

# RéfleXions

Ophthalmologiques

132

février  
2010  
Tome 15

- Glaucome**  
L'intérêt de la micro-incision  
de cataracte (MICS)  
dans la chirurgie des glaucomes
- Cornée**  
Dépistage aberrométrique  
du Kératocône
- Surface oculaire**  
Conduite diagnostique  
et thérapeutique  
dans la sécheresse oculaire
- Rétine**  
Vitrectomie dans les œdèmes  
maculaires diabétiques :  
qu'avons nous appris en 15 ans ?

**4<sup>ème</sup> Congrès Ophtatlantic**  
25 et 26 Jun 2010 - La Baule

Dossier

## Neuropathies optiques héréditaires



Coordination scientifique :  
Dan Miléa

4  
Crédits  
FMC  
par an

Depuis la première identification par Wallace d'une mutation de l'ADN mitochondrial responsable de la neuropathie optique héréditaire de Leber, il y a à peine 22 ans, la génétique des neuropathies optiques héréditaires a fait des progrès remarquables, surtout ces dernières années. Une équipe française a décrit en 2000, en même temps qu'une équipe britannique, le gène OPA1, responsable de l'autre grande cause héréditaire de neuropathie optique, l'atrophie optique dominante. Le nombre de descriptions de nouvelles mutations responsables de cette dernière entité est en croissance continue.

## Neuropathies optiques héréditaires - de la clinique aux progrès génétiques

L'altération des fonctions mitochondriales joue un rôle essentiel dans la pathogenèse des neuropathies optiques, qu'elles soient de type Leber, ou autosomique dominant. Ces dernières années, nous avons appris que les neuropathies optiques héréditaires constituent un modèle général de pathologie mitochondriale, par les atteintes plurisystémiques qui peuvent

s'associer à ces pathologies du nerf optique. Il existe désormais des descriptions de « Leber plus », associant des atteintes neurologiques à l'atteinte du nerf optique. De manière similaire, le gène OPA1 est impliqué dans des formes cliniques très variées associant l'atrophie optique à d'autres déficits neurologiques ou à des atteintes plurisystémiques sévères. Cependant, les mécanismes moléculaires précis mis en jeu dans ces pathologies sont encore largement incompris.

D'un point de vue génétique, la compréhension du mécanisme de perturbation des mitochondries est essentielle, afin d'essayer d'identifier des nouvelles stratégies thérapeutiques pharmacologiques pour ces maladies mitochondriales. La description récente de modèles murins de l'AOD liée à OPA1 présentant une perte progressive des cellules ganglionnaires de la rétine devrait largement permettre le développement de cette recherche physiopathologique et thérapeutique.

Dans ce dossier de Réflexions Ophtalmologiques, nous avons tenté un dialogue interdisciplinaire (ophtalmologiste, généticien, neurologue) pour une mise en perspective des dernières nouveautés concernant les neuropathies optiques héréditaires. Nous remercions tous les auteurs pour la clarté de leur exposé et pour leur vocation de dialogue et transversalité si importantes dans la prise en charge des neuropathies optiques héréditaires, pour lesquelles tout reste encore à faire.

# Bulletin d'abonnement

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

RéfleXions Ophtalmologiques

Créditez votre FMC :  
**Abonnez-vous**

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

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

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

▶ Déductible de vos frais professionnels



<b>Médecin</b>	<input type="checkbox"/> 1 an : 50 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 80 €
<b>Institution</b>	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 120 €
<b>Interne/Étudiant</b> (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 30 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 55 €
<b>Etranger</b> (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 63 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 100 €

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Email : .....

**Règlement :**

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

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

Cryptogramme : | | | | |

Date d'expiration : | | | | |

Signature :

## 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. KOROBEJNIK	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

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

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 : 1<sup>er</sup> trim. 2010

## SOMMAIRE

5 Edito : Neuropathies optiques héréditaires -  
de la clinique aux progrès génétiques \_\_\_\_\_ Dan Miléa

### DOSSIER

## NEUROPATHIES OPTIQUES HÉRÉDITAIRES

- 9 Génétique des neuropathies  
optiques héréditaires \_\_\_\_\_ P. Amati-Bonneau, P. Reynier, D. Bonneau
- 13 Neuropathie Optique Héréditaire  
de Leber (NOHL) \_\_\_\_\_ J-F. Charlin, J.L. Guyomard, H. Masse
- 16 Atrophie optique autosomique dominante :  
faut-il la suspecter devant toute neuropathie  
optique inexpliquée ? \_\_\_\_\_ Dan Miléa, Christian Hamel
- 18 Atrophie optique dominante plus :  
une maladie mitochondriale à part entière ? \_\_\_\_\_ Catherine Vignal, Dan Miléa
- 20 Neuropathie optique héréditaire :  
faut-il demander un avis au neurologue ? \_\_\_\_\_ Christophe Verny
- 24 Electrophysiologie visuelle, examens fonctionnels  
et neuropathie optique génétique \_\_\_\_\_ Xavier Zanlonghi

## GLAUCOME

- 32 L'intérêt de la micro-incision de cataracte (MICS)  
dans la chirurgie des glaucomes \_\_\_\_\_ Alain Bron

## CORNÉE

- 38 Dépistage aberrométrique du Kératocône \_\_\_\_\_ David Touboul

## SURFACE OCULAIRE

- 43 Conduite diagnostique et thérapeutique  
dans la sécheresse oculaire \_\_\_\_\_ Marc Labetoulle

## RÉFRACTIVE

- 47 Implants multifocaux toriques :  
la Solution Torique \_\_\_\_\_ David Donate, Philippe Charvier

## RÉTINE

- 49 Vitrectomie dans les œdèmes maculaires diabétiques :  
qu'avons nous appris en 15 ans ? \_\_\_\_\_ Yannick Le Mer

## SYMPOSIUM

- 55 Données en antibiothérapie \_\_\_\_\_ C. Marsal et L. Ballonzoli

## ANALYSE D'ARTICLE

- 57 Supplémentation en acide folique, vitamines B6 et B12  
et incidence de la DMLA \_\_\_\_\_ Lionel Bretillon

## 59,60 AGENDA

11,62 RENCONTRES JRO / 61,62 RENCONTRES...

## 5 ABONNEMENT

éléments joints : N° Spécial

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

# Génétique des neuropathies optiques héréditaires

PATRIZIA AMATI-BONNEAU,  
PASCAL REYNIER, DOMINIQUE BONNEAU

Département de Biochimie et Génétique, INSERM U694, CHU Angers.

## résumé

L'atrophie optique dominante (AOD) et la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) sont les formes de neuropathies optiques héréditaires les plus fréquentes avec une prévalence estimée pour chacune d'elle à environ 1/50.000 individus. L'expression clinique de ces pathologies a de nombreuses similitudes et l'analyse moléculaire des gènes OPA1 et de l'ADN mitochondrial se révèle utile pour poser le diagnostic dans les formes atypiques. Nous avons récemment montré qu'à l'instar de la NOHL, l'AOD pouvait être associée à des déficits neurologiques plus étendus et que des mutations du gène OPA1 pouvaient être responsables de différents syndromes associés à la neuropathie optique. Récemment, le premier gène responsable d'une atrophie optique récessive a été identifié (OPA7). De manière surprenante, tous les gènes connus comme étant associés aux neuropathies optiques héréditaires (OPA1, OPA3, OPA7 et gènes du complexe I localisés sur l'ADN mitochondrial) codent pour des protéines mitochondriales. Cela souligne le statut métabolique particulier des cellules ganglionnaires de la rétine et le rôle clef joué par la carence énergétique dans la physiopathologie de ces affections. L'objectif de cette revue est de faire le point sur les aspects génétiques de ces pathologies.

## mots-clés

Neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL),  
Atrophie optique dominante (AOD),  
Atrophies optiques récessives,  
Mitochondrie

## Introduction

Les neuropathies optiques héréditaires sont des maladies hétérogènes sur le plan génétique avec différents modes de transmission et plusieurs loci identifiés (**Tableau 1**). La neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) et l'atrophie optique dominante de Kjer (AOD) sont les formes les plus fréquentes avec une prévalence estimée pour chacune d'elle à environ 1/50.000 individus.

Symbole	Transmission	MIM	Locus	Gène
OPA1	AD	165500	3q28-q29	OPA1
OPA2	RLX	311050	Xp11	Non identifié
OPA3	AR/AD	606580	19q13	OPA3
OPA4	AD	605293	18q12	Non identifié
OPA5	AD	610708	22q12.1-q13.1	Non identifié
OPA6	AR	258500	8q21-q22	Non identifié
OPA7	AR	612988	11q	TMEM126A

**Tableau 1 :** Loci d'atrophies optiques héréditaires.  
AD : autosomique dominante ;  
RLX : récessive liée à l'X ;  
AR : autosomique récessive.

## Neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL)

La neuropathie optique héréditaire de Leber se caractérise par une baisse brutale et bilatérale de l'acuité visuelle survenant typiquement chez un adulte jeune. L'atteinte est d'emblée sévère et rarement régressive. La maladie est due à une dégénérescence des cellules ganglionnaires de la rétine. En général l'atrophie optique est isolée mais on observe quelquefois des troubles de la conduction cardiaque associés<sup>(1)</sup>. Des formes plus complexes de la maladie ont aussi été décrites associant soit une atteinte encéphalique pouvant ressembler à un syndrome de Leigh ou à une sclérose en plaque (phénotype qualifié de "**Leber plus**")<sup>(2)</sup>.



