d'un traitement préalable.

Le traitement PRN (*pro re nata*) ou régime flexible avec des injections à la demande s'est rapidement imposé dans la pratique quotidienne. Ce régime impose une surveillance mensuelle avec mesure de l'acuité visuelle, rétino-graphies et tomographie en cohérence optique à chaque contrôle. Les angiographies à la fluorescéine et/ou vert d'infra-cyanine restent indispensables et sont réalisées régulièrement et/ou à la demande. Par ailleurs, il convient de traiter toute accentuation même minime des signes exsudatifs pour obtenir de meilleurs résultats fonctionnels.

Le traitement TER (*Treat and Extend Regimen*) représente une approche différente. Dans ce schéma thérapeutique imaginé par Spaide, lors du contrôle réalisé un mois après une série initiale de 3 injections intravitréennes de ranibizumab, deux cas deux figures sont envisageables. Si le bilan conclut à la stabilisation de l'acuité visuelle et à l'assèchement complet des lésions, une quatrième injection est réalisée et le contrôle suivant est repoussé de deux semaines. Chaque fois que le contrôle montre l'absence de récurrence, une nouvelle injection est réalisée et l'injection suivante est repoussée de deux semaines supplémentaires, sans jamais dépasser un délai de douze semaines. A l'inverse, à chaque reprise des signes exsudatifs, une injection de ranibizumab est adminis-

trée et le contrôle suivant est réalisé un mois plus tard. Ce schéma thérapeutique permettrait de réduire le nombre de visites et le nombre d'injections comparativement au traitement PRN, pour des résultats fonctionnels similaires voire meilleurs.

Répondeurs et non-répondeurs

L'analyse des résultats des études MARINA et ANCHOR nous apprend qu'environ 90% des patients sont stabilisés sous traitement par ranibizumab, avec une perte de moins de 15 lettres d'acuité visuelle. Cela signifie également qu'environ 10% des patients vont présenter une baisse visuelle significative après deux années de traitement.

Une imagerie complète permettra d'appréhender les raisons de la mauvaise réponse au traitement. Dans certains cas, il s'agira d'une atteinte de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs en raison du développement d'une fibrose sous-rétinienne ou d'une atrophie. Il ne s'agit pas là *stricto sensu* de patients non-répondeurs, mais plutôt d'individus non-capables d'amélioration fonctionnelle en raison de la survenue d'altérations rétinienne secondaires à la DMLA. Les patients non-répondeurs peuvent être définis comme ceux ne démontrant que peu ou pas de réponse anatomique au traitement anti-VEGF. Cela peut se traduire par la présence

persistante de liquide intra- ou sous-rétinien, ou encore sous l'épithélium pigmentaire. Cela peut également se manifester par des hémorragies ou des exsudats lipidiques intermittents. L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) est très contributive dans ces cas, car elle permet d'éliminer une vasculopathie polyoïdale choroïdienne, source d'échec thérapeutique. Dans une telle éventualité, l'association à un traitement par PDT est souvent bénéfique.

D'une manière générale, une non-réponse au traitement devra conduire à modifier l'approche thérapeutique. Au-delà du bilan complet d'imagerie, il conviendra d'augmenter le rythme des injections des anti-VEGF et/ou d'associer des corticoïdes intra-oculaires ou une photothérapie dynamique (PDT) à la vertéporfine.

Les anti-VEGF ont complètement révolutionné la prise en charge de la DMLA exsudative. Ils sont aujourd'hui le traitement de référence de cette pathologie même si de nombreuses questions restent en suspens. Le rythme des contrôles et des injections, la conduite du traitement en cas de non réponse aux anti-VEGF, la place des autres thérapies sont encore objets de débat. L'arrivée prochaine d'un nouvel acteur ne devrait pas bouleverser les scénarii de traitement, PRN ou TER, mais laisse entrevoir davantage de répit pour les patients et les praticiens avec un espacement des visites et des réinjections moins fréquentes. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Flynn HW Jr, Esquiabro M. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):43-58.
2. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004 Dec 30;351(27):2805-16.
3. Heier JS, Boyer D, Nguyen QD, Marcus D, Roth DB, Yancopoulos G, Stahl N, Ingerman A, Vittori 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.
4. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, Schneider S, Acharya NR. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol*. 2007 Dec;144(6):850-857.
5. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1897-908.
6. Oubraham H, Cohen SY, Samimi S, Marotte D, Bouzaher I, Bonicel P, Fajnkuchen F, Tadayoni R. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2011 Jan;31(1):26-30.
7. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb;145(2):239-248.
8. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1419-31.
9. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, Webster M, Elledge J, Blodi B; MARINA and ANCHOR Study Groups. Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase III ranibizumab clinical trials. *Ophthalmology*. 2011 Mar;118(3):523-30.
10. Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007 Apr;143(4):679-80.

Imagerie de la DMLA

NATHALIE PUCHE

Service d'ophtalmologie du Professeur Eric Souied, Créteil

résumé

Depuis ces dernières années, de nouvelles approches ont révolutionné l'imagerie rétinienne.

Le passage de l'OCT Time Domain à l'OCT Spectral Domain correspond à un saut qualitatif certain ; la définition des coupes s'est améliorée avec une précision qui semble se rapprocher de plus en plus de l'histologie (Figure 1).

Le couplage de l'OCT aux techniques d'imagerie plus classiques comme l'angiographie à la fluorescéine au vert d'infra-rouge et les clichés en autofluorescence permet de colocaliser des lésions sur les coupes d'OCT et les différents clichés du fond d'œil. Il en reste que c'est la confrontation de tous ces examens qui permet de poser le diagnostic le plus précis possible.

mots-clés

DMLA
OCT Spectral Domain
Angiographie à la fluorescéine

Intérêt d'une imagerie multimodale dans le diagnostic de DMLA

■ DMLA Atrophique

Classiquement, les clichés couleur retrouvent des lésions blanchâtres arrondies, les vaisseaux choroïdiens sont parfois visibles à travers ces plages. L'angiographie à la fluorescéine retrouve une hyperfluorescence à bords nets sans diffusion correspondant à la fluorescence choriocapillaire, et au vert d'infra-rouge il est fréquent de retrouver une hyperfluorescence. L'OCT met en évidence une interruption de la couche des photorécepteurs, un amincissement voire une disparition des couches de la rétine externe et un renforcement de la choroïde sous-jacente. Mais c'est surtout le cliché en autofluorescence, en montrant la plage d'atrophie sous forme d'une plage fortement hypoautofluorescente avec des zones d'hyperautofluorescence de voisinage, qui permet de surveiller la progression de la taille de la DMLA atrophique et la présence ou non d'une épargne fovéolaire qui conditionne la sévérité de cette affection (Figure 2).

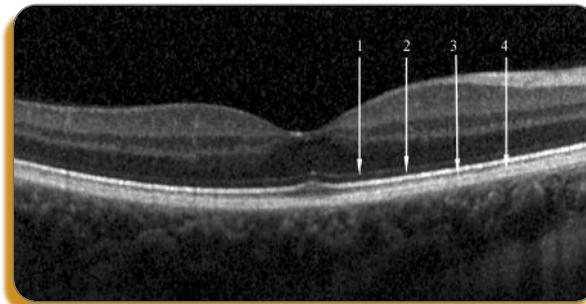


Figure 1 : OCT Spectral Domain d'une rétine normale : les différentes couches rétinienne sont visibles: 1=la membrane limitante externe, 2=la couche des photorécepteurs (ligne de jonction des segments externes et internes des photorécepteurs), 3=la couche des segments externes des photorécepteurs, 4=la couche de l'épithélium pigmentaire.

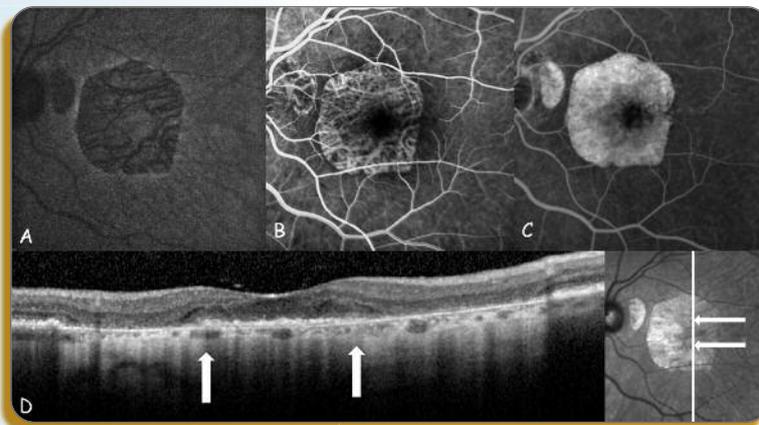


Figure 2 : Atrophie avec épargne fovéolaire : A- Le cliché en autofluorescence montre la zone d'atrophie sous la forme d'une plage fortement hypoautofluorescente et met en évidence l'épargne fovéolaire. B- et C- L'angiographie à la fluorescéine retrouve une hyperfluorescence à bords nets au niveau de la plage d'atrophie. D- Le cliché en OCT retrouve au niveau de la plage d'atrophie une interruption de la couche des photorécepteurs, un amincissement voire une disparition des couches externes de la rétine et un renforcement de la choroïde sous-jacente avec intégrité au centre de la couche des photorécepteurs correspondant à l'épargne fovéolaire (zone délimitée par les flèches blanches).

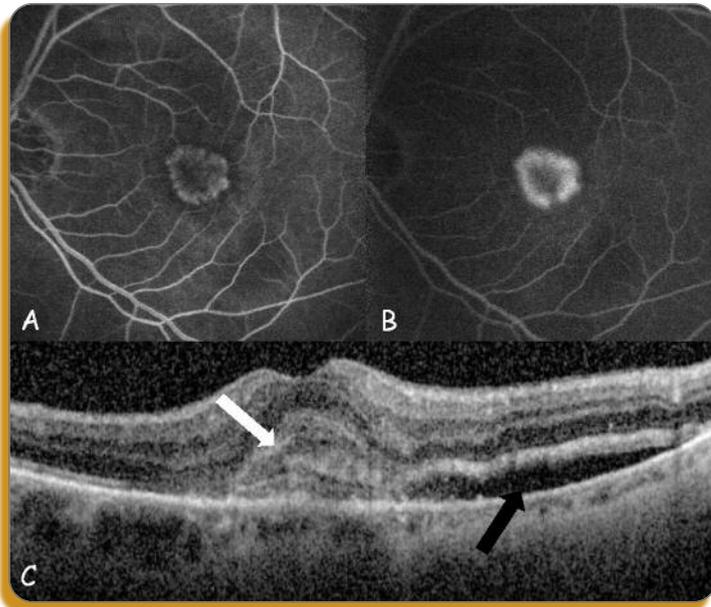


Figure 3 : Néovaisseaux visibles : Les clichés en angiographie à la fluorescéine montrent une hyperfluorescence aux « rayon de roue » temps précoces (Fig 3A) avec diffusion aux temps tardifs (Fig 3B). Sur la coupe OCT (Fig 3C), les néovaisseaux apparaissent sous la forme d'un épaissement fusiforme hyperreflectif de l'épithélium pigmentaire (flèche blanche), un décollement séreux rétinien (flèche noire) et un œdème intrarétinien.