### Génétique moléculaire

La NOHL est due à des mutations de l'ADN mitochondrial (ADNmt). Ce génome assure la transmission d'une information restreinte mais essentielle pour la constitution de la chaîne respiratoire mitochondriale. L'ADNmt est transmis uniquement par la mère. L'identification de l'origine mitochondriale de l'affection permet la réalisation d'un diagnostic moléculaire et contribue au conseil génétique. Dans 95% des cas de NOHL, une des trois mutations ponctuelles dites "primaires" de l'ADN mitochondrial est détectée (m.11778G>A, m.3460G>A, m.14484T>C). Ces

trois mutations primaires sont localisées dans des gènes qui codent différentes sous-unités du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. Dans la plupart des cas, les mutations primaires sont à l'état homoplasmique (100% des génomes mutés) mais 15% des patients présentent une mutation primaire dite hétéroplasmique (coexistence de molécules d'ADNmt normales et mutées). La présence de ces mutations est associée à un déficit de l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire.

D'une façon étonnante, seulement 50% des hommes et 10% des femmes porteurs d'une mutation primaire de l'ADNmt développent une neuropathie optique. Cette **pénétrance incomplète** et cette **prédominance masculine** de l'expression clinique suggèrent fortement que d'autres facteurs génétiques et/ou environnementaux (tabac, alcool, statut hormonal, fond génétique) sont en cause dans l'apparition de la maladie.

## Atrophie optique dominante (AOD)

L'AOD se caractérise cliniquement par une baisse progressive de l'acuité visuelle, une atrophie du nerf optique, un scotome centro-caecal et une dyschromatopsie dans l'axe bleu-jaune. L'AOD est souvent diagnostiquée dans l'enfance<sup>(3)</sup>, mais elle peut également débuter dès la première année de vie et être suspectée dans ce cas devant un nystagmus, ou encore se présenter tardivement à l'âge adulte. La transmission de l'AOD est autosomique dominante; les hommes et les femmes sont atteints de façon identique. **L'AOD a une pénétrance incomplète et une expressivité intra et inter-familiale très variable.**

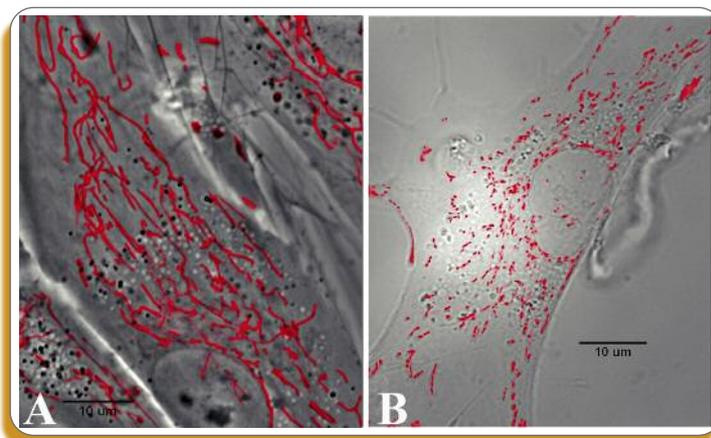
▶▶▶▶

### Génétique moléculaire

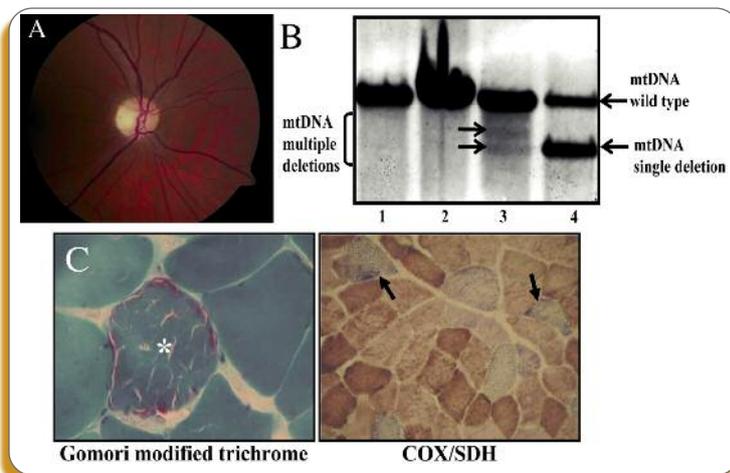
Le gène OPA1, localisé en 3q28-29, est le gène majeur responsable de l'affection<sup>(4,5)</sup>. Cependant, un deuxième gène, non encore identifié a été localisé en 18q12.2-12.3 démontrant l'hétérogénéité génétique de la maladie.

Le **gène OPA1** humain s'étend sur environ 90 kb et possède 31 exons dont 30 sont codants. Le cDNA a une taille de 5821 nucléotides (dont 2878 nucléotides codants). Il code pour une **dynamine/GTPase ubiquitaire** de 960 acides aminés, localisée dans la membrane interne de la mitochondrie et impliquée dans la plasticité du réseau mitochondrial (**Figure 1**). La protéine est constituée d'un domaine GTPase, d'un domaine dynamine très conservé, et d'une partie N-terminale nécessaire pour l'adressage à la mitochondrie. A ce jour, plus de 200 mutations ont été identifiées dans le gène OPA1; ce sont le plus souvent des mutations privées spécifiques de chaque famille<sup>(6)</sup>.

Un déficit énergétique est associé à la présence de ces



**Figure 1 :** Un marquage par une sonde fluorescente permet de visualiser le réseau mitochondrial de fibroblastes en culture. Le réseau mitochondrial est tubulaire et interconnecté dans une cellule contrôlée (A), le réseau se révèle fragmenté dans un fibroblaste de patient porteur de mutation R445H dans le gène OPA1 (B).



**Figure 2 :** Fond d'œil d'un patient atteint d'AOD plus (A); analyse de l'ADN mitochondrial dans les muscles des patients révélant la présence de délétions de l'ADNmt (B); analyse histopathologique du muscle montrant la présence de Ragged Red Fibers et de fibres cytochrome oxydase négatives (flèche) caractéristiques des pathologies mitochondriales (C).

mutations (déficit du complexe IV de la chaîne respiratoire). Le gène OPA1 est impliqué dans des formes cliniques très variées associant une atrophie optique à d'autres déficits neurologiques ou à des atteintes plurisystémiques sévères. En particulier, nous avons décrits les phénotypes suivants: atrophie optique et surdité<sup>(7)</sup>, atrophie optique et phénotype similaire à la sclérose en plaque<sup>(8)</sup> et syndrome "OPA1 plus" associant une atteinte plurisystémique à une instabilité de l'ADNmt<sup>(9,10)</sup>, (**Figure 2**).

## Atrophie optique dominante et cataracte (AODC)

Une approche de type "gène candidat" nous a permis d'identifier le **gène OPA3** comme responsable d'une forme familiale d'atrophie optique associée à une cataracte (**Atrophie Optique Dominante et Cataracte, AODC**) dans 2 familles non apparentées<sup>(11)</sup>. Les mutations du gène *OPA3* sont classiquement responsables du syndrome de Costeff qui associe une atrophie optique bilatérale à début précoce, une spasticité d'apparition plus tardive, des signes extra-pyramidaux et une atteinte des fonctions cognitives. Ce syndrome, transmis sur le mode autosomique récessif, est également appelé acidurie 3-méthylglutaconique de type III en raison d'une excrétion urinaire d'acide 3-méthylglutaconique. La fonction de la protéine *OPA3* n'est pas connue mais l'on sait qu'elle est localisée dans la membrane interne mitochondriale.

## Atrophies optiques récessives non syndromiques

En règle générale, les atrophies optiques récessives sont beaucoup plus précoces et beaucoup plus sévères que les formes dominantes. Récemment, l'équipe de Josseline

Kaplan<sup>(12)</sup> à identifié le premier gène responsable d'une atrophie optique récessive non syndromique. Ce **gène OPA7** est localisé sur le chromosome 11q et code une protéine appelée *TMEM126A*. La fonction de cette protéine de la membrane mitochondriale interne n'est pas connue.

## Conclusions

**Les atrophies optiques héréditaires** sont des pathologies **génétiqement très hétérogènes**. De manière surprenante, toutes ces atrophies optiques héréditaires impliquent des gènes codant des protéines de la membrane interne mitochondriale exprimées de manière ubiquitaire. **L'altération des fonctions mitochondriales** joue donc un rôle essentiel dans la pathogenèse des neuropathies optiques. Cependant, les mécanismes moléculaires précis mis en jeu dans ces pathologies sont encore incompris. Des modèles animaux portant des mutations d'*OPA1* et d'*OPA3* viennent juste d'être obtenus, mais aucun traitement satisfaisant n'est encore disponible. L'objectif est maintenant d'initier de nouvelles voies de recherche sur la physiopathologie de ces maladies afin de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Man PY, Turnbull DM, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet* 2002, 39:162-169.
2. Funalot B, Reynier P, Vighetto A, et coll. A Leigh-like mitochondrial encephalopathy complicating Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Annal Neurol* 2002, 52: 374-377.
3. Kjer P. Infantile optic atrophy with dominant mode of inheritance: a clinical and genetic study of 19 Danish families. *Acta Ophthalmol Scand* 1959, 37:1-146.
4. Alexander C, Votruba M, Pesch UE, et coll. *OPA1*, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. *Nat Genet* 2000, 26:211-215.
5. Delettre C, Lenaers G, Griffioen JM, et coll. Nuclear gene *OPA1*, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. *Nat Genet* 2000, 26:207-210.
6. M. Ferré, D. Bonneau, D. Milea, et coll. Molecular screening of 980 cases of suspected hereditary optic neuropathy with a report on 77 novel *OPA1* mutations. *Hum Mut* 2009.
7. Amati-Bonneau P, Guichet A, Olichon A, et coll. *OPA1* R445H mutation in optic atrophy associated with sensorineural deafness. *Ann Neurol* 2005, 58:958-963.
8. C. Vervy, D. Loiseau, C. Scherer, et coll. Multiple sclerosis-like disorder in *OPA1*-related autosomal dominant optic atrophy. *Neurology*, 2008.
9. P. Amati-Bonneau, ML.Valentino, P. Reynier et coll. *OPA1* mutations induce mitochondrial DNA instability and optic atrophy "plus" phenotypes. *Brain* 2008, 131:338-351.
10. G. Hudson, P. Amati-Bonneau, El Blakely et coll. Mutations of *OPA1* causes dominant optic atrophy with external ophthalmoplegia, ataxia, deafness and multiple mitochondrial DNA deletions: a novel disorder of mtDNA maintenance. *Brain* 2008, 131:329-37.
11. P.Reynier, P. Amati-Bonneau, C. Vervy, et coll. *OPA3* Gene Mutation is Responsible for Autosomal Dominant Optic Atrophy and Cataract. *J Med Genet*, 2004 41:e110.
12. Hanein S, Perrault I, Roche O, et coll. *TMEM126A*, encoding a mitochondrial protein, is mutated in autosomal-recessive nonsyndromic optic atrophy. *Am J Hum Genet*. 2009 84(4):493-8.

## JRO / CHIRURGIE EN DIRECT

ZEISS

### Le Z club en partenariat avec le congrès des JRO innove avec une grande première européenne

Cette année, **Carl Zeiss Meditec**, un des partenaires majeurs de la chirurgie en direct, retransmettra en direct **via le site du Z Club** la totalité des 20 actes en live, **en France et dans un grand nombre de pays d'Europe de l'Ouest et Centrale ainsi que vers les pays du Maghreb**.

Suivez 4 heures 30 de chirurgie en direct ! Posez des questions aux modérateurs via le chat en ligne

Les **frais d'inscription** de 80 euros couvrent les frais techniques liés à cette retransmission.

Site du Zclub pour voir la bande annonce:

<http://oph.zclub.fr/> <<http://oph.zclub.fr/>>

Pour vous inscrire à la chirurgie en direct et recevoir votre login et mot de passe :

<http://www.websurgerytraining.com/110310/> <<http://www.websurgerytraining.com/110310/>>

# Neuropathie Optique Héréditaire de Leber (NOHL)

JEAN-FRANÇOIS CHARLIN,  
JEAN-LAURENT GUYOMARD, HÉLÈNE MASSE

Service d'ophtalmologie, CHU RENNES, hôpital Pontchaillou, Rennes

## résumé

La découverte d'une baisse d'acuité visuelle importante unilatérale voire bilatérale chez le sujet jeune doit conduire en première intention à une enquête étiologique de neuro-imagerie (IRM). Elle éliminera une pathologie tumorale, vasculaire ou infectieuse des voies optiques ou du cerveau même en présence d'antécédents familiaux d'atrophie optique (menace du pronostic vital). De même une éventuelle recherche d'anomalie biologique orientée par la clinique restera non contributive. Devant des résultats négatifs il faut dès lors soupçonner une neuropathie optique héréditaire et l'interrogatoire est essentiel permettant également le consentement pour l'étude en biologie moléculaire. La neuropathie optique héréditaire de Leber répond à une transmission génétique très particulière par mutation de l'ADN mitochondrial de transmission exclusivement maternelle.

## mots-clés

Neuropathie optique héréditaire primitive isolée,  
Atrophie optique,  
Biologie moléculaire,  
Mutation de l'ADN mitochondrial,  
Conseil génétique

## Introduction

Classée sous la référence OMIM 535000 des maladies rares, la NOHL a comme synonymes: maladie de Leber, atrophie optique de Leber, neuropathie optique héréditaire de Leber. Elle ne doit pas être confondue avec l'amaurose congénitale de Leber, la neurorétinite stellaire idiopathique de Leber, les anévrysmes miliars de Leber.

Décrite pour la première fois par Von Graeffe en 1858, puis par Leber en 1871, il s'agit d'une « **amaurose héréditaire atteignant brutalement les sujets jeunes, surtout les hommes, plus rarement les femmes** ».

Le mode de transmission fut élucidé en 1988 par Wallace et collaborateurs. : mutation de l'ADN mitochondrial « 11778 ». L'atteinte préférentielle des hommes est non encore élucidée.

Cette affection présente un énorme intérêt scientifique ; elle a permis d'améliorer la compréhension des affections mitochondriales. Actuellement de nombreuses mutations sont en cause. Sa fréquence est difficile à établir avec précision de par l'existence de formes tardives.

En Europe du Nord elle est estimée à 1/55.000 ; en Asie (Japon) : 1/43.000. Elle représente 2% des patients de moins de 65 ans, légalement reconnus comme aveugles. Si classiquement on parle d'une maladie familiale, pourtant 41 à 57 % des patients n'ont pas d'antécédents familiaux connus.

**Sex ratio** : hommes/femmes : en Europe, Amérique du nord, Australie : 5/1. Au Japon : 70% mais le pourcentage d'hommes augmente actuellement. Il existe des facteurs environnementaux dans l'expression du phénotype du Leber qui doivent être pris en compte. Par ailleurs le **sex ratio** varie également en fonction de la mutation impliquée.



Figure 1 : Neuropathe optique héréditaire de Leber : papille optique avec télangiectasies chez un porteur sain

**Age de début :** aux alentours de la deuxième à la troisième décennie ( entre 23 et 26 ans ).

50% des patients ont entre 18 et 32 ans. En fait les signes cliniques peuvent apparaître à tout âge à partir de 4 ans et jusqu'à près de 90 ans.

**La confirmation du diagnostic se fait par la biologie moléculaire.**

Il ne faut pas hésiter à rechercher une mutation mitochondriale dans des cas atypiques d'atrophie optique. La NOHL est de 2 à 15 ans plus précoce chez l'homme que chez la femme.

▶▶▶▶

#### Mode de transmission

**De cause inconnue, sa transmission est mitochondriale. L'hérédité de l'ADNmt étant maternelle, la descendance d'un homme atteint est toujours indemne. Cependant l'atteinte préférentielle des garçons reste une énigme, car les deux sexes devraient être également touchés de manière égale.**

La question d'un éventuel facteur lié à l'X est posée. Intervient également la notion de « fond génétique » ( prédisposition génétique à exprimer telle ou telle affection ) qui expliquerait la pénétrance incomplète du LEBER.

**La physiopathogénie** est actuellement non élucidée et l'histologie montre une dégénérescence axonale avec involution de la myéline de la voie optique antérieure. Le désordre serait plus intraoculaire que rétrobulbaire.

▶▶▶▶

#### Aspects cliniques

Il existe un large spectre des manifestations des maladies mitochondriales.

**Habituellement il s'agit d'un homme jeune de 20 à 30 ans dont la baisse d'acuité visuelle est centrale, brutale, bilatérale, simultanée ou différée, sans douleur, sans autre symptôme.**

La notion familiale de cas de cécité survenus chez des hommes jeunes est souvent présente. En fait actuellement une hétérogénéité clinique est maintenant reconnue et les progrès ont bénéficié de la biologie moléculaire. Parfois une baisse transitoire de l'acuité visuelle avec phénomène de UHTHOFF précède l'aspect typique.

La perte de l'acuité visuelle est brutale et profonde et rapidement progressive sur 8 à 16 semaines. L'acuité lors du diagnostic est inférieure à 1/10. En fait l'atteinte peut commencer par un œil et passer même inaperçue. Le délai moyen de bilatéralisation est d'environ deux mois.

Certaines formes sont unilatérales: dans ce cas le diagnostic est confirmé par la biologie moléculaire.

L'affection peut débuter dans certaines formes chez des enfants de 6 à 7 ans: le pronostic de ces formes très jeunes serait

meilleur que dans les formes de l'adolescent et de l'adulte jeune.

▶▶▶▶

#### L'examen du fond d'œil au stade aigu de la maladie

On constate une microangiopathie télangiectasique péripapillaire ( que l'on rencontre habituellement également chez les porteurs sains ), un œdème de la couche des fibres optiques péripapillaires, un gonflement de la papille simulant un œdème papillaire.

Ces anomalies du fond d'œil sont présentes chez 60% des patients et leur absence ne doit pas faire exclure le diagnostic. Elles ont été retrouvées chez des membres de la famille asymptomatiques de la lignée maternelle du malade : le risque pour que ces personnes développent ultérieurement la maladie serait grand.

Lorsqu'un cas sporadique est soupçonné il est nécessaire d'examiner les membres de la lignée maternelle, même asymptomatiques, à la recherche d'une micro-angiopathie papillaire.

▶▶▶▶

#### Aspect du champ visuel

Le relevé du champ visuel montre un large scotome caeco-central absolu sur les 25 degrés centraux.

▶▶▶▶

#### Angiographie fluorescéinique

L'absence de fuite vasculaire rétinienne permet de confirmer le pseudo-œdème papillaire ; il existe une dilatation maximale des artéoles et des télangiectasies de même qu'un remplissage diminué des capillaires papillo-maculaires. En dehors de cette recherche elle n'a que peu d'intérêt.

**Anomalie de la vision des couleurs** sous la forme d'une dyschromatopsie acquise d'axe rouge-vert.

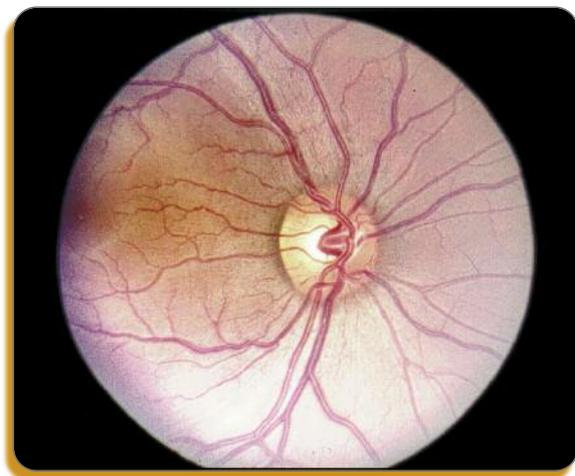


Figure 2 : Aspect du fond d'œil : papille d'un patient NOHL+

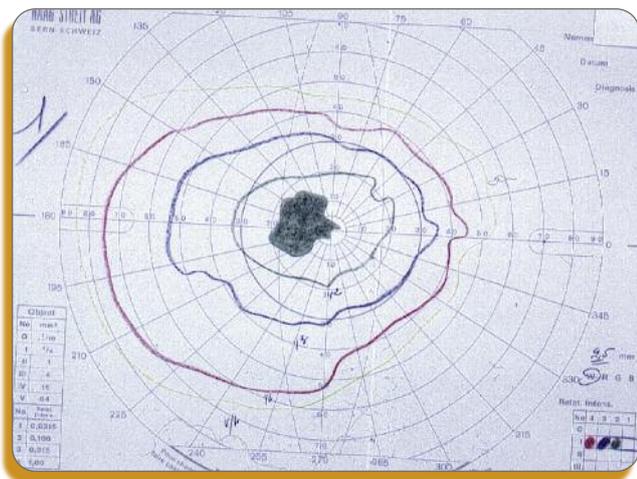


Figure 3 : Aspect du CHAMP VISUEL dans la Maladie de Leber : scotome caeco-central (OG)

**En électrophysiologie** l'électrorétinogramme est normal mais les potentiels évoqués visuels sont altérés avec un allongement des temps de culmination et une diminution d'amplitude.