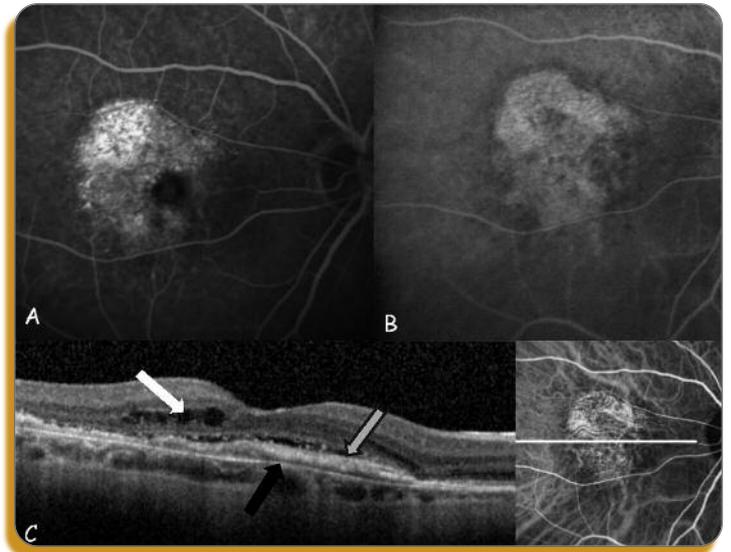


Figure 4 : Néovaisseaux occultes :

A- L'angiographie à la fluorescéine retrouve une hyperfluorescence diffuse inhomogène correspondant aux néovaisseaux occultes.
 B- L'angiographie au vert d'infracyanine objective une plaque hyperfluorescente aux temps tardifs.
 C- L'OCT met en évidence un décollement de l'épithélium pigmentaire (flèche noire), et des phénomènes exsudatifs sur les berges de l'épithélium pigmentaire à type de décollement séreux rétinien (flèche grise) et logettes d'œdème intrarétinien (flèche blanche).

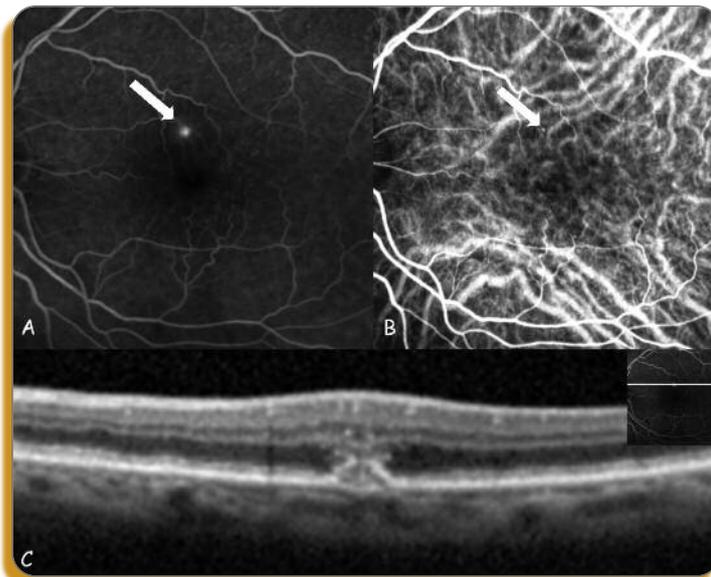


Figure 5 : Anastomose choroïdérienne :

A- L'angiographie à la fluorescéine identifie une hyperfluorescence à la terminaison d'un vaisseau rétinien (flèche blanche).
 B- L'angiographie au vert d'infracyanine met en évidence une hyperfluorescence à la terminaison d'un vaisseau rétinien ou 'hot spot' (flèche blanche).
 C- L'OCT couplé à l'angiographie à la fluorescéine retrouve une érosion focale au sommet d'une élévation localisée de l'épithélium pigmentaire il s'agit d'un stade 1 : signe de l'érosion.

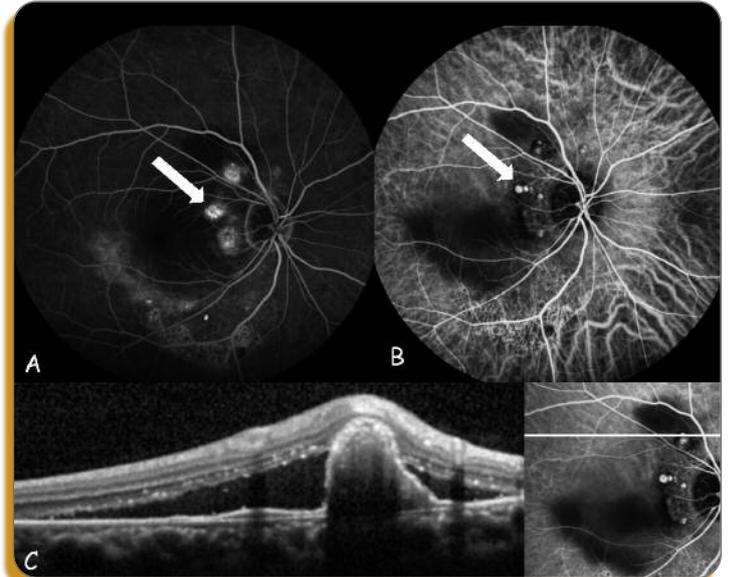


Figure 6 : Vasculopathie choroïdienne polypoïdale :

A- Le cliché en angiographie à la fluorescéine révèle une hyperfluorescence autour de la papille correspondant aux ectasies vasculaires.
 B- L'angiographie au vert d'infracyanine retrouve cette hyperfluorescence en « grappe de raisin » autour de la papille.
 C- La coupe en OCT couplée à l'angiographie à la fluorescéine objective un soulèvement de l'épithélium pigmentaire en dôme à pente abruptes correspondant aux polyypes, associé à un décollement séreux rétinien.

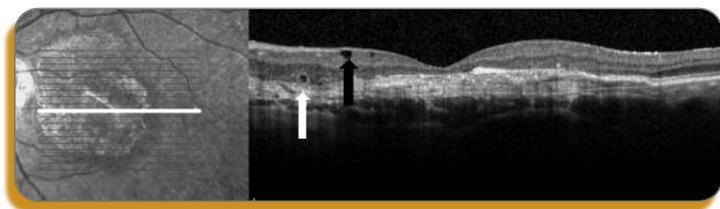


Figure 7 : DMLA fibroatrophique après injection intravitréennes : L'OCT visualise la cicatrice fibroatrophique avec des pseudokystes sous la limitante interne (flèche noire) et tubulations de la rétine externe (flèche blanche).

■ DMLA Exsudative

Les différents examens permettent de préciser le diagnostic de DMLA et de différencier :



Néovaisseaux visibles

Les néovaisseaux visibles sont caractérisés en angiographie à la fluorescéine par une hyperfluorescence dans les temps précoces et une diffusion dans les temps tardifs. En OCT, les néovaisseaux se traduisent par un épaississement fusiforme hyperréfléctif de l'épithélium pigmentaire, un décollement séreux rétinien et un œdème intrarétinien (Figure 3).



Néovaisseaux occultes/Décollement de l'épithélium pigmentaire

Les néovaisseaux occultes sont caractérisés en angiographie à la fluorescéine par une hyperfluorescence diffuse inhomogène et en ICG par une hyperfluorescence tardive en plaque. L'OCT objective souvent un décollement de l'épithélium pigmentaire et des phénomènes exsudatifs sur les berges: décollement séreux rétinien et œdème intrarétinien (Figure 4). Les néovaisseaux « *minimally classic* » et « *predominantly classic* » associent à différentes proportions néovaisseaux visibles et occultes, à prédominance occulte pour les *minimally classic* et à prédominance visible pour les *predominantly classic*.



Anastomoses chorioretiniennes

En angiographie à la fluorescéine et au vert d'infra-rouge l'anastomose chorioretinienne se caractérise par une hyperfluorescence à la terminaison d'un vaisseau rétinien, avec diffusion aux temps tardifs de l'ICG définie sous le terme de « *hot spot* ». Une classification basée sur l'OCT décrit 3 stades :

- **stade 1** ou « *erosion sign* » caractérisé par une érosion focale au sommet d'une élévation localisée de l'épithélium pigmentaire (Figure 5).

- **stade 2** ou « *flap sign* » caractérisé par une rupture localisée de l'épithélium pigmentaire laissant deux volets au niveau d'une petite élévation de l'épithélium pigmentaire.
- **stade 3** ou « *kissing sign* » caractérisé par une déformation en entonnoir de l'épithélium pigmentaire raccordée à une déformation en entonnoir inversée de la rétine neurosensorielle.



Vasculopathie polypoïdale choroïdienne

Les polypes sont une forme frontière de la DMLA, et sont beaucoup plus répandus chez les patients d'origine asiatique. Ils sont vus en angiographie à la fluorescéine et au vert d'infra-rouge comme une hyperfluorescence localisée formant des « grappes de raisin » correspondant aux ectasies vasculaires. En OCT, les polypes réalisent un soulèvement de l'épithélium pigmentaire en dôme à pente abrupte (Figure 6). A un stade plus évolué, un décollement de l'épithélium pigmentaire majeur associé à des signes exsudatifs peut se constituer.

■ Apport des nouvelles techniques dans la surveillance et les indications de réinjection

L'eye tracking est un système qui permet de compenser les mouvements de l'œil pendant l'examen. Il permet de repositionner automatiquement des scans lors d'un suivi. La cartographie est d'un intérêt moindre dans le suivi de la DMLA en raison des nombreuses erreurs de segmentation.



DMLA atrophique

La surveillance de la taille de la plage d'atrophie repose sur les clichés en autofluorescence. L'OCT et l'angiographie permettent d'exclure l'apparition de néovaisseaux en bordure de la plage d'atrophie.



DMLA exsudative

La surveillance repose sur l'acuité visuelle et l'OCT. L'OCT recherchera un décollement séreux rétinien, des logettes d'œdème cystoïde intrarétiniennes. L'angiographie à la fluorescéine et l'ICG peuvent compléter cet examen. Des logiciels, basés sur l'eye tracking permettent de comparer point par point deux coupes OCT réalisées à des moments différents.

Plusieurs modalités évolutives de la DMLA sont possibles, comme les complications hémorragiques, l'extension en

surface de la lésion, une récurrence néovasculaire, une déchirure de l'épithélium pigmentaire, l'atrophie, la fibrose. Des formations tubulaires de type ORT (*Outer Retinal Tubulations*) signent la chronicité de la maladie, elles peuvent être présentes dans la DMLA atrophique comme néovasculaire. Des pseudokystes à bords carrés, à différencier des logettes d'œdème intrarétinien, peuvent aussi être présents dans la DMLA fibro-atrophique alors que la lésion n'est plus exsudative (*Figure 7*).

C'est réellement l'imagerie multimodale (OCT-AF-ICG) et l'amélioration de la résolution en OCT des images qui permettent de poser le diagnostic et d'assurer le suivi thérapeutique. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Yehoshua Z, Rosenfeld PJ, Gregori G, Feuer WJ, Falcão M, Lujan BJ, Puliafito C. *Ophthalmology*. Progression of geographic atrophy in age-related macular degeneration imaged with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2011 Apr.
2. Coscas G, Coscas F, Vismara S, Souied E, Soubrane G. *J Fr Ophtalmol Spectral Domain OCT in age-related macular degeneration: preliminary results with Spectralis HRA-OCT*. *J Fr Ophtalmol*. 2008 Apr.
3. Querques G, Tran TH, Forte R, Querques L, Bandello F, Souied EH. Anatomic response of occult choroidal neovascularization to intravitreal ranibizumab: a study by indocyanine green angiography. *Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Oct.
4. Querques G, Rousseau A, Forte R, Scemama C, Caillaux V, Querques L, Souied EH. Longitudinal anatomical response of retinal-choroidal anastomosis to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2011 Sep.
5. G Querques, F Coscas, R Forte, N Massamba, M Sterkers, and E Souied. Cystoid macular degeneration in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmology*, 2011 Jul.

RENCONTRES . . .

EBC Médical se développe en Allemagne

Un an après l'ouverture de sa filiale à Sarrebrucke, EBC MEDICAL poursuit son expansion sur le marché Allemand de l'ophtalmologie en développant **la gamme d'OCT d'OPTOVUE, le RTVue et l'IVue**, particulièrement appréciés des médecins allemands spécialisés dans le glaucome.

Cette expansion vient après une forte croissance pour les OCT de dernières générations répondant aux critères d'exigence des ophtalmologistes Allemands, toujours proches des dernières technologies. Néanmoins, malgré une population de 6500 ophtalmologistes, l'utilisation de l'OCT en Allemagne reste encore inégale dans la pratique quotidienne due à une réglementation sociale différente de la France.

Pour le support SAV, EBC MEDICAL s'est doté d'une plateforme SAV de téléassistance permettant d'intervenir en 15 minutes sur les OCT de l'autre côté de la frontière sans gêner l'ophtalmologiste.

EBC MEDICAL GmbH représente également la gamme Tomey et lancera une campagne sur son nouvel OCT SWEP source, le CASIA à partir du mois de mars.

D'après le communiqué de presse d'EBC Médical

La Plate-forme VICTUS obtient sa marque CE en Europe

Bausch + Lomb et Technolas Perfect Vision ont annoncé l'approbation de marque CE et la disponibilité commerciale du VICTUS™ Femtoseconde la Plate-forme Laser dans l'Union européenne.

La plate-forme VICTUS est approuvée dans l'UE pour LASIK, kératotonie et l'astigmatisme ; INTRACOR, pour la capsulotomie et la fragmentation des lentilles.

La plate-forme VICTUS est uniquement conçue pour la cataracte, des procédures réfringentes et thérapeutiques tout sur une même plate-forme. La technologie laser femtoseconde permet une plus grande précision tant dans la cataracte que dans des procédures réfringentes comparées aux techniques manuelles, donnant des ophtalmologues plus de contrôle tout en améliorant le confort du patient. A noter : La Plate-forme VICTUS n'est pas encore approuvée aux Etats-Unis.

D'après un communiqué de presse BAUSCH+LOMB et Technolas Perfect Vision

Les Soins de Paupières

MÉLISSA TOUATI, SERGE DOAN - Hôpital Bichat, Fondation A.de Rothschild Paris

■ Hygiène des paupières

Quotidienne, elle est l'élément clé du traitement des blépharites. Ces soins sont réalisés plutôt le matin en raison de l'accumulation de meibum durant la nuit, et consistent en 3 étapes : d'abord un réchauffement des paupières dans le but de fluidifier le meibum ; puis un massage digital ferme et efficace des quatre paupières en regard des tarse (Figure 1). Enfin, un lavage de l'œil avec du sérum physiologique sans conservateurs. Pour que le patient réalise correctement ces soins relativement astreignants, il est indispensable de bien lui en expliquer les principes et de s'assurer de leur bonne compréhension.

■ Rôles du meibum

Le meibum est sécrété par les glandes de Meibomius et compose la couche lipidique du film lacrymal. Il sert avant tout à limiter l'évaporation des larmes ; il favorise un bon étalement des larmes, garant de la stabilité lacrymale et améliore ainsi la qualité réfractive du film lacrymal ; il évite la contamination des larmes par la sueur et le sébum, et enfin lubrifie l'interface œil / paupières.

■ Indications des soins de paupières : toutes les blépharites

> La blépharite postérieure ou meibomite (Figure 2) se traduit par des orifices meibomiens moins nombreux, déplacés vers l'arrière et des sécrétions altérées en quantité et/ou qualité. Une pression digitale des paupières fait sourdre un meibum dont il faut apprécier la cinétique de sortie, la couleur et la viscosité. Le meibum normal a l'aspect d'huile et sort facilement. En cas de meibomite, il prend un aspect louche, visqueux, cireux, stagnant et sort en faible quantité. Au stade ultime, on note un aspect en pâte de dentifrice voire une absence totale de meibum. Les rebords palpébraux sont devenus irréguliers, épaissis et hyperhémisés porteurs de télangiectasies, de dépressions en forme de cratères à l'emplacement des méats meibomiens, de cicatrices atrophiques meibomiennes, de fines striations en échelle, voire d'un pannus vasculaire. Des bouchons kératinisés siègent à

l'emplacement de l'abouchement des glandes de Meibomius. Ce type de blépharite est souvent associé à la rosacée cutanée.

> Les blépharites antérieures

Ces blépharites prédominent sur la portion ciliaire antérieure de la marge palpébrale :

- **La blépharite staphylococcique :** correspond à une inflammation antérieure avec des croûtes autour des cils. Elle accompagne fréquemment les dermatites atopiques sévères du visage. On note des lésions de folliculites accompagnées de croûtes, d'ulcérations du bord libre et d'orgelets. Il existe souvent une perte de cils.

Des prélèvements du bord palpébral peuvent aider au diagnostic et sont positifs à *Staphylococcus aureus*. Cette blépharite antérieure peut être associée à une meibomite secondaire avec une dilatation des glandes et de leurs conduits et une stagnation des sécré-



Figure 1

mots-clés

Blépharite,
Meibomite,
Hygiène des paupières



Figure 2

tions meibomiennes. Le staphylocoque par les lipases qu'il sécrète agirait sur les lipides du meibum et contribuerait ainsi au dysfonctionnement meibomien. Le traitement repose sur les antistaphylococciques.

- **La blépharite séborrhéique** est caractérisée par une inflammation modérée de la portion antérieure des cils avec souvent des collerettes de sébum sur la base des cils. Ce type de blépharite peut-être isolé ou associé à une **blépharite staphylococcique**, à une **séborrhée meibomienne** (liée à une hyperproduction meibomienne et faite de sécrétions fluides, claires, faciles à exprimer, responsables d'un ménisque lacrymal mousseux) ou à une **meibomite secondaire**. Elle s'accompagne ou pas d'une dermatite séborrhéique ou d'une rosacée

■ Réalisation des soins de paupière

En fonction du type de pathologie, une partie ou l'ensemble des soins peuvent être prescrits :

- **Réchauffement des paupières** : prendre un gant de toilette ou des compresses, imbibés avec de l'eau chaude non brûlante, et les appliquer environ 10 minutes sur les yeux fermés. Le but est de fluidifier le meibum. Le gant doit être réchauffé aussi souvent que nécessaire. L'utilisation de systèmes chauffants spécifiques (packs, lunettes chauffantes) est plus pratique mais plus couteuse.

- **Massage digital des paupières** : masser les paupières "vers l'œil", c'est à dire dans l'axe des glandes afin de bien les exprimer : de bas en haut pour les paupières du bas, et l'inverse pour celles du haut, durant 30 secondes pour chaque œil. Un pincement entre pouce et index des bords libres peut être aussi efficace.

- **Lavage de l'œil** avec du sérum physiologique sans conservateurs pour évacuer les sécrétions et débris.

- **Nettoyage des cils et des bords libres** : à l'aide d'une lingette ou d'un gel prévu à cet effet. Le but est d'éliminer les croûtes et les bouchons de graisse situés à l'orifice des glandes meibomiennes et surtout des cils. Certains préconisent l'utilisation de shampoing pour bébé, dilué sur un coton tige.

Les soins sont à faire avec motivation durant au moins 1 mois pour être efficaces. En fonction de la sévérité de la pathologie, ils seront à continuer plus ou moins régulièrement, à vie. ■

Pour en savoir plus :

Doan S. *La sécheresse oculaire.*

Du diagnostic au traitement. Lamy, Paris, 2009.

Conflits d'intérêts :

M Touati : aucun ;

S Doan : consultant pour les laboratoires Théa.

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

Les Laboratoires YBÔ complètent la gamme Vyséo avec la suspension aux liposomes Vyséo BlephaCura®, destinée à l'hygiène et au soin des bords palpébraux.

BlephaCura® s'applique avec une compresse permettant le massage et le nettoyage des paupières en favorisant le désengorgement des glandes de Meibomius. Les liposomes complètent cette action mécanique en stabilisant la couche lipidique du film lacrymal afin d'empêcher une sécheresse oculaire par hyperévaporation des larmes, bien souvent secondaire à un dysfonctionnement meibomien.

SANS PARABEN et SANS PARFUM, **BlephaCura®** a déjà fait ses preuves sur le marché Allemand où il occupe une place de choix dans la prise en charge des blépharites.

D'après un communiqué de presse des Laboratoires YBÔ

Une nouvelle solution d'entretien chez Ophthalmic : JAZZ AquaSenSitive

Au cours du port, des micro-organismes mais aussi des dépôts protéiques et lipidiques s'accumulent à la surface des lentilles de contact.

Un entretien rigoureux et régulier de celles-ci s'impose donc pour éviter tout risque de contamination ou d'inconfort.

Aujourd'hui, les solutions multifonctions simples à utiliser offrent aux porteurs de lentilles la garantie d'une décontamination efficace en toute sécurité.

La nouvelle solution multifonctions **JAZZ AquaSenSitive** est aujourd'hui **LA solution** aux problèmes d'hypersensibilité et d'inconfort parfois observés suite à l'entretien des lentilles souples.

Formulée pour minimiser les risques d'allergies, grâce à une concentration idéale en agent décontaminant (PHMB 0.0001%), JAZZ AquaSenSitive élimine efficacement les micro-organismes tout en préservant la physiologie oculaire. Elle contient du polyvinylpyrrolidone et de l'acide hyaluronique, agent qui possède des propriétés viscoélastiques et d'hydrophilie importante. Cette technologie permet une lubrification et une hydratation optimales des lentilles de contact ainsi qu'une tolérance oculaire renforcée.

Utilisable pour tous types de lentilles souples en silicone-hydrogel et hydrogel.

JAZZ AquaSenSitive existe en flacons de 100ml, 350ml et en pack pour 6 mois (3 x 350ml).



D'après un communiqué de presse d'Ophthalmic

Habitudes des Ophtalmologistes français fin 2010

RICHARD GOLD - Le Raincy

résumé

Les habitudes des ophtalmologistes français concernant la chirurgie de la cataracte et la chirurgie réfractive sont étudiées annuellement depuis 14 ans. Cette étude permet de suivre l'évolution des pratiques, et permet de comparer les résultats aux autres pays pratiquant la même étude, à savoir principalement les Etats-Unis, le Danemark et les Pays-Bas.

mots-clés

Habitudes.
Statistiques.
Ophtalmologie.
Cataracte.
Myopie.
Presbytie.
Excimer.
Femtoseconde.

Introduction

Depuis 14 ans, les Ophtalmologistes français sont invités à répondre, de façon anonyme, à des questions d'ordre personnel, professionnel, ainsi que sur leurs habitudes chirurgicales.

Les résultats sont présentés régulièrement lors du congrès de la SAFIR en Mai à Paris et lors du congrès de l'ESCRS en Septembre, ainsi que lors de réunions ophtalmologiques en France ou à l'étranger tout au long de l'année.

Les résultats sont également publiés dans Réflexions Ophtalmologiques, et dans la Revue de l'Ophtalmologie Française, organe du SNOF.

Grâce au choix de ces différents supports, la quasi majorité des Ophtalmologistes français, chirurgien ou non, peut accéder aux résultats de cette étude.

Voici quelques extraits des résultats de la fin de l'année 2010.

Comme vous pourrez le constater, le plan de cet article est constant d'années en années pour permettre une meilleure comparaison.

Résultats

■ Questionnaire général

Cinquante sept pour cent des répondants sont des hommes, inchangé depuis 4 ans. Près de quatre-vingt treize pour cent des ophtalmologistes sont connectés à l'Internet, en augmentation constante depuis 13 ans. La population ophtalmologique est toujours vieillissante, par insuffisance de relève.

Cette année, 79% des répondants referaient des études de médecine, stable par rapport à l'année dernière, et une écrasante majorité (plus de 96%) choisirait de nouveau l'ophtalmologie.

Le nombre d'ophtalmologistes français qui conseillent à leur enfants de faire médecine est également en augmentation à plus de 58%.