### Evolution

A un stade plus tardif une pâleur papillaire, totale ou partielle, plutôt temporaire avec raréfaction des vaisseaux péri-papillaires confirme l'atrophie irréversible. L'affection se stabilise. Le trouble du champ visuel central (scotome) persiste. Parfois une récupération visuelle est possible. Celle-ci paraît en fait corrélée au type de mutation (14484: récupération visuelle : 40 à 50% des cas (fréquence de la mutation: 20%); 3460: amélioration de l'acuité visuelle dans 20% des cas; 11778: 50 à 60% des NOHL en Europe: récupération visuelle observée dans 2% des cas).

**Le retentissement psychologique est majeur et le soutien familial est absolument nécessaire, surtout au début.**

A un stade plus tardif les patients restent en général autonomes conservant leur champ visuel périphérique. Cette notion de conservation du champ visuel périphérique est essentielle. Elle permet de proposer par la rééducation basse vision le développement d'une fixation excentrique.

Des associations sont possibles : anomalies des muscles striés (myopathies mitochondriales), troubles de la conduction

cardiaque, anomalies neurologiques. Des cas de sclérose en plaques ont été décrits (M 11778 isolée ou associée à la mutation 15257) : bien que rares, elles font évoquer un rôle possible de la mitochondrie dans la réponse immunitaire. Une IRM du nerf optique, notamment la micro-IRM est capable de retrouver au stade d'atrophie optique l'existence particulière d'un hypersignal en T2.



### Traitement médical

Il est représenté d'une part : par des mesures hygiéno-diététiques (évitement tabac-alcool, conseil d'une vitaminothérapie B12 notamment), proscription des aliments riches en cyanates (amandes amères, manioc, certains choux), proscription de certains médicaments (zidovudine, éthambutol), d'autre part par des médicaments stimulant la chaîne respiratoire mitochondriale (quinones à chaîne longue : idebenone DCI). Une corticothérapie est inefficace.



### Le conseil génétique

Une consultation génétique est indispensable pour obtenir un diagnostic correct. Elle doit être soignée (établissement de l'arbre généalogique, recensement des sujets atteints et indemnes; estimation du risque). Une participation de la famille est souhaitable mais l'enquête et la biologie moléculaire doivent s'arrêter devant un enfant asymptomatique, car il n'y a, de plus, pas de bénéfice direct. En revanche le conseil génétique permettra de rassurer un homme sur sa descendance qui sera indemne et d'exprimer un risque relatif pour sa fratrie.

## Conclusion

En l'absence de statistique significative, on peut évoquer à propos de la Maladie de Leber « une affection d'allure isolée » dont la transmission génétique tout à fait particulière découverte récemment et le phénotype complexe laissent à penser que de nombreux cas ne seraient pas recensés. ■

Conflits d'intérêts : aucun signalé

## RÉFÉRENCES

1. Tiengou M. *Neuropathies optiques héréditaires primitives et isolées de l'enfant et de l'adolescent*. Thèse médecine, Rennes, 1999.
2. Rizzo JF 3rd, Andreoli CM, Rabinov JD. Use of magnetic resonance imaging to differentiate optic neuritis and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*. 2002 Sep;109(9):1679-84.
3. Sadun AA, Carelli V, Bose S et coll.. First application of extremely high-resolution magnetic resonance imaging to study microscopic features of normal and LHON human optic nerve. *Ophthalmology*. 2002 Jun;109(6):1085-91.
4. Ferré M, Bonneau D, Milea D et coll. Molecular screening of 980 cases of suspected hereditary optic neuropathy with a report on 77 novel OPA1 mutations. *Hum Mutat*. 2009 Jul;30(7):E692-705.
5. Charlin JF, Boret T, Reynier P et coll. Neuropathie Optique Héréditaire de Leber (NOHL) : aspects cliniques fonctionnels, ophtalmoscopiques et en OCT de 7 porteurs sains de différentes familles atteintes. *JFO*, avr 2009, HS n°1, vol 32, 15180, 598.
6. O'Neill EC, Mackey DA, Connell PP et coll.. The optic nerve head in hereditary optic neuropathies. *Nat. Rev. Neurol*. 5, 277-287 (2009)

# Atrophie optique autosomique dominante : faut-il la suspecter devant toute neuropathie optique inexpliquée ?

DAN MILÉA <sup>(1)</sup>, CHRISTIAN HAMEL <sup>(2)</sup>

1 : Ophtalmologie, CHU Angers;

2 : Centre de référence affections sensorielles génétiques et INSERM U583, Montpellier

## résumé

L'atrophie optique autosomique dominante (AOAD), ou maladie de Kjer, est une neuropathie optique héréditaire méconnue, bien qu'elle soit aussi fréquente que la neuropathie optique héréditaire de Leber. L'AOAD est habituellement diagnostiquée dans l'enfance, des formes congénitales et tardives (après 60 ans) étant beaucoup plus rares. L'AOAD a une pénétrance incomplète et une expressivité intra et inter-familiale variable.

De nouvelles données suggèrent que l'AOAD pourrait être plus fréquente que ce que l'on pensait classiquement. Ainsi, devant toute baisse visuelle bilatérale inexpliquée, il faut rechercher des arguments cliniques en faveur de cette pathologie et s'appuyer sur une recherche de mutations du gène OPA1, même en l'absence d'antécédents familiaux informatifs.

## mots-clés

Atrophie optique autosomique dominante (AOAD),  
Neuropathies optiques héréditaires

L'atrophie optique dominante (AOAD; OMIM 165500), ou maladie de Kjer, est une neuropathie optique héréditaire méconnue, bien qu'elle soit aussi fréquente que la neuropathie optique héréditaire de Leber. Elle est due dans la plupart des cas à des mutations du gène *OPA1* qui code une dynamine/GTPase impliquée dans la dynamique du réseau mitochondrial.

Classiquement, l'AOAD est découverte pendant l'enfance, à l'âge de la scolarisation. Un deuxième pic d'âge de découverte se situe (surtout dans les zones rurales), au moment de l'apparition de la presbytie. Une baisse progressive de la vision peut survenir plus tard dans la vie, mais les formes d'installation tardive sont exceptionnelles. Ces données démographiques ne reflètent pas une fréquence accrue d'expression de la maladie à ces âges ; elles sont simplement en rapport avec une découverte plus facile à ces moments particuliers de la vie, lorsque des examens « systématiques » sont plus fréquemment réalisés. Les mécanismes de compensation du handicap visuel entraînés par cette maladie sont remarquables au point que les patients sont rarement sévèrement pénalisés par leur vision dans leur vie quotidienne. Ailleurs, le diagnostic est évoqué naturellement par la famille, lorsque des cas familiaux sont bien connus. La transmission autosomique dominante de la maladie détermine le risque de transmission : l'individu porteur de la mutation, atteint ou asymptomatique, a un risque de transmettre la maladie à sa descendance de 50%. Ce risque ne dépend pas du sexe.

La pénétrance de la maladie est incomplète et son expression très variable, à la fois entre les familles et les membres d'une même famille. La baisse visuelle est très variable, allant d'une atteinte infraclinique à la cécité légale, dues à un scotome central ou paracentral, s'associant à une dyschromatopsie, qui est plus fréquente dans l'axe bleu-jaune, du moins au début de la maladie. Cliniquement, la neuropathie optique entraîne une atrophie optique, irréversible, typiquement bilatérale et symétrique. Quelques rares études histopathologiques et des études récentes à l'aide de la tomographie par cohérence optique ont montré que l'atrophie optique est secondaire à une perte des cellules ganglionnaires et une mort axonale, alors que les couches rétinienne profondes, et notamment des photorécepteurs, sont intactes.

La pâleur papillaire temporale, rarement complète, est parfois associée à l'exca-  
vation de la papille, ce qui peut poser parfois le problème du diagnostic différentiel

avec un glaucome à pression normale. Plusieurs études ont recherché des associations génétiques entre le glaucome à pression normale et le gène *OPA1* sans que l'association entre les deux ait pu être prouvée.

Une discussion très intéressante est celle du choix de rechercher une AOAD lorsqu'un patient est exploré pour une neuropathie optique inexpliquée, et que les causes classiques de neuropathie optique bilatérale (compression, neuropathie optique de Leber, névrite optique, glaucome, etc) ont déjà été éliminées. Les résultats d'une très large étude récente, sur 980 patients atteints de neuropathie optique supposée génétique, chez lesquels une telle recherche a été effectuée, sont surprenants. Presque la moitié (40%) de ces patients était atteinte de mutations compatibles avec une neuropathie optique héréditaire, et parmi ceux-ci, la majorité (67 %) avait une mutation du gène *OPA1*, responsable de l'AOAD. De manière inattendue, un diagnostic d'AOAD était retrouvé chez 40 % des patients ayant une neuropathie optique en apparence sporadique.