Si on entre dans le détail, 28% de ceux qui referaient médecine et 90% de ceux qui ne le referaient pas déconseillent ces études à leurs enfants.

Les ophtalmologistes se font aider (Figure 1) :

CV	92,11%
Couleurs	70,85%
Lentilles	39,15%
Tonométrie	39,01%
Réfraction	38,87%
Topo	29,86%
OCT	41,41%
Angio	25,92%
ERG	20,99%
Echographie	12,54%
Echobiométrie	26,48%
Autres examens	6,20%

Figure 1

Les aides sont les suivantes (Figure 2) :

Orthoptiste	69,30%
Secrétaire	45,92%
Confrère	15,49%
Infirmières	13,10%
Autres (Internes, etc..)	5,77%
Conjoint	4,65%
Optométriste	4,08%

Figure 2

Plus de 77% des Ophthalmologistes utilisent un logiciel de consultation et près de 70% télétransmettent, en augmentation régulière.

Le mode d'exercice principal est l'activité libérale, en cabinet de groupe ophtalmologique. (Figures 3 et 4)

Libéral	64,99%
Libéral + Hôpital	29,27%
Hospitalier pur	3,68%
Salarié	1,02%
Remplaçant	1,02%

Figure 3

Groupe OPH	47,08%
Solo	39,58%
Groupe multidisciplinaire	13,34%

Figure 4

■ Questionnaire sur la chirurgie de la cataracte

Mise en garde : les chiffres sont donnés cette année comme l'année dernière en fonction du nombre total de chirurgiens de chaque type, et non pas en fonction de chaque procédure. Par exemple si 500 chirurgiens pratiquent la chirurgie réfractive et 40 celle de la presbytie et 20 le Prelex, le pourcentage de Prelex sera 20/500, soit 4% et non pas 20/40, soit 50%

Quarante-neuf pour cent (contre 57% l'année dernière, 60.66% fin 2007, 64.71% fin 2003 et 74.46% fin 1998) opèrent moins de 300 cataractes par an, montrant une augmentation régulière du débit chirurgical. (Figure 5)

<100	5,43%
100-199	19,72%
200-299	24,35%
300-499	25,75%
500-999	21,73%
>1000	3,02%

Figure 5

avec 68% de phacoémulsifications classiques, et plus de 30% d'OZIL, en augmentation permanente depuis 4 ans, passant de 12% en 2007 à 19% en 2008 et 27% en 2009.

La suture de l'incision est en diminution constante depuis des années, passée de plus de 66% fin 1998 à moins de 16% cette année.

En ce qui concerne le type d'implant utilisé, l'acrylique hydrophobe est toujours en tête devant l'hydrophile, les autres matériaux devenant quasi inexistantes. (Figure 6)

Acrylique Hydrophobe	72,69%
Acrylique Hydrophile	51,41%
Autres	3,21%

Figure 6 (plusieurs réponses possibles)

Le produit visqueux le plus utilisé est toujours le Duovisc , mais cette année le Visthésia fait une forte poussée puisqu'il passe à la deuxième place avec plus de 10% de déclarations. (Figure 7)

Duovisc	57,83%
Visthesia	10,84%
DiscoVisc	9,04%
Viscoat	7,63%
Amvisc+	7,43%
Twinvisc	5,42%
Healon GV	4,62%

Figure 7 (plusieurs réponses possibles)

On note cette année une explosion des implants multifocaux à près de 44% contre 29% l'année dernière ainsi qu'une explosion des implants toriques à 37% contre 22% l'année dernière, 13% en 2008 et 0% en 2007 !!!!!

Concernant les habitudes pré et peropératoires, près de 100% utilisent de la Bétadine ou équivalent, la moitié toujours nettoient la capsule antérieure, environ 5% font une injection sous-conjonctivale à la fin de l'intervention. A noter cette année encore, la confirmation d'un antibiotique ou antiseptique préopératoire à plus de 71%, alors que les recommandations de l'AFSSAPS confirment leur inutilité ! L'utilisation d'un antibiotique intracamerulaire est à près de 31% contre 17% l'année dernière. Il s'agit du céfuroxime dans 73% des cas. Les recommandations de l'AFSSAPS étant sortie après cette étude, il est probable que ces chiffres vont se modifier l'année prochaine.

Venons maintenant à l'anesthésie : cette année la topique (avec ou sans lidocaïne) consolide encore plus sa première place, montrant qu'elle est devenue et reste l'anesthésie de référence.

Topique +- Lidocaïne	66,40%
Péribulbaire	22,13%
Sous-tenonienne	7,24%
Rétribulbaire	2,01%
AG	0,80%
Autres	1,41%

Figure 8

Elle est pratiquée par l'anesthésiste dans 72% des cas, en baisse de 2% encore et l'anesthésiste est présent au bloc dans 85% des cas.

A noter cette année que plus de 57% des chirurgiens trouvent que la topique est plus sûre que les autres anesthésies, chiffre en hausse constante depuis que la question existe.

En ce qui concerne la durée d'hospitalisation, la chirurgie ambulatoire pure reste à près de 88%.

Les patients sont revus 2 ou 3 fois en postopératoire (Figure 9), principalement à J1 et entre J20 et J30 (Figure 10), et plus de 12% les revoient le jour même de l'intervention.

0	0,00%
1	6,06%
2	42,89%
3	46,85%
4	3,96%
5 ou +	0,23%

Figure 9

J0	12,82%
J1	85,55%
J3-J5	40,56%
J7	37,53%
J15	12,59%
J20-30	87,88%

Figure 10

■ Questionnaire sur la chirurgie réfractive

Un peu plus de 9% des non chirurgiens de la cataracte pratiquent la chirurgie réfractive, chiffre en baisse de 2% alors qu'il était stable depuis des années. L'explication pourrait être l'augmentation du nombre d'ectasie, ou plus simplement le départ à la retraite de non opérateurs de cataracte. L'engouement pour la chirurgie de la presbytie noté depuis 5 ans se confirme, avec près de 45% des chirurgiens déclarant la pratiquer, en augmentation de 4% cette année encore. Soixante-huit pour cent pratiquent moins de cent procédures annuelles, et 85% moins de 200, semblant montrer une légère augmentation des débits

Pour la chirurgie de la myopie (Figure 11), la PRK avec ou sans mitomycine est toujours la première chirurgie, devant le LASIK

Myopie

PRK +- Mito	89,90%
LASIK	76,09%
CLE	33,00%
ICL + PCL	11,78%
Artisan	10,77%
Anneaux pour K	5,72%
Lasek	7,07%

Figure 11 (plusieurs réponses possibles)

Pour l'astigmatisme, le LASIK augmente cette année encore à près de 74% contre plus de 66% fin 2008 et 59% fin 2007.

Astigmatisme

LASIK	73,74%
PRK	62,29%
AK	6,06%
LASEK	6,06%

Figure 12 (plusieurs réponses possibles)

Pour l'hypermétropie, la PKR est toujours largement devancée par le Lasik (Figure 13).

Hypermétropie

LASIK	67,68%
PRK	31,65%
IMPLANTS	17,85%
LASEK	5,72%

Figure 13 (plusieurs réponses possibles)

En ce qui concerne la presbytie, le Presbylasik persiste devant Prelex, mais les deux progressent, surtout le presbylasik. Cette année apparaît aussi l'Intracor. (Figure 14)

Presbytie

PRESBYLASIK	29,97%
PRELEX	22,90%
PRK	5,72%
INTRACOR	4,38%

Figure 14 (plusieurs réponses possibles)

Cette année, il y a une modification dans la hiérarchie des lasers excimers. En effet, Nidek et AMO-VISX perdent leurs places au profit de l'Allegretto et du C.Zeiss-Meditec

B&L- TECHNOLAS	26,18%
ALLEGRETTO	25,09%
ZEISS-MEDITEC	22,18%
NIDEK	15,27%
AMO-VISX	12,00%
SCHWIND	8,00%

Figure 15 (plusieurs réponses possibles)

Pour faire le capot, le laser Femtoseconde, avec l'Intralase en tête, confirme sa première place.

Femtoseconde	69,51%
Hansatome	18,83%
ONE Dispo	10,76%
CB (tous)	6,73%
M2	5,83%

Figure 16 (plusieurs réponses possibles)

Discussion

Vous venez de découvrir ou de redécouvrir les résultats de la quatorzième étude sur les habitudes des Ophtalmologistes français, qui permet de suivre les modifications de nos pratiques. Comme chaque année, l'étude suivante est programmée pour Septembre prochain, et je ne peux que vous pousser à y répondre, même si vous n'opérez pas de cataracte ou ne faites pas de chirurgie réfractive, afin d'affiner les résultats au maximum, pour l'intérêt de tous les Ophtalmologistes de France. ■

Conflits d'intérêts :
 Cette étude n'est sponsorisée par aucun laboratoire ni société,
 et je n'y ai aucun intérêt financier.

Remerciements : Je tiens à remercier les laboratoires AMO France SAS pour leur aide précieuse dans la réalisation du publipostage, ainsi que la rédaction de *Réflexions Ophtalmologiques*.

Le risque rétinien de la pseudophaquie : analyse – gestion *

DOMINIQUE CHAUVAUD - Unité de Chirurgie Vitréorétinienne - Hôtel-Dieu de Paris

■ Introduction

Les risques rétinien de la pseudophaquie sont : l'aggravation de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), le décollement de rétine (DR) et les œdèmes maculaires (OM).

■ L'aggravation de la DMLA

Le rapport 25 de l'AREDS⁽¹⁾ ainsi que Mainster⁽²⁾ démontrent, suivant les études épidémiologiques actuelles, que la chirurgie de la cataracte n'accélère pas la progression de la DMLA et que l'usage des implants colorés n'a aucune justification scientifique. Cependant, une imagerie préopératoire est nécessaire pour les patients présentant une DMLA de l'œil adelphe ou des drüsens – remaniement de l'épithélium pigmentaire de l'œil à opérer afin d'éliminer des néovaisseaux occultes.

■ Le décollement de la rétine

Toutes les études montrent que les facteurs de risque de décollement de rétine liés à la chirurgie de la cataracte sont : le jeune âge lors de l'intervention et la rupture capsulaire. Le rôle de la capsulotomie est incertain. Erié⁽³⁾ ainsi que d'autres auteurs montre que l'in-

cidence du DR augmente au cours des 8 – 10 années suivant la phakoémulsification. Suivant Mirshahi⁽⁴⁾, pour les patients n'ayant pas de décollement postérieur du vitré (DPV) avant la chirurgie, à un an, 44 % d'entre eux n'ont toujours pas de DPV établi. Pour les patients ayant 70 ans ou plus, ayant été opérés sans complication, le risque à 10 ans est de 0,4 à 0,8 %, soit peu différent de la population phaque identique⁽³⁾. Concernant la prévention du décollement, aucune étude chez le pseudophaque n'a été faite. L'efficacité du laser préventif n'a été prouvée exclusivement que pour les déchirures chez le phaque. Lorsqu'une déchirure survient chez le pseudophaque, le traitement de son bord antérieur ou le retour à l'ora par photocoagulation est souvent inadéquat. Dans ce cas, la cryoapplication est une meilleure prévention.

■ Les œdèmes maculaires du pseudophaque

Ils s'observent en cas de chirurgie compliquée, chez le diabétique, ou sans étiologie démontrée, correspondant alors au syndrome d'Irving-Gass.

▶▶▶▶ OM après rupture capsulaire

La chirurgie est indiquée lorsqu'il existe une incarceration de l'iris dans l'incision : vitrectomie antérieure et réfection de la pupille. Lorsqu'il s'agit d'une mèche de vitré prise dans l'incision et

qu'il n'existe pas de syndrome de traction vitréorétinienne à l'OCT, la vitrectomie n'a aucune efficacité.