**En conclusion, il est logique de rechercher une neuropathie optique autosomique dominante devant toute neuropathie optique bilatérale inexpliquée, même en cas d'absence de cas familiaux, en s'aidant d'arguments cliniques (survenue insidieuse de la baisse d'acuité visuelle, tritanopsie) et de la génétique moléculaire (mutations *OPA1*), les cas en apparence sporadiques de cette pathologie n'étant pas exceptionnels. ■**

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Kjer P. (1959) *Infantile optic atrophy with dominant mode of inheritance: a clinical and genetic study of 19 Danish families.* Acta Ophthalmol Scand 37:1-146
2. Alexander C, Votruba M, Pesch UE, Thiselton DL, Mayer S, Moore A, Rodriguez M, Kellner U, Leo-Kottler B, Auburger G, Bhattacharya SS, Wissinger B. (2000) *OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28.* Nat Genet 26:211-215.
3. Delettre C, Lenaers G, Griffoin JM, Gigarel N, Lorenzo C, Belenguer P, Pelloquin L, Grosgeorge J, Turc-Carel C, Perret E, Astarie-Dequeker C, Lasquellec L, Arnaud B, Ducommun B, Kaplan J, Hamel CP. (2000) *Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy.* Nat Genet 26:207-210.
4. Ferré M, Bonneau D, Miléa D, Chevrollier A, Véry C, Dollfus H, Ayuso C, Defoort S, Vignal C, Zanlonghi X, Charlin JF, Kaplan J, Odent S, Hamel CP, Procaccio V, Reynier P, Amati-Bonneau P. *Molecular screening of 980 cases of suspected hereditary optic neuropathy with a report on 77 novel OPA1 mutations.* Hum Mutat. 2009 Jul;30(7):E692-705.

# Atrophie optique dominante plus : une maladie mitochondriale à part entière ?

CATHERINE VIGNAL <sup>(1)</sup>, DAN MILÉA <sup>(2)</sup>

1 : Unité de Neuro-Ophthalmologie, Service du Pr G. Caputo,  
Fondation Ophthalmologique Rothschild, Paris

2 : Ophthalmologie, CHU Angers

## résumé

L'expression clinique de l'atrophie optique dominante est classiquement isolée, par la seule atteinte des deux nerfs optiques. Plus rarement, d'autres atteintes peuvent s'y associer, comme par exemple une cataracte précoce, une atteinte musculaire, de l'audition ou encore au niveau cérébral. Les atteintes extra-ophthalmologiques de l'atrophie optique dominante peuvent être très handicapantes ou alors, au contraire, d'expression infraclinique, ce qui justifie la nécessité de leur recherche attentive.

## mots-clés

Atrophie optique dominante,  
Cataracte,  
Atrophie optique et surdité

L'atrophie optique dominante, encore appelée neuropathie optique de Kjer ou neuropathie optique autosomique dominante se caractérise par une atteinte bilatérale et symétrique des deux nerfs optiques, et qui est le plus souvent découverte dans les deux premières décennies de la vie.

L'atteinte demeure dans la plus grande majorité des cas purement ophthalmologique, alors que le gène qui en est le plus souvent mis en cause, *OPA1* (Optic Atrophy 1), localisé sur le bras long du chromosome 3 (3q28-29), est également exprimé au niveau du cerveau ou encore au niveau de l'oreille interne.

Depuis peu d'années, grâce aux progrès de la génétique moléculaire, il est admis que des neuropathies optiques héréditaires caractérisées génétiquement, peuvent s'associer à d'autres manifestations phénotypiques : cataracte, surdité neuro-sensorielle, atteinte neurologique évoquant une sclérose en plaques, voire une atteinte plurisystémique.

Le gène *OPA3* a été récemment identifié comme responsable d'une forme familiale d'atrophie optique associée systématiquement à une **cataracte**. Les mutations du gène *OPA3* sont classiquement associées au syndrome de Costeff, qui associe une atrophie optique bilatérale à début précoce, une spasticité d'apparition plus tardive, des signes extra-pyramidaux et une atteinte des fonctions cognitives.

Une atrophie optique dominante peut s'associer à une **surdité neurosensorielle**, cette association étant spécifiquement due à la mutation R445H dans le domaine GTPase de la protéine *OPA1*. De la même manière que l'atrophie optique, la surdité débute dans l'enfance, s'aggrave progressivement et peut donner des atteintes sévères. Cette surdité est de type rétro-cochléaire, les potentiels évoqués auditifs étant très altérés, voire non enregistrables, traduisant une atteinte du nerf auditif. L'atteinte auditive peut précéder l'atteinte du nerf optique, qui peut survenir bien plus tardivement.

Des atteintes cérébrales similaires à une **sclérose en plaques** ont déjà été décrites en association avec une atrophie optique dominante, génétiquement caractérisée. Pour cette raison, il est licite de rechercher une neuropathie optique héréditaire, lors d'une atteinte visuelle bilatérale, profonde, irréversible dans un tableau qui ressemble à une SEP. Bien que les atteintes héréditaires de type Leber

soient plus fréquentes dans ce cadre, une atrophie optique dominante peut avoir des manifestations cérébrales ressemblant ou s'associant à une sclérose en plaques.

**Des atteintes multisystémiques** peuvent associer l'atrophie optique à d'autres atteintes neurologiques et/ou musculaires (surdité neurosensorielle, ataxie, polyneuropathie axonale, ophtalmoplégie chronique progressive externe et myopathie). Ces formes, qualifiées de "AOD plus" sont associées à des mutations faux-sens dans le domaine GTPase de la protéine *OPA1*. Le mécanisme par lequel *OPA1* intervient dans la maintenance de l'ADN mitochondrial est inconnu mais l'on peut spéculer que la désorganisation des crêtes et la fragmentation du réseau mitochondrial pourrait perturber les nucléoïdes, particules nucléoprotéiques au sein desquelles l'ADN mitochondrial est répliqué.

## Conclusion

Les mutations de l'*OPA1* conduisent à un large spectre d'expressions cliniques pathologiques, allant des neuropathies optiques isolées et modérées jusqu'à des atteintes sévères et multisystémiques. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. P Reynier, P Amati-Bonneau, C Verny, A Olichon, G Simard, A Guichet, C Bonnemains, F Malecaze, M C Malinge, J B Pelletier, P Calvas, H Dollfus, Pascale Belenguer, Y Malthiery, G Lenaers, D Bonneau. *OPA3 gene mutations responsible for autosomal dominant optic atrophy and cataract. Journal of Medical Genetics*, 2004, 41, E110.
2. Amati-Bonneau P, Odent S, Derrien C, Pasquier L, Malthiery Y, Reynier P, Bonneau D. (2003) *The association of autosomal dominant optic atrophy and moderate deafness may be due to the R445H mutation in the OPA1 gene. Am J Ophthalmol* 136:1170-1171.
3. C. Verny, D. Loiseau, C. Scherer, P. Lejeune, A. Chevrollier, N. Gueguen, V. Guillet, M. Ferré, F Dubas, P. Reynier, P. Amati-Bonneau, and D. Bonneau. *Multiple sclerosis-like disorder in OPA1-related autosomal dominant optic atrophy. Neurology*, 2008.
4. G. Hudson, P. Amati-Bonneau, EL Blakely, JD Stewart, L. He, AM Schaefer, PG Griffiths, K Ahlqvist, A. Suomalainen, P. Reynier, R. McFarland, DM Turnbull, PF Chinnery, RW Taylor. *Mutations of OPA1 causes dominant optic atrophy with external ophthalmoplegia, ataxia, deafness and multiple mitochondrial DNA deletions: a novel disorder of mtDNA maintenance. Brain*, 131:329-37, 2008.

# Neuropathie optique héréditaire : faut-il demander un avis au neurologue ?

CHRISTOPHE VERNY

Centre national de référence des maladies neurogénétiques d'Angers.  
CHU-Département de neurologie, Angers

## résumé

Les neuropathies optiques héréditaires forment un groupe très hétérogène de maladies, la plupart du temps mitochondriales, qui atteignent parfois d'autres sites du système nerveux central que les cellules ganglionnaires de la rétine et le nerf optique. Souvent les manifestations neurologiques sont sévères et le recours au neurologue ou au neuropédiatre va de soi; parfois ces manifestations sont plus discrètes voire infra-cliniques justifiant, selon nous un avis neurologique systématique. C'est le cas notamment dans les atrophies optiques autosomiques dominantes par mutation du gène OPA1 ou dans la neuropathie optique héréditaire de Leber.

## mots-clés

Neuropathie optique héréditaire;  
Leber;  
OPA1;  
Mitochondrie

## Introduction

Les neuropathies optiques héréditaires forment un groupe très hétérogène de maladies pouvant se transmettre selon un mode autosomique dominant, autosomique récessif, lié à l'X ou selon une hérédité maternelle. Elles sont responsables d'une dégénérescence des cellules ganglionnaires de la rétine et du nerf optique conduisant à une baisse d'acuité visuelle plus ou moins sévère.

Une interrogation de la banque de donnée OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) sur l'entrée "optic neuropathy" permet d'identifier plus de cent maladies ou syndromes d'origine génétique pouvant provoquer une neuropathie optique. La plupart de ces entités comportent des atteintes sévères sur le plan neurologique. Les signes les plus souvent retrouvés étant un syndrome cérébelleux, une dystonie, une spasticité, une neuropathie périphérique, un retard mental ou une surdité. Dans ces situations, l'implication du neurologue ou du neuropédiatre va de soi, précédant généralement l'avis ophtalmologique. La question de la place du neurologue se pose dans les cas où la neuropathie optique est au premier plan et peut paraître isolée.

## L'Atrophie optique autosomique dominante (syndrome de Kjer)

La forme la plus fréquente d'atrophie optique héréditaire est de transmission autosomique dominante et correspond au syndrome de Kjer. La prévalence est estimée entre 1/12 000 et 1/ 50 000. Le principal gène en cause (environ 2/3 des neuropathies optiques héréditaires) est *OPA1*, gène nucléaire localisé sur le chromosome 3 et codant pour une protéine mitochondriale. Les mutations de ce gène sont responsables d'une baisse d'acuité visuelle débutant souvent entre l'âge de 5 et 10 ans et évoluant de manière insidieuse. Il existe une forte variabilité phénotypique inter et intra familiale; la pénétrance n'est pas tout à fait complète estimée à 90% <sup>(1)</sup>. Habituellement l'atteinte ophtalmologique est isolée mais plusieurs formes syndromiques ont été décrites ajoutant à l'atteinte visuelle soit



Figure 1 : IRM médullaire d'un patient porteur d'une mutation OPA1. Hypersignaux sur les séquences pondérées T2

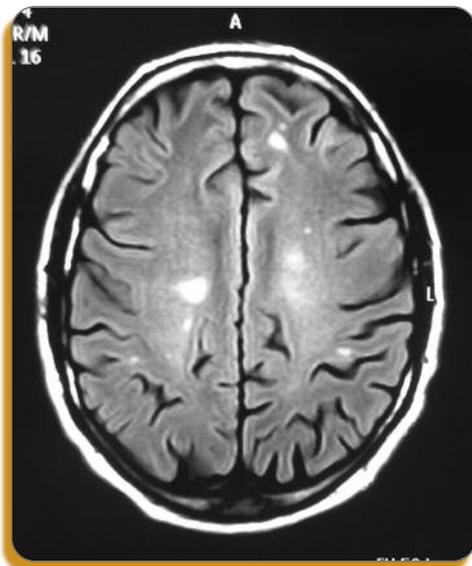


Figure 2 : IRM cérébrale d'un patient porteur d'une mutation NOHL. Hypersignaux sur les séquences pondérées en FLAIR

une surdité, soit une myopathie, soit un tableau d'atteinte neurologique centrale ayant fait évoquer une sclérose en plaques. La **figure 1** montre des hypersignaux T2 sur l'IRM médullaire d'un patient atteint d'une neuropathie optique bilatérale sévère associée à des paresthésies et un syndrome pyramidal. Une mutation du gène *OPA1* a été identifiée sur l'ADN de ce patient<sup>(2)</sup>.

Un autre gène est en cause dans ces formes autosomiques dominantes: *OPA3* responsable d'un tableau clinique de neuropathie optique associée à une cataracte et parfois à un syndrome extra-pyramidal<sup>(3)</sup>. Aucun gène n'a été identifié pour les autres formes autosomiques dominantes décrites: *OPA4* et *OPA5* qui restent exceptionnelles.

## La Neuropathie Optique Héréditaire de Leber

La Neuropathie Optique Héréditaire de Leber (NOHL) responsable d'environ 1/3 des neuropathies optiques héréditaires est provoquée par des mutations de l'ADN mitochondrial ce qui explique la transmission maternelle. La NOHL se manifeste par une baisse brutale ou rapidement progressive de l'acuité visuelle débutant en général d'un côté mais se bilatéralisant rapidement et touchant préférentiellement les hommes entre 18 et 35 ans. La pénétrance est incomplète et l'expressivité variable. Plusieurs associations à des atteintes neurologiques ont été rapportées mais la plus classique est l'atteinte de la substance blanche ayant pu faire évoquer, voire poser le diagnostic de sclérose en plaques<sup>(4)</sup>. La **figure 2** montre des hyper signaux FLAIR sur l'IRM cérébrale d'un patient atteint d'une NOHL provoquée par une mutation primaire homoplasmique T14484C et dont la neuropathie optique était associée à des paresthésies des extrémités.

## Autres neuropathies héréditaires

Les formes de transmission liée à l'X (*OPA2*) et autosomique récessive (*OPA6*, *OPA7*) restent extrêmement rares mais il faut noter que des hypersignaux FLAIR sont rapportés sur l'IRM cérébrale d'un des patients de la famille princeps<sup>(6)</sup>.

## Maladies neurologiques avec atrophie optique

Une autre situation doit être évoquée, celle d'une pathologie neurologique connue pour pouvoir donner une neuropathie

optique et dont les symptômes extra ophtalmologiques seraient discrets voire absents, conduisant à méconnaître le diagnostic principal. Dans notre expérience, cette situation se rencontre le plus souvent dans un contexte de neuropathie périphérique héréditaire dont l'association avec une neuropathie optique est bien connue notamment pour les mutations du gène MFN2 (CMT2A) <sup>(6)</sup>. Il faut observer que nous sommes, là encore, en présence d'un gène certes nucléaire mais codant pour une protéine mitochondriale.

La très grande variabilité phénotypique des maladies neurogénétiques, particulièrement des neuropathies héréditaires, des cytopathies mitochondriales, des paraparésies spastiques et ataxies spinocérébelleuses, nous conduit à penser que les formes neurologiquement pauci-symptomatiques sont probablement sous-diagnostiquées. Il est donc légitime devant un tableau de neuropathie optique apparemment isolée de rechercher systématiquement un syndrome cérébelleux ou pyramidal associé ainsi que des signes de neuropathie périphérique ou auditive.

## Conclusion

Nous pouvons donc conclure que les neuropathies optiques héréditaires sont des maladies la plupart du temps mitochondriales qui atteignent parfois d'autres sites du système nerveux central que les cellules ganglionnaires de la rétine et le nerf optique. Souvent les manifestations neurologiques sont sévères et le recours au neurologue ou au neuropédiatre est évident; parfois ces manifestations sont plus discrètes voire infra-cliniques justifiant, selon nous, la prescription systématique d'une IRM cérébrale, éventuellement d'un électrodiagnostic et la demande d'un avis neurologue à la recherche de signes en faveur d'une atteinte centrale ou périphérique associée sans oublier la recherche d'une surdité. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Ferré M, Bonneau D, Miléa D, et al. Molecular screening of 980 cases of suspected hereditary optic neuropathy with a report on 77 Novel OPA1 mutations. *Hum Mutat.* 2009 ; 30(7):E692-705.
2. Verny C, Loiseau D, Scherer C, et al. Multiple sclerosis-like disorder in OPA1-related autosomal dominant optic atrophy. *Neurology* 2008; 70(13 Pt 2):1152-3.
3. Reynier P, Amati-Bonneau P, Verny C, et al. OPA3 gene mutations responsible for autosomal dominant optic atrophy and cataract. *Journal of Medical Genetics* 2004; 41, E110.
4. Harding AE, Sweeney MG, Miller DH, et al. Occurrence of a multiple sclerosis-like illness in women who have a Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation. *Brain.* 1992;115 (Pt 4):979-89.
5. Hanein S, Perrault I, Roche O, et al. TMEM126A, encoding a mitochondrial protein, is mutated in autosomal-recessive nonsyndromic optic atrophy. *Am J Hum Genet.* 2009 ;84(4):493-8.
6. Züchner S, De Jonghe P, Jordanova A, et al. Axonal neuropathy with optic atrophy is caused by mutations in mitofusin 2. *Ann Neurol.* 2006; 59(2):276-81.

# Electrophysiologie visuelle, examens fonctionnels et neuropathie optique génétique

XAVIER ZANLONGHI

*Clinique Sourdille, Exploration Fonctionnelle de la Vision, Centre basse vision, Nantes*

*Fondation Rothschild, Service ophtalmo-pédiatrie Dr CAPUTO, Electrophysiologie de l'enfant, Paris*

## Introduction

Les neuropathies optiques génétiques sont très rares en comparaison des multiples autres étiologies de neuropathie optique à commencer par les NO inflammatoire, toxique, traumatique, compressive, vasculaire, ...

Devant une atteinte de l'acuité visuelle ou du champ visuel, on éliminera le plus rapidement possible une origine rétinienne. On éliminera également les troubles visuels d'origine fonctionnel-psychiatrique très nombreux et qui simulent souvent une neuropathie optique (Zanlonghi).

On raisonnera beaucoup plus par élimination successive de grande cause d'atteinte du nerf optique. On s'aidera d'un interrogatoire orienté sur les antécédents, sur les circonstances de la baisse d'acuité visuelle centrale ou l'atteinte du champ visuel, sur l'uni ou la bilatéralité des troubles visuels.

Des examens complémentaires de trois types sont nécessaires :

- **Examens psychophysiques** avec le champ visuel neurologique examen fondamental, la vision des couleurs uniquement de type 15hue puisque l'on cherche à caractériser une dyschromatopsie acquise,
- **Examens électrophysiologiques** tout particulièrement les Potentiels Evoqués Visuels par damiers (Heckenlively, Rigaudière),
- **Examens anatomiques** avec le fond d'œil, la prise de rétinophotographie couleur, les clichés filtres, et éventuellement les appareils de type OCT HRT GDX, voire une angiographie de la tête du nerf optique, une échographie.

## Devant une atteinte unilatérale de l'acuité visuelle ou du champ visuel, quand penser à une origine génétique ?

La triade champ visuel neurologique, PEV, aspect de la papille au fond d'œil, permet d'orienter fortement vers un diagnostic. En effet il existe des « signatures » des atteintes des examens complémentaires dont voici quelques exemples :

- **La neuropathie optique compressive par un méningiome (exemple 2)** se traduit très souvent par un scotome centro-caecal et fasciculaire et surtout par une atteinte particulière des PEV damiers qui sont plus altérés par grands damiers que par petits damiers, la papille est pâle.
- **Le neuropathie optique inflammatoire (exemple 3)** donne une papille normale, voire une papillite, un scotome centro-caecal et une atteinte des PEV d'autant plus importante que l'acuité visuelle est faible. Dans cet exemple, la neuropathie est très sévère à tel point que le patient n'a vu que quelques points en champ visuel et que les PEV damiers sont totalement détruits (Arndt).
- **La NOHL démarre brutalement (exemple 1)**, donne une papille normale ou discrètement hyperhémique, un net scotome centro-caecal, et des PEV par damiers dont l'atteinte est en rapport avec la baisse d'acuité visuelle (Hamel).

Exemple 1

Pathologie

Neuropathie optique de Leber à un stade débutant.

Histoire clinique acuité

Homme de 30 ans. 1 frère atteint de NOHL mutation 11778

Se plaint de baisse d'acuité ODG depuis 1 mois à 7/10 P2,5.