▶▶▶▶

Le syndrome d'Irving-Gass

Le diagnostic sera posé après élimination d'un syndrome de traction vitréorétinienne, d'une membrane épitréonienne ou d'une rétinopathie diabétique. Le syndrome d'Irving-Gass est estimé de 0,1 à 2 % car il n'existe pas de prévention. Il est actuellement l'une des principales causes de résultat fonctionnel non satisfaisant lors de la phako-émulsification. Le traitement reconnu⁽⁵⁾ reste les collyres anti-inflammatoires non stéroïdiens associés aux corticostéroïdes. Dans certains cas sévères, l'Acétazolamide peut être proposée en l'absence de contre-indication : la dose utile est de 500 mg/jour. Les injections intravitréennes (IVT) ou péri-oculaires sont une option dont l'efficacité n'est pas démontrée.

▶▶▶▶

L'œdème du pseudophaque diabétique

> La chirurgie de la cataracte peut-elle aggraver la rétinopathie diabétique ?

Les publications récentes montrent qu'une phakoémulsification non compliquée ne détermine pas d'œdème maculaire s'il n'y en avait pas en préopératoire et n'aggrave pas la rétinopathie si elle était débutante ou modérée^(6,7).

* Journée de Microchirurgie de l'Hôtel Dieu

En l'absence d'œdème maculaire préopératoire, il n'y a donc aucun argument pour pratiquer une injection intravitréenne prophylactique en fin d'intervention⁽⁸⁾.

> Faut-il associer une IVT en cas d'œdème maculaire chez un diabétique et dont la cataracte justifie la chirurgie ?

Les nombreuses publications sur ce sujet sont contradictoires et nous laissent dans l'expectative. La Triamcinolone fut le premier médicament utilisé. Son efficacité temporaire a conduit à utiliser des anti-VEGF. Seules trois petites séries suggèrent un effet bénéfique⁽⁹⁾. Pour

cette raison, certains auteurs associent les deux médicaments avec semble-t-il une efficacité à trois mois sur l'acuité visuelle⁽¹⁰⁾. Cependant, il n'y a pas à l'heure actuelle de publication fondant une : « evidence - based medical practice ».

Il est indispensable d'évaluer la macula chez les diabétiques avant la chirurgie, d'abord en rapportant l'acuité visuelle de près au type de la cataracte. Si l'OCT n'est pas possible, un temps tardif d'angiographie peut être contributif en montrant une diffusion du colorant. Dans tous les cas, la chirurgie ne sera pratiquée qu'après une normalisation des constantes biologiques pendant

six mois. Une bonne indication, lorsqu'il existe un œdème maculaire et une cataracte, est certainement la nécessité d'extraire la cataracte pour permettre la réalisation d'une photocoagulation panrétinienne. Dans tous les cas, un implant de grand diamètre sera choisi pour permettre celle-ci éventuellement plus tard.

En conclusion, le risque rétinien induit par la chirurgie de la cataracte est essentiellement l'œdème maculaire dont le traitement actuel reste difficile. ■

Conflicts d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Chew EY, Sperduto RD, Milton RC and coll. Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study : AREDIS report 25 *Ophthalmology*, 2009 Feb, 116 (2) : 297-303
- 2- Mainster MA, Turner PL Blue-blocking IOLs vs. short-wavelength visible light : hypothesis-based vs. evidence-based medical practice *Ophthalmology*, 2011 Jan, 118 (1) : 1-2
- 3- Erie JC, Raecker MA, Baratz KH and coll. Risk of retinal detachment after cataract extraction, 1980-2004 : a population-based study *Ophthalmology*, 2006 Nov, 113 (11) : 2026-32
- 4- Mirshahi A, Hoehn F, Lorenz K and coll. Incidence of posterior vitreous detachment after cataract surgery *J Cataract Refract Surg.*, 2009 Jun, 35 (6) : 987-91
- 5- Zur D, Fischer N, Tufail A and coll. Postsurgical cystoid macular edema *Eur J Ophthalmol.*, 2010 Nov 11, 21 (S6) : 62-68
- 6- Eriksson U, Alm A, Bjärnhall G and coll. Macular edema and visual outcome following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy and controls *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 2010 Sep 9 [Epub ahead of print]
- 7- Shah AS, Chen SH *Cataract surgery and diabetes Curr Opin Ophthalmol.*, 2010 Jan, 21 (1) : 4-9
- 8- Fard MA, Yazdanehi Abyane A, Malihi M Prophylactic intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema (thickening) after cataract surgery : prospective randomized study *Eur J Ophthalmol.*, 2010 Sep 10
- 9- Nicholson BP, Schachat AP A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 2010 Jul, 248 (7) : 915-30
- 10- Akinci A, Muftuoglu O, Altinsoy A and coll. Phacoemulsification with intravitreal Bevacizumab and Triamcinolone Acetonide injection in diabetic patients with clinically significant macular edema and cataract *Retina*, 2010 Nov 30 [Epub ahead of print]

RENCONTRES . . .



Novacel à la pointe de l'innovation avec sa 1^{ère} lentille journalière torique en silicone-hydrogel : Binova Ulyimate

Pour la 1^{ère} fois, vous pourrez proposer un port totalement sûr en lentille torique journalière : le silicone assure une parfaite oxygénation et le renouvellement journalier évite les risques liés aux dépôts.

Cette lentille offre un Dk/e de 57 qui confère un apport d'oxygène plus de 2 fois supérieur au Dk/e moyen des autres journalières toriques du marché. Elle assure ainsi une tolérance incomparable au porteur. Constituée du même matériau que les autres lentilles

de la **gamme Binova Ultimate**, elle présente les mêmes performances techniques : une grande souplesse ainsi qu'une hydrophilie moyenne, similaire aux lentilles en hydrogel classique, pour une mouillabilité toujours homogène, sans traitement de surface ou agent mouillant ajouté en fin de moulage. Le confort dès la pose est aussi remarquable car, avec son module de rigidité très faible de 0,5 MPa, elle présente une souplesse comparable à celle d'un hydrogel. La géométrie sophistiquée en 5 points de **Binova Ultimate 1day Toric** permet une stabilisation très rapide et durable. Sa gamme de paramètres étendue offre un large choix pour les myopes jusqu'à -8,00 D, 2 cylindres de -0,75 & -1,25 D ainsi que 6 axes judicieusement répartis pour couvrir plus de 90% des demandes en lentilles astigmatiques, entre 60° & 120° pour les axes verticaux et entre 150° & 30° pour les axes horizontaux.

Gamme de paramètres :

- Sphères : plan à -8,00 D
- Cylindres : -0,75 D / -1,25 D
- Axes : 20° / 70° / 90° / 110° / 160° / 180°
- Conditionnement : boîte de 30 lentilles

D'après un communiqué de presse des Laboratoires Novacel

European Society of Cataract and Refractive Surgery (Vienne, Septembre 2011)

American Academy of Ophthalmology (Orlando, Octobre 2011)

L'essentiel commenté

ALAIN SAAD, DAMIEN GATINEL - Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild - Paris

Les nouveautés présentées cette année à l'European Society of Cataract and Refractive Surgery (ESCRS) à Vienne en Septembre ainsi que celles exposées à l'American Academy of Ophthalmology (AAO) à Orlando ont été multiples. Certaines, telle que la chirurgie de la cataracte au laser femtoseconde, représentent sans doute un tournant important en chirurgie du segment antérieur.

Prise en charge des kératites bactériennes

L'utilisation et l'utilité des corticoïdes locaux dans le traitement des kératites bactériennes a toujours été débattue et aucune recommandation claire n'était à ce jour scientifiquement étayée. Certaines études avaient montré un risque de récurrence plus élevé après utilisation des corticoïdes tandis que d'autres rapportaient une meilleure acuité visuelle (AV) et une cicatrice stromale moins sévère. Le Dr Thomas Lietman a présenté pour la première fois les résultats d'une méta-analyse « Corticoïdes pour les Ulcères cornéens » diligenté par l'Institut National des Yeux (NEI) américain. Il s'agit d'un essai clinique randomisé, en double aveugle et multicentrique dont le but était de comparer les résultats cliniques entre des patients présentant un ulcère

cornéen bactérien et traités par, soit une quinolone de 4^{ème} génération, la moxifloxacin associée à un corticoïde local (prednisolone), soit une quinolone de 4^{ème} génération associée à un placebo. Cinq cent patients ont été randomisés dans les 2 groupes après confirmation microbiologique de l'infection et traitement pendant 48 heures par la moxifloxacin locale seule en goutte horaire. Prednisolone ou placebo ont été alors institués à raison de 4x par jour pour 1 semaine, 2x/jour pour 1 semaine puis 1x/jour pour 1 semaine. Le traitement par Moxifloxacin a été poursuivi pendant 3 semaines en dégression progressive. Les germes les plus fréquemment retrouvés étaient le streptocoque pneumoniae suivi du pseudomonas aeruginosa et du staphylococque (coagulase négative et doré). L'amélioration de l'AV et de la taille de la cicatrice stromale étaient similaires dans les deux groupes à 3 mois. Par contre l'amélioration de l'AV était très légèrement plus rapide dans le groupe traité par corticoïde et le temps de cicatrization épithéliale plus long. Le taux de complications était similaire dans les deux groupes, notamment le taux de perforations (environ une quinzaine sur les 500 yeux inclus). Néanmoins, en effectuant une analyse statistique sur les sous-groupes de patients présentant les infections les plus graves (Pseudomonas, taille de l'infiltrat, profondeur de l'infiltrat), les auteurs ont montré que le groupe traité par corticoïdes présentait à 3 mois une amélioration de

l'AV statistiquement plus élevée que le groupe placebo.

En conclusion, l'utilisation de corticoïdes locaux en association avec une antibiothérapie ne semble pas utile pour tous les abcès bactériens même si elle n'entraîne pas un taux de complications plus élevé à 3 mois. Les infections les plus graves semblent toutefois bénéficier de l'instillation de corticoïdes locaux.

Antibiothérapie intracamérale et chirurgie de la cataracte

Malgré les nombreuses études européennes prouvant l'utilité de l'utilisation prophylactique de céfuroxime intracamérale durant la chirurgie de la cataracte et notamment l'étude de l'ESCRS en 2006 sur 13698 patients prouvant une diminution significative du risque d'endophtalmie dans le groupe traité, l'injection d'antibiotique intracamérale n'a toujours pas été généralisée et adoptée par l'American Academy of Ophthalmology. A charge contre l'utilisation de la céfuroxime, le Dr Francis Mah note tout d'abord un taux d'endophtalmies dans le groupe contrôle de l'étude ESCRS (n'ayant pas reçu d'injection intracamérale d'antibiotique) trois fois plus élevé que le taux rapporté par la majorité des études



Figure 1 : Victus



Figure 2 : LensAR

américaines. Il s'interroge donc sur la fiabilité de la généralisation des résultats de l'étude à la population américaine. Mais c'est essentiellement l'absence de préparation directement injectable et la nécessité d'effectuer une dilution en salle d'opération qui continue à être le principal argument des opposants à ce type de prophylaxie. Ils soulignent notamment des cas de toxicité maculaire causés par une mauvaise dilution de l'antibiotique, et pointent le risque de contamination de l'ensemble des opérés un même jour en cas d'utilisation d'un même flacon d'antibiotique contaminé. Malgré tout, une séance de questions / réponses et une discussion ouverte par le Président de séance a montré qu'une majorité des praticiens

américains utilisent ce type de prophylaxie et que d'autres attendent la mise sur le marché d'un produit final directement injectable sans nécessité de manipulation / dilution pré injection.