4 mois plus tard l'acuité est de CLD 1m OD et OG.

Figure 1 : Champ visuel  
 OD : scotome centro-caecal avec atteinte du seuil fovéolaire qui est à 21 dB.  
 OG même atteinte

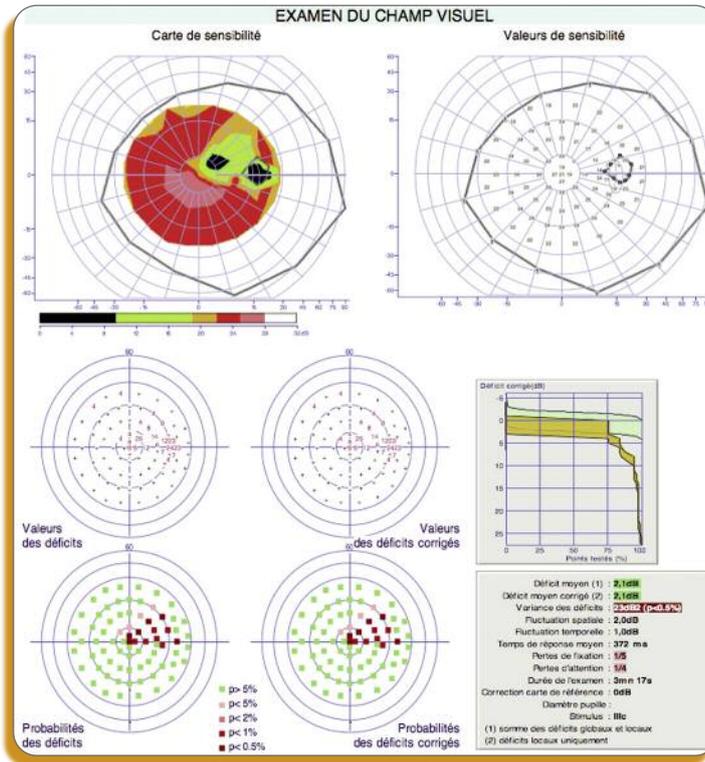
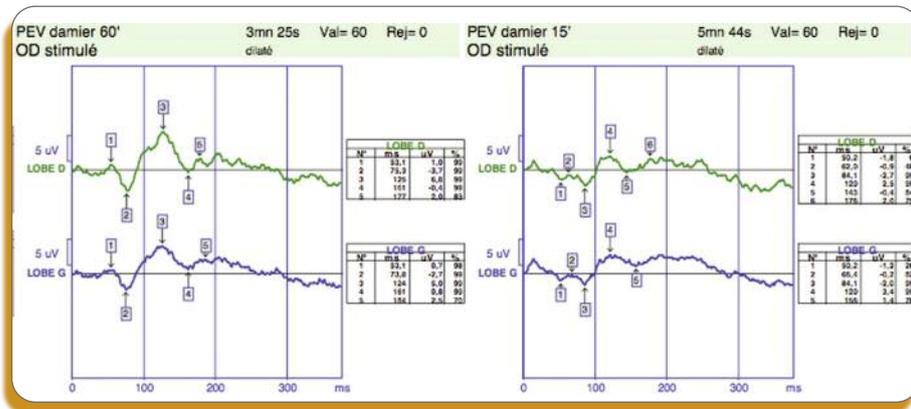


Figure 2 : FO  
 OD : pas d'atrophie optique, très discrète hyperhémie papillaire à la limite du significatif

Figure 3 : PEV OD : grands damiers de 60' : retard de latence du pic P100 à 125 ms pour une normale inférieure à 123 ms, petits damiers de 15' faible amplitude avec un pic P100 de latence normale OG même atteinte



Exemple 2

Pathologie

Neuropathie optique compressive par méningiome de la gaine du nerf optique droit

Histoire clinique

Femme de 44 ans, se plaignant depuis quelques mois d'une perte partielle des mots lors de la lecture avec son œil droit. Son acuité visuelle est à D et à G de 10/10

Figure 4 : OD : atteinte diffuse, scotome centro-caecal, déficit fasciculaire inférieur  
OG : CV neurologique normal

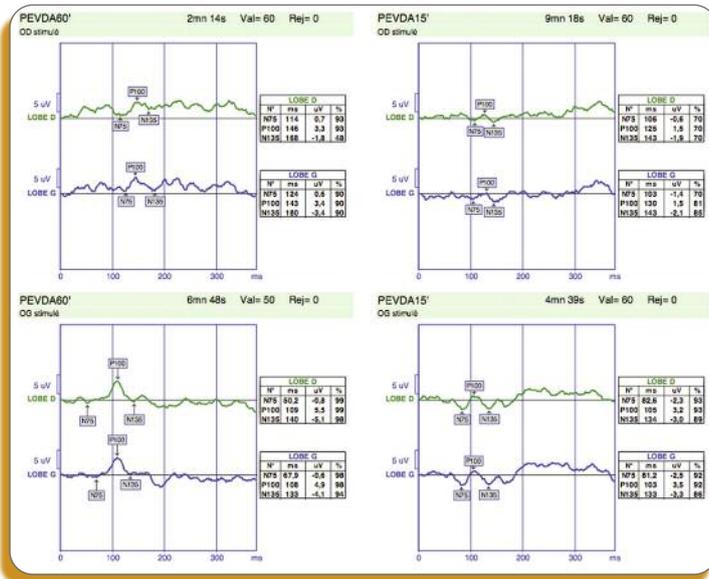
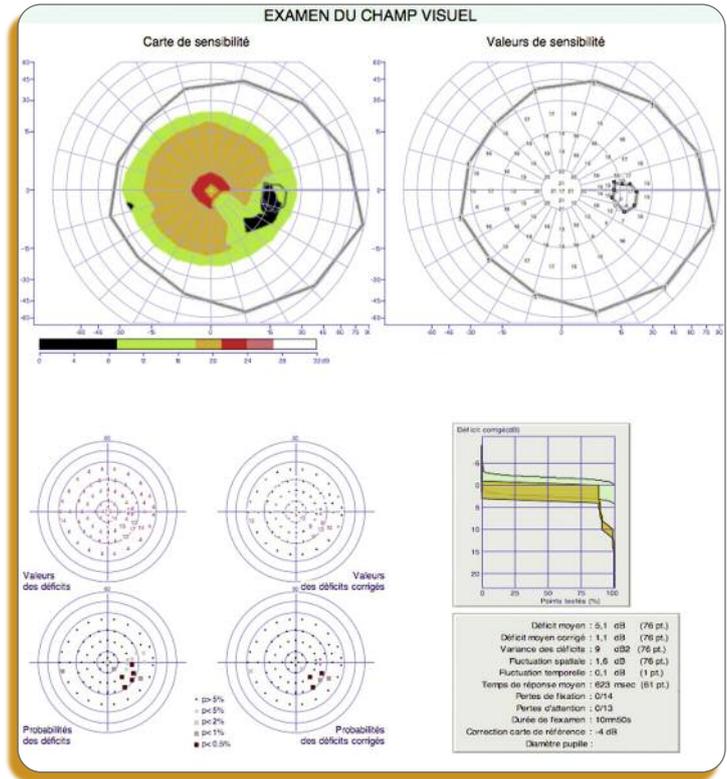


Figure 5 : PEV

OD : grands damiers de 60', P100 de faible amplitude avec un net retard de latence à 146 ms (normale < 123 ms), petits damiers de 15' P100 avec un très discret retard de latence à 125 ms  
 OG : PEV damiers normaux  
 OG : grands damiers de 60' : latence du pic P100 normale, petits damiers de 15' : latence du pic P100 normale

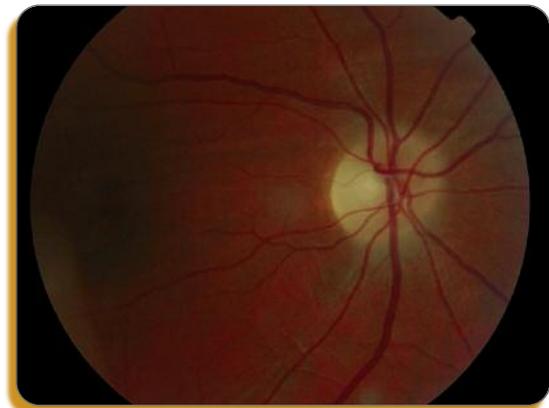


Figure 6 : OD pâleur papillaire globale plus marquée en temporal

Exemple 3

Pathologie

Neuro-papillite Inflammatoire aiguë unilatérale  
Important bilan négatif  
Sous corticothérapie récupération de l'acuité visuelle à 10/10 en quelques jours

Histoire clinique

Homme de 20 ans se plaignant de douleurs péri-et rétro-oculaires des 2 yeux depuis 6 jours et d'une BAV brutale de l'OD depuis 5 jours, avec des périodes de quasi cécité. Scanner cérébral en urgence normal. Acuité OD PL mal localisée, OG 8/10 P2