Chirurgie de la cataracte au laser femtoseconde

Quatre plateformes laser femtoseconde (sociétés Technolas, Optimedica, Lensx et Lensar) ont été développées pour permettre la réalisation des incisions cornéennes, du capsulorhexis et de la fragmentation du noyau cristallin. A l'aide du laser femtoseconde, le chirurgien aura besoin de moins d'ultrasons pour émulsifier le cristallin, et l'endothélium cornéen sera mieux protégé a souligné Mickael Knorz lors du symposium de l'ESCRS. La technique de création du capsulorhexis est plus fiable et devrait permettre son centrage (voire celui de l'implant intra oculaire) plus précis. Les études préliminaires présentées par Barry Seibel utilisant la plateforme Optimedica – Catalys Precision Laser System montrent une taille du rhexis mieux contrôlée (déviation de la taille désirée de 27 ± 25 microns pour le rhexis au laser femtoseconde versus une déviation de 339 ± 248 microns pour le rhexis manuel). La circularité du rhexis a également été mesurée. Un cercle parfait ayant un index de circularité de 1, les valeurs obtenues par le laser étaient de 0.942 ± 0.040 tandis que le rhexis manuel autorisait une circularité de 0.765 ± 0.148 . Des résultats similaires ont été présentés par le Dr Reddy avec la plateforme Victus (Technolas): circularité au femto : 0.97 ± 0.01 contre circularité manuelle de 0.93 ± 0.04 . Cette plateforme offrirait également l'avantage de pouvoir être utilisée en chirurgie réfractive cornéenne pour la réalisation du capot cornéen, ou la réali-

sation d'incision intra stromales. Les Dr Zoltan Nagy et Louis Nichamin ont également présenté leurs résultats utilisant respectivement le LenSx (récemment acquis par la société Alcon) et le LensAr. Ces deux plateformes sont les seules à ce jour à avoir la certification FDA pour la réalisation du rhexis cornéen. LenSx seul détient la certification FDA pour la fragmentation du noyau cristallin. Plus de 2000 procédures ont été réalisées avec le laser LenSx avec des résultats suggérant l'existence de bénéfices cliniques comme la diminution de la durée d'utilisation des ultrasons et meilleure prédictibilité de la réfraction post-opératoire grâce à une position effective de l'implant plus précise.



Figure 3 : LensX



Figure 4 : Catalys

	Revision Optics / Vue +	Presbia / Flexivue	Acufocus/ Kamra
Méthode de correction	Modification de cambrure de la cornée	Correction optique	Trou Sténopéique
Lentille réfractive	Non	Oui	Non
Puissance de la lentille		+1.50 à +3.50	
Matériel	Hydrogel	Polymère hydrophile	Polyvinylidene Fluoride
Biocompatible	Oui	Oui	Oui
Diamètre	2 mm	3.2 mm	3.8 mm
Épaisseur de l'implant	NA	15 ou 20 microns	5 microns
Profondeur de la poche ou du capot	120 microns	300 microns	200 microns
Passage des nutriments à travers l'implant	Non	Oui	Oui
Mécanisme de passage des nutriments		A travers un trou central	A travers 8400 micro perforations en plus de l'ouverture centrale
Halos	Oui surtout la nuit	Occasionnellement la nuit	Occasionnellement la nuit

Tableau 1 : Comparatif entre les implants cornéens

Parmi les autres avancées technologiques discutées lors de ces congrès figurent les nouveaux traitements de la presbytie.

L'utilité des implants cornéens a été exposée par le Dr Richard Lindstrom. Les incertitudes vis-à-vis de leur biocompatibilité à moyen/long terme étaient le principal facteur limitant à leur généralisation il y a quelques années. Placés sous des capots ou glissés dans des poches cornéennes intrastromales à profondeur variable (entre 150 et 250 microns) ces implants augmentent la profondeur de champs par mécanisme réfractif (Flexivue), par modification de la courbure cornéenne (vue +) ou par

l'effet du trou sténopéique (Kamra)(Tableau 1). Les résultats cliniques sont très attractifs avec des moyennes d'acuité visuelle de près postopératoires égales à Parinaud 2 pour les 3 implants. L'acuité visuelle moyenne de loin oscille selon le Dr Lindstrom autour de 5/10 en moyenne pour le Flexivue, 8/10 pour le Vue + et 10/10 pour le Kamra. Les principaux effets secondaires notés sont les halos, la sécheresse oculaire et une baisse de la sensibilité aux contrastes. L'obtention d'un bon résultat fonctionnel est très dépendante de la qualité du centrage. Lors du symposium organisé par la société Acufocus (Kamra) à Vienne, il

a été annoncé que plus de 6000 implants ont été posés de par le monde depuis 4 années, avec un taux d'explantation limité à 1.3%.

Cette solution est désormais proposée aux patients pseudophaques emmétropes, ou après une chirurgie réfractive cornéenne ancienne, l'implant étant alors positionné au travers d'une poche intrastromale.

Les traitements photoablatifs cornéens représentent une alternative éprouvée aux implants intracornéens pour la correction de la presbytie.

Présenté par le Dr Pietrini à un symposium organisé par la société Technolas Perfect Vision, le Supracor est un traitement photoablatif au laser excimer qui délivre, après soulèvement d'un capot cornéen (LASIK), un profil d'ablation visant à augmenter la cambrure cornéenne centrale. L'étude européenne multicentrique incluant 46 yeux de 23 patients hypermétrope a montré que 93% des patients avaient en monoculaire une acuité visuelle de près chiffrée à 8/10 ou mieux et 85% avaient en monoculaire une acuité visuelle de loin égale ou meilleure que 8/10. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Thomas Lietman, Bacterial keratitis: Synergy, Steroids, and other treatment controversies. AAO, Subspeciality day, Cornea, Orlando 2011
2. Francis Mah, Perioperative antibiotics: Looking for a consensus amid the chaos. AAO, Subspeciality day, Cornea, Orlando 2011
3. Gerd Auffarth, The laser fix – laser refractive lens surgery – Technolas. AAO, Subspeciality day, Refractive surgery, Orlando 2011
4. Barry Seibel, The laser fix – laser refractive lens surgery – Optimedica. AAO, Subspeciality day, Refractive surgery, Orlando 2011
5. Zoltan Nagy, The laser fix – laser refractive lens surgery – Lensx. AAO, Subspeciality day, Refractive surgery, Orlando 2011
6. Louis Skip Nichamin, The laser fix – laser refractive lens surgery – Lensar. AAO, Subspeciality day, Refractive surgery, Orlando 2011
7. Richard Lindstrom, Update on intracorneal lenses for presbyopia, Opening keynote. AAO Subspeciality day, Refractive surgery, Orlando 2011
8. Minoru Tomita, Acufocus Symposium, ESCRS, Vienna 2011
9. Pietrini Dominique, Technolas Perfect Vision symposium, ESCRS, Vienna 2011

DIFRA : observatoire de la gêne visuelle isolée

JEAN-PAUL ADENIS⁽¹⁾, JEAN-PIERRE WERNER⁽¹⁾, RADIA DJEBBAR⁽²⁾, JEAN-PIERRE MEUNIER⁽³⁾

1 : CHU Dupuytren, Ophtalmologie, 2 Avenue Martin Luther King, 87042 Limoges cedex

2 : Laboratoires LEURQUIN MEDIOLANUM, ZI des Chanoux, 86-88 rue Ampère, 93330 Neuilly-sur-Marne

3 : Axonal, 215 avenue Georges Clemenceau, 92024 Nanterre

points clés

Objectifs :

1. décrire les patients et leurs symptômes
2. décrire la prise en charge de la gêne visuelle isolée
3. dépister les facteurs de risque associés

Effectifs : 2 833 patients, 141 ophtalmologistes, 82 médecins généralistes

Symptômes :

1. inconfort visuel
2. troubles de l'accommodation
3. mauvaise vision nocturne
4. céphalées

Orientation diagnostique :

1. mauvaise correction
2. fatigue / stress
3. terrain cardiovasculaire et vieillissement oculaire

Décision thérapeutique :

1. modification de la correction
2. traitement médical
3. conseils hygiéno-diététiques
4. compléments alimentaires

mots-clés

Gêne visuelle isolée
Fatigue visuelle
Terrain cardiovasculaire
Compléments alimentaires

La gêne visuelle est une situation fréquente de consultation ophtalmologique. Nombreux sont les patients qui présentent une gêne visuelle, sans autre symptôme évocateur d'une pathologie précise.

Méthodologie

Une étude observationnelle (enquête DIFRA) a été menée sur des patients souffrant de gêne visuelle ne rentrant dans aucun cadre de pathologie ophtalmologique précise (gêne visuelle isolée). L'objectif de l'enquête était de décrire les symptômes et les caractéristiques de ces patients. Les objectifs secondaires étaient de recueillir les modalités de prise en charge thérapeutique, ainsi que le dépistage des troubles d'origine vasculaire.

Principaux résultats

L'enquête a été menée auprès de 141 ophtalmologistes et 82 médecins généralistes. Elle a inclus 3 075 patients, dont 2 833 sans déviation majeure qui ont constitué la population d'analyse. Les femmes représentaient 59% des patients inclus. L'âge moyen était de 53 ans (± 19). Près de la moitié des sujets (52%) souffraient depuis 8 semaines (durée médiane) d'une gêne visuelle modérée, un tiers (36%) d'une gêne légère, le reste (12%) déclarant être sévèrement gêné.

Les symptômes les plus fréquemment exprimés par le patient étaient l'inconfort visuel dans près de 3 cas sur 4 (73%), suivis de troubles de l'accommodation (31%), d'une baisse de l'acuité en vision nocturne (31%) et de céphalées (28%). La majorité de ces patients (67%) portait des lunettes, 41% travaillaient sur écran, 30% avaient selon le médecin un profil plutôt stressé,

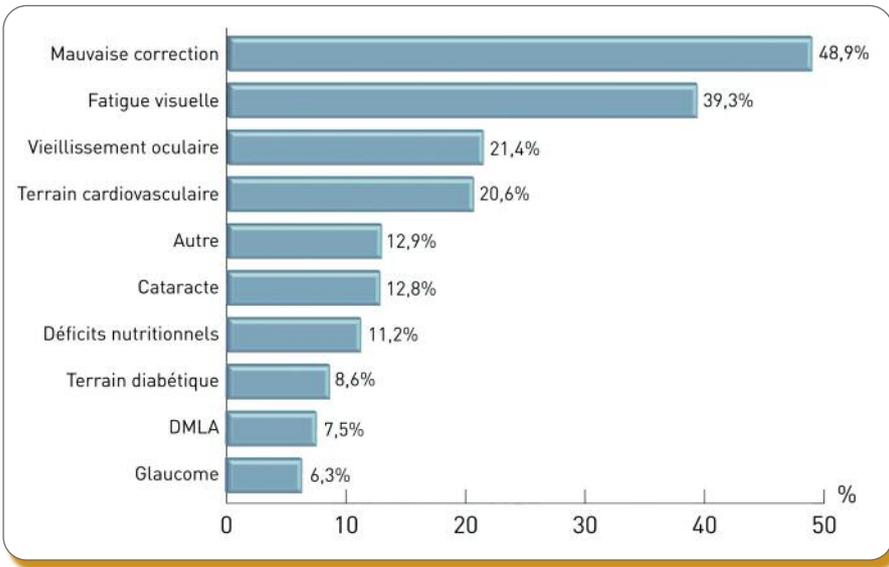


Figure 1 : Orientations diagnostiques évoquées à l'issue de la consultation

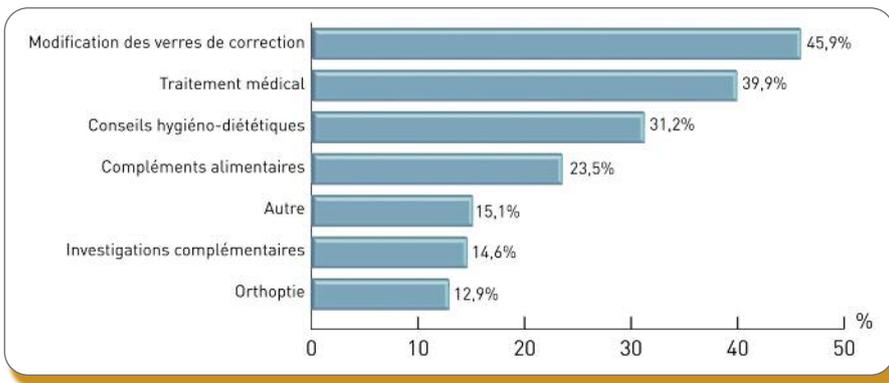


Figure 2 : Prise en charge thérapeutique proposée en fin de consultation

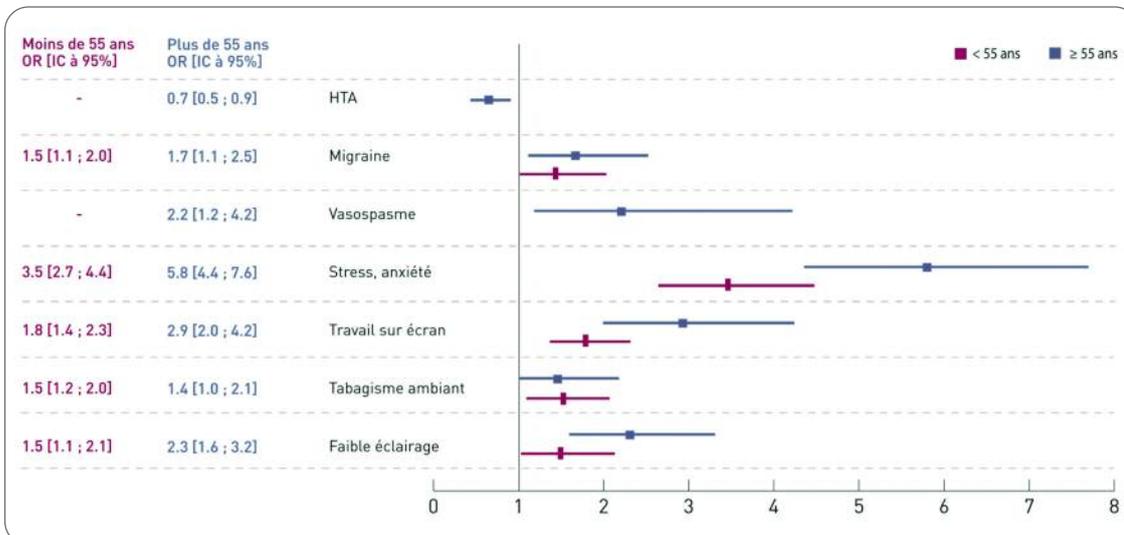


Figure 3 : Facteurs de risque associés à une fatigue visuelle en fonction de l'âge

anxieux ou spasmophile. Dans la population de l'enquête, 30% lisaient de façon régulière et prolongée, 21% regardaient la télévision plus de 3h/jour ou étaient exposés à la lumière bleue (lumière à très haute énergie présente dans la lumière du jour et dans de nombreuses sources de lumière artificielle).

Environ 40% des patients présentaient au moins une pathologie associée, hypertension essentiellement, puis obésité et diabète.

Les examens les plus fréquemment réalisés le jour de la consultation concernaient la vision de loin (81% des patients), la vision de près (77%), le tonus musculaire (56%), le fond d'œil (55%) et la motilité oculaire (52%).

Les orientations diagnostiques évoquées à l'issue de la consultation sont présentées sur la Figure 1.

Les décisions thérapeutiques prises en conséquence sont présentées dans la Figure 2.

Lorsque la fatigue, le stress ou le vieillissement oculaire étaient suspectés, un traitement médical était le plus souvent prescrit (47%), le complément alimentaire étant proposé dans 31% des cas.

Facteurs de risque :

Lorsque la gêne visuelle isolée était diagnostiquée comme le résultat d'une fatigue visuelle, l'analyse par régression logistique montre que le stress est le facteur de risque le plus important, surtout pour les plus de 55 ans, suivi par le travail sur écran et le faible éclairage (*Figure 3*).

En revanche, lorsque le diagnostic de vieillissement oculaire était posé, l'hypertension artérielle et le vasospasme sont les facteurs de risque prépondérants.

Discussion / conclusion

La gêne visuelle isolée constitue un motif fréquent de consultation chez l'ophtalmologiste ou le médecin généraliste, avec des symptômes tels que les troubles de l'accommodation ou la baisse de vision nocturne. Si l'inadéquation de la correction visuelle, principal diagnostic établi (près d'un patient sur deux), peut être facilement corrigée, les actions thérapeutiques concernant la fatigue visuelle et le vieillissement oculaire sont moins évidentes. Le terrain cardiovasculaire altéré apparaît parmi les facteurs de risque à rechercher chez les patients les plus âgés.

Les anthocyanes extraits de la myrtille ont des propriétés intéressantes face à ces symptômes et facteurs de risque évoqués. De nombreuses données at-

tent depuis près de 50 ans qu'ils permettent d'améliorer temporairement la vision nocturne⁽¹⁾. Leur action vasoactive est largement reconnue⁽²⁾. Les effets sur la microcirculation rétinienne permettent de participer avec les autres thérapeutiques à améliorer la vision dans le cadre de myopies évolutives et de la rétinopathie chez les diabétiques⁽³⁾. De plus, leurs propriétés antioxydantes⁽⁴⁾ leur donnent un rôle protecteur en cas de vieillissement oculaire.

A côté de mesures plus délicates à entreprendre concernant la gestion du stress, le travail sur écran ou le temps passé devant la télévision, le recours à des traitements à base de myrtille apparaît comme une option facile à intégrer dans la prise en charge thérapeutique de patients souffrant de gêne visuelle isolée. ■

Conflits d'intérêts : non signalés

RÉFÉRENCES

1. Canter PH and Ernst E. Anthocyanosides of *Vaccinium myrtillus* (bilberry) for night vision--a systematic review of placebo-controlled trials. *Surv Ophthalmol*, 2004; 49(1): 38-50.
2. Bell DR and Gochenaur K. Direct vasoactive and vasoprotective properties of anthocyanin-rich extracts. *J Appl Physiol*, 2006; 100(4): 1164-70.
3. Goetz P. Myrtille, cassis, anthocyanines et rétinopathie. *Phytothérapie*, 2008; 6: 122-4.
4. Rahman MM, Ichihyanagi T, Komiyama T, et coll. Superoxide radical- and peroxynitrite-scavenging activity of anthocyanins; structure-activity relationship and their synergism. *Free Radic Res*, 2006; 40(9): 993-1002.

Etude CARAT : acceptabilité d'un collyre bêta-bloquant sans conservateur dans le traitement du glaucome

JEAN-FRANÇOIS ROULAND, Chef de service Hospitalier-Hôpital Claude Huriez Lille

L'étude CARAT est une étude observationnelle et transversale, réalisée en France entre mars 2009 et août 2010, auprès de 200 ophtalmologistes libéraux.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le rapport Effet thérapeutique / Effets secondaires du timolol 0,1% LP, après au moins 3 mois de traitement, chez des patients présentant une hypertension oculaire isolée et/ou un glaucome.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer, après au moins 3 mois de traitement par timolol 0,1% LP, le rapport Effet thérapeutique / Effets secondaires en fonction de la présence ou non d'atteintes de la surface oculaire, le pourcentage de patients ayant une PIO contrôlée, la tolérance locale, la satisfaction globale et l'observance des patients.

- Patients informés du traitement informatique des données médicales les concernant et de leur droit d'accès et de rectification.

Le médecin et le patient complétaient ensemble un questionnaire sur la base de son dossier médical et de l'examen clinique effectué lors de cette consultation.

Le questionnaire comportait 12 items à renseigner :

- Age et sexe du patient,
- Bilan ophtalmologique : date de découverte du glaucome et/ou hypertension oculaire et latéralité (œil droit/œil gauche),
- Antécédents ophtalmologiques,
- Autres antécédents significatifs (non ophtalmologiques),
- Traitement anti-glaucomeux avant timolol 0,1% LP,
- PIO avant le début de timolol 0,1% LP et le jour de la consultation,

- Traitement par timolol 0,1% LP : date d'initiation et utilisation simultanée ou non d'un autre(s) collyre(s),
- Observance du traitement par timolol 0,1% LP,
- Tolérance locale,
- Index ICG3 (impression clinique globale),
- Satisfaction et jugement global du patient,
- Attitude thérapeutique à l'issue de la consultation.

Le score ICG3 (impression clinique globale), habituellement utilisé en psychiatrie, est utilisé ici en ophtalmologie afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque du timolol 0,1% LP. Il permet de mesurer l'effet thérapeutique d'un traitement (4 paliers de 1 : « effet thérapeutique nul ou aggravé » à 4 : « effet thérapeutique important ») et les effets indésirables qui y sont associés (4 paliers de 1 : « aucun effet

Méthode

Chaque médecin recrutait 5 à 10 patients consécutifs répondant aux critères d'inclusion :

- Patients ambulatoires, de l'un ou l'autre sexe, âgés d'au moins 18 ans, vus en consultation habituelle,
- Traités depuis au moins 3 mois par timolol 0,1% LP,
- Prescrit à la posologie du RCP dans au moins un œil pour une élévation de la pression oculaire ou un glaucome primitif à angle ouvert,

IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE ICG 3

Effets indésirables	Effet thérapeutique			
	Important : 4	Modéré : 3	Minime : 2	Nul ou Aggravé : 1
Aucun : 1	4	3	2	1
Absence d'interférence significative avec le fonctionnement du patient : 2	2	1,5	1	0,5
Interférence significative avec le fonctionnement du patient : 3	1,3	1	0,7	0,3
Effets secondaires dépassant l'effet thérapeutique : 4	1	0,75	0,5	0,25

Figure 1

indésirable » à 4 : « effet secondaire dépassant l'effet thérapeutique »). (Figure 1)

En cochant l'intersection de la ligne caractérisant les effets secondaires et la colonne correspondant à l'effet thérapeutique on obtient le rapport Effet Thérapeutique / Effets indésirables correspondant au score ICG3.

Le score maximum de l'ICG3 sera de 4 pour un important effet thérapeutique avec aucun effet indésirable rapporté. Le score minimal de l'ICG3 sera de 0,25 pour un effet thérapeutique nul ou aggravé avec des effets secondaires dépassant l'effet thérapeutique.

Le critère d'évaluation principal de l'étude CARAT était le pourcentage de patients ayant un index ICG3 supérieur à 1, c'est-à-dire ayant un bon rapport Effet thérapeutique / Effets secondaires.

Résultats

Dans cette étude, 844 patients ont été sélectionnés. Le jour de la consultation, 375 patients ont répondu aux critères d'inclusion (traités depuis au moins 3 mois par timolol 0,1% LP). L'antériorité du traitement par timolol 0,1% LP était en moyenne de 6,74 mois (3-55 mois). Les patients inclus étaient âgés de 65 ans (25 à 93 ans) et étaient de sexe féminin dans 58% des cas.

Le glaucome était connu en moyenne depuis $4,48 \pm 5,28$ ans (< 1 an chez 34,4% des patients, de 1 à 5 ans chez 34,7% des patients, de 5 à 10 ans chez 17,6% des patients et ≥ 10 ans chez 13,3% des patients).

L'HTO était bilatérale dans 90,7% des cas. Des antécédents ophtalmologiques autres que l'hypertonie oculaire étaient retrouvés dans 31,5% des cas : pathologie de la surface oculaire (12,3%), pathologie rétinienne (10,1%), pathologie des paupières (5,6%), chirurgie oculaire (9,3%) et traitement au laser (4,3%).

Les antécédents généraux étaient présents chez 34,1% des patients et ils étaient principalement cardiovasculaires (25,6% des patients).

Plus de la moitié des patients bénéficiaient d'un traitement anti-glaucomeux avant la prescription du timolol 0,1% LP (56,5% des patients). Ces traitements étaient les suivants :

- Un autre Bêta-bloquant en monothérapie (34,1% des cas),
- Un analogue de prostaglandine en monothérapie (14,9% des cas),
- Une association analogue de prostaglandine + bêta-bloquant (1,9% des cas)
- Autres (5,6% des cas)

Les causes de changement du traitement antérieur étaient :

- un manque d'efficacité dans 23,5% des cas,
- une intolérance locale dans 18,7% des cas,
- une intolérance générale dans 2,4% des cas,
- un défaut d'observance dans 3,7% des cas,
- à la demande du patient dans 9,9% des cas.

Le jour de la consultation, 83,5% des patients recevaient du timolol 0,1% LP en monothérapie.

Pour 10,1% des patients, le timolol 0,1% LP était associé à un analogue de prostaglandine.

▶▶▶▶ Résultats du score ICG3 (Impression clinique globale) ou rapport bénéfice/risque

Le score ICG3, en moyenne de 2.87 ± 1.11 (médiane : 3) est supérieur à 1 chez 92% des patients. Il est significativement plus élevé chez les patients dont le glaucome évoluait depuis moins de 5 ans (2.93 ± 1.11 en moyenne) que chez les patients dont le glaucome évoluait depuis 5 ans ou plus (2.73 ± 1.12 en moyenne).

Le score ICG3 est supérieur à 1 pour 93% des patients présentant un glaucome depuis moins de 5 ans. Une plus faible proportion était retrouvée pour les patients présentant un glaucome depuis 5 à 10 ans (84,8%).

Pour les patients présentant une atteinte de la surface oculaire (6,4% des cas), le score ICG 3 demeure supérieur à 1 ($1,46 \pm 0,85$ en moyenne).

Selon le score ICG3 il existe un bénéfice positif à utiliser ce traitement. Les résultats sont d'autant plus importants que le diagnostic est récent, ceci peut permettre d'espérer améliorer l'observance qui est réputée faible dans cette population.

▶▶▶▶

Résultats de la baisse pressionnelle*

Avant le début du traitement par timolol 0,1% LP, la PIO moyenne était de $21,21 \pm 3,91$ mmHg. Elle était supérieure à 20 mmHg dans 65% des cas et supérieure à 25 mmHg dans 22,2% des cas.

Après 3 mois de traitement, la PIO moyenne était de $17,09 \pm 2,70$ mmHg soit une baisse de $-4,12 \pm 3,41$ mmHg par rapport à la valeur initiale. La PIO avait diminué chez 86,2% des patients et était inférieure à 20 mmHg dans 83,7% des cas. (Figure 2)

L'initiation du traitement par timolol 0,1% LP a permis une réduction de la PIO après 3 mois de traitement en initiation de traitement, suite à un traitement initial par analogue de prostaglandine en monothérapie et suite à un traitement initial par un autre bêta-bloquant en monothérapie. (Figures 3 et 4)

Après 3 mois de traitement par timolol 0,1% LP, la PIO avait diminué chez 98,8% des patients jamais traités, chez 85,2% des patients traités initia-

* La baisse pressionnelle est évaluée pour chaque patient à partir de l'œil présentant la PIO la plus élevée avant le début du traitement par timolol 0,1% LP.

lement par analogue de prostaglandine en monothérapie et chez 72,2% des patients traités initialement par bêtabloquant en monothérapie.

▶▶▶▶

Tolérance locale

Lors de l'instillation du timolol 0,1% LP, la plupart des patients (74,9%) n'ont rapporté aucun symptôme. Seuls 18,9% des patients ont présenté une vision légèrement trouble rapportée de manière transitoire et 5,9% une douleur ou un inconfort.

Entre les instillations, la majorité des patients (68,8%) n'ont signalé aucun symptôme, 13,3% ont signalé des picotements, 9,9% un dépôt sur les cils, une sensation de sécheresse oculaire pour 3,7% et de corps étranger pour 1,9% des patients. (Figure 5)

A l'examen de la surface oculaire, la plupart des patients (83,5%) ne présentaient aucun signe clinique.

▶▶▶▶

Satisfaction et jugement global du patient

La praticité d'utilisation du conditionnement unidose a été rapportée par 91,2% des patients et 81% étaient très satisfaits ou satisfaits du traitement par timolol 0,1% LP.

Les patients ayant un glaucome depuis plus de 10 ans et les patients âgés de plus de 80 ans ont été satisfaits et très satisfaits dans respectivement 84% et 75,5% de cas.

▶▶▶▶

Observance

L'observance du traitement par timolol 0,1% LP a été excellente ou bonne chez 92,7% des patients.

L'observance était un peu moins bonne pour les populations suivantes :

- glaucomes découverts depuis moins d'un an (89,7%),
- patients âgés de 40 à 60 ans (86,7%),
- patients présentant des symptômes à l'instillation ou après l'instillation. ■

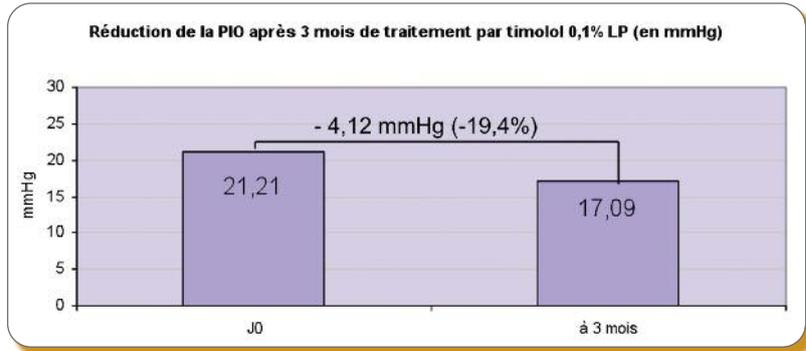


Figure 2

Traitement avant timolol 0,1% LP	Valeur de la PIO avant traitement par timolol 0,1% LP	PIO moyenne après 3 mois de traitement par timolol 0,1% LP	
Aucun traitement (n=162)	23,82 (11 - 33)	17,67 (8 - 26)	← - 6,15 mmHg ± 2,84 mmHg
Analogue de prostaglandine (monothérapie) (n=54)	19,83 (14 - 28)	16,50 (11 - 25)	← - 3,33 mmHg ± 2,75 mmHg
Bêtabloquant (monothérapie) (n=126)	18,55 (11 - 30)	16,36 (10 - 26)	← - 2,19 mmHg ± 2,67 mmHg

Figure 3

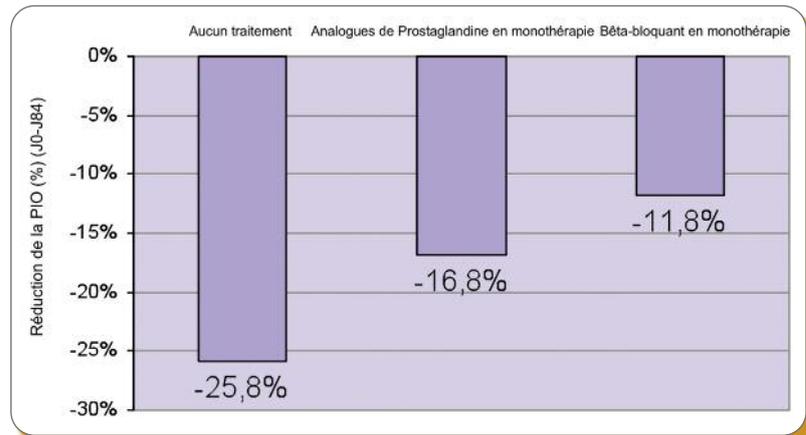


Figure 4

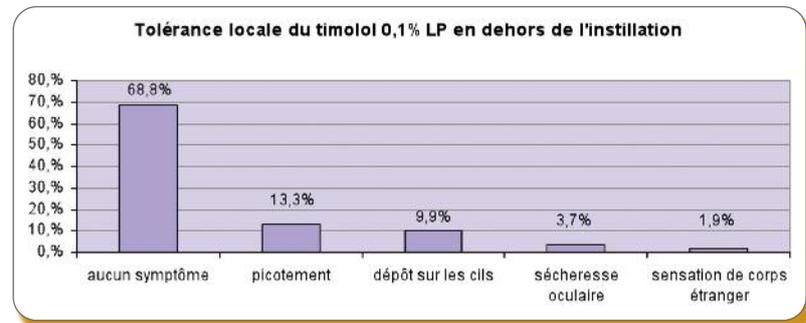


Figure 5

Conflits d'intérêts : aucun

L'œil de l'expert : commentaires du Professeur Jean-François Rouland (Lille), conseiller scientifique et coordonnateur de l'étude.

Commentaires rapportés par le Docteur Elisabeth Millara

Que pensez-vous de la population traitée par timolol 0,1% LP dans cette étude ?

JFR : Elle montre que les ophtalmologistes optimisent l'utilisation de ce traitement. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'**hypertonies oculaires modérées** (78% des patients avaient une PIO < 25 mmHg), et de **maladie débutante** (ancienneté moyenne 4 ans et médiane 2 ans). Il s'agit là d'une bonne indication pour un bêtabloquant en monothérapie, qui va permettre une bonne efficacité (84% de PIO < 20 mmHg dans cette étude sous timolol 0,1% LP). Ces patients ont en moyenne 65 ans, ce qui signifie que l'on doit prévoir 15 ou 20 ans de traitement du glaucome... **Il est souhaitable d'utiliser tout d'abord une monothérapie, sans conservateur** de façon à protéger la surface oculaire, et viser une PIO cible raisonnable pour préserver le champ visuel.

Je remarque aussi que dans 17% des cas **timolol 0,1% LP** a été associé à une autre classe thérapeutique, particulièrement des **analogues de prostaglandines** (10%) : cette **association est intéressante, car elle permet d'optimiser la pharmacocinétique de chaque molécule** : les analogues de prostaglandines sont plus efficaces avec une administration le soir, et le bêtabloquant le matin sous une forme retard.

Et sur la tolérance ?

JFR : Sans surprise, la **tolérance locale du timolol 0,1% LP** s'est montrée **très satisfaisante**. D'une façon générale, les bêtabloquants ont intrinsèquement peu d'effets indésirables locaux. Ce traitement est en outre sans conservateur, ce qui permet de préserver la surface oculaire, objectif capital dans une pathologie oculaire chronique et un traitement au long cours. Il faut rappeler que pour le moment, **les bêtabloquants constituent la seule classe thérapeutique sans conservateur dans le glaucome, ce qui fait une bonne raison de plus d'initier le traitement par une monothérapie bêtabloquante et d'en rester là aussi longtemps que cela suffit**. On remarque d'ailleurs que les patients de l'étude qui avaient précédemment reçu un collyre avec conservateur sont encore plus satisfaits que les autres : ils constatent la différence de confort oculaire ! Quant aux symptômes à l'instillation, ils sont la rançon de la forme gel : une seule fois par jour, mais quelques minutes d'inconfort visuel. Il faut l'expliquer aux patients lors de la prescription, pour qu'ils l'acceptent plus facilement.

Et l'observance ?

JFR : On retrouve dans cette étude les données classiques : moins bonne observance chez les jeunes patients et chez ceux dont le glaucome est le plus récent. Ils n'ont probablement pas encore bien intégré le risque que constitue une hypertonie oculaire pour leur vision, et supportent mal la contrainte d'un traitement quotidien... Il faut répéter et répéter encore, jusqu'à ce qu'ils aient intégré... Mais **plus de 90% d'observance** en moyenne avec le timolol 0,1% LP, est un bon score. La bonne tolérance y contribue certainement, de même que la **mono-instillation quotidienne**.