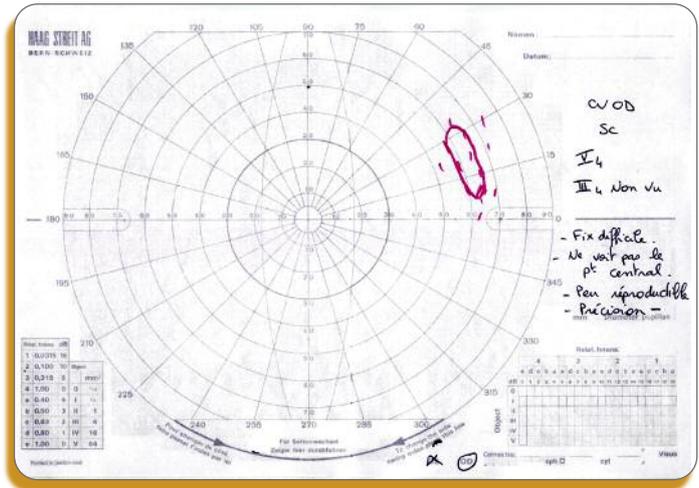


Figure 7 : OD : Champ visuel automatique : quelques rares points sont vus

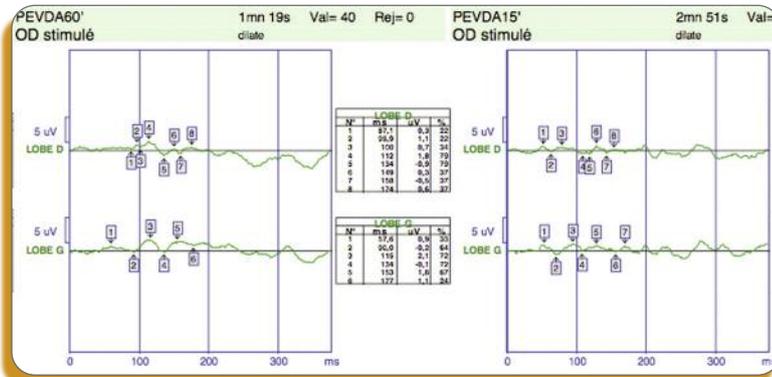


Figure 8 : PEV OD : aucune réponse individualisable par rapport aux bruits de fond par damiers de 60 et 15'; l'aspect est déstructuré. PEV OG : normaux



Figure 9 : OD œdème papillaire modéré OG papille normale

Devant une atteinte bilatérale de l'acuité visuelle ou du champ visuel, quand penser à une origine génétique ?

Une atteinte bilatérale et symétrique de l'acuité visuelle, du champ visuel neurologique, des PEV, des papilles au fond d'œil oriente fortement vers une origine toxique ou génétique. Là encore, il existe des « signatures » des atteintes des examens complémentaires :

- La neuropathie optique toxique alcoolo-tabagique (exemple 6) se traduit très souvent par un scotome centro-caecal peu étendu, une baisse d'acuité visuelle de loin et de près modérée à moyenne, mais surtout par une atteinte majeure des PEV damiers qui sont très altérés pour toutes les tailles

de damiers, la papille ne devient pâle qu'au bout de plusieurs mois de baisse d'acuité visuelle (Mancel).

- Chez l'enfant, la neuropathie optique dominante OPA1 (exemple 4) donne une amblyopie bilatérale, une pâleur papillaire, une quasi absence de scotome centro-caecal et une atteinte modérée des PEV damiers. On aura également une dyschromatopsie bleu-jaune. Cette dyschromatopsie et la pâleur papillaire permettent de différencier l'OPA1 de toutes les autres causes d'amblyopies bilatérales de l'enfant (Cohn, Ferré).

- La NOHL peut récupérer (exemple 5), on notera des séquelles en champ visuel avec un scotome centro-caecal, une atrophie optique, des PEV par damiers altérés mais avec un P100 bien individualisable.

Exemple 4

Pathologie

Neuropathie optique dominante OPA1 mutation hétérozygote delTTAG dans l'exon 27  
 Un grand frère atteint de la même neuropathie optique, pas d'autres antécédents familiaux

Histoire clinique

Enfant de 6 ans présentant une amblyopie bilatérale.  
 L'acuité est à D de 2,5/10 et à G de 3,3/10.  
 Préconisation de loupe globe pupitre, lampe basse tension, premier rang

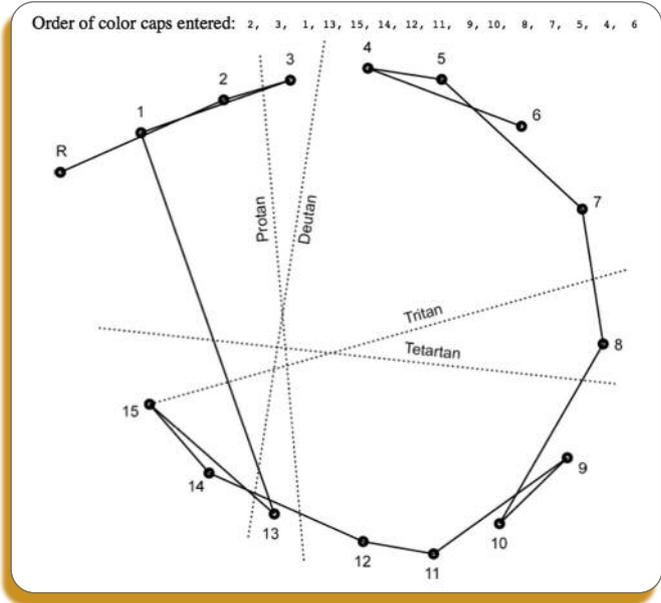


Figure 10

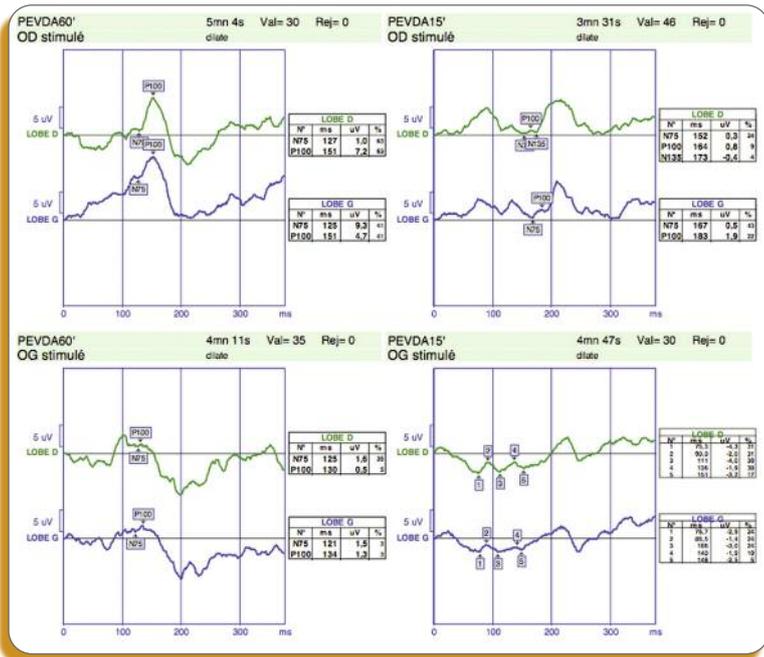


Figure 11 : PEV  
 OD : par grands damiers de 60' l'amplitude du P100 est correcte mais avec un net retard de latence à 151ms pour une normale inférieure à 123ms à cet âge, par petits damiers de 15' P100 de très faible amplitude à peine identifiable avec une latence aux alentours de 164ms.  
 OG : par grands damiers de 60', P100 de faible amplitude étalée à peine identifiable, de latence retardée à 134ms, par petits damiers de 15', P100 non identifiable par rapport au bruit de fond.

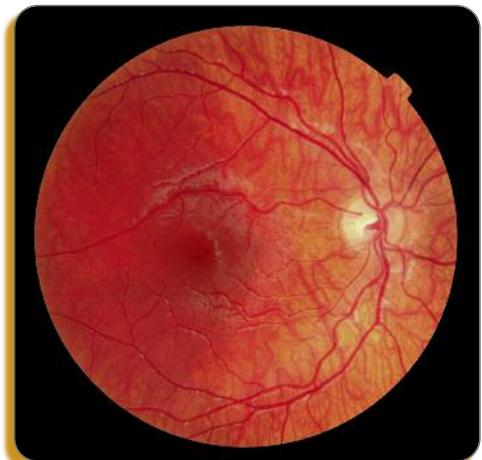


Figure 12 : OD : papille globalement pâle, macula normale OG même aspect

Exemple 5

Pathologie

Neuropathie optique de Leber à 11 ans avec une acuité descendue à D de 2,8/10 P6 et à G de 1/10 P10 qui a lentement récupéré en 5 ans.  
 Nombreux cas familiaux de NOHL mutation 11778

Histoire clinique

Homme de 24 ans, avec une acuité à D de 6/10 P8 à 40 cm, et à G de 3/10 P16 à 40 cm.  
 A une distance de lecture de 20 cm, l'acuité binoculaire de près est de P2.

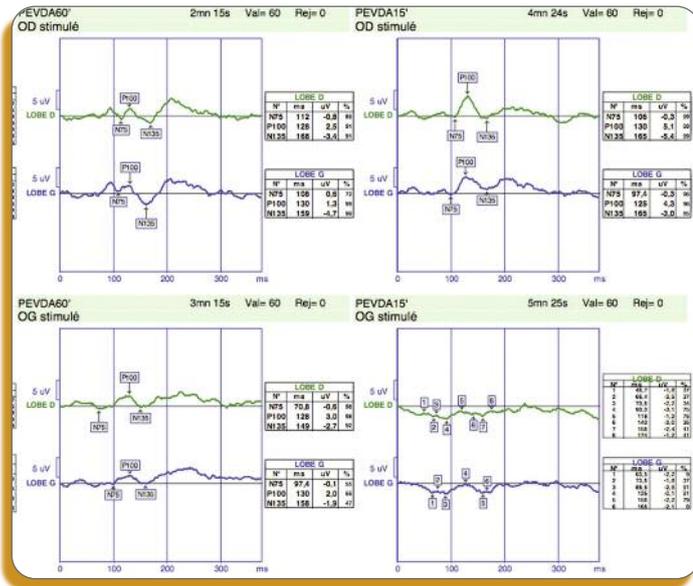


Figure 14 : OD : grands damiers de 60' : faible amplitude du P100 avec un retard de latence à 128ms pour une normale inférieure à 123ms, petits damiers de 15' latence du P100 à 130ms pour une normale inférieure à 125ms.  
 OG : grands damiers de 60' P100 de latence retardée à 130ms et de faible amplitude, petits damiers de 15' P100 de faible amplitude avec une latence à 133ms.



Figure 15 : FO OD et OG : discrète pâleur papillaire secteur temporal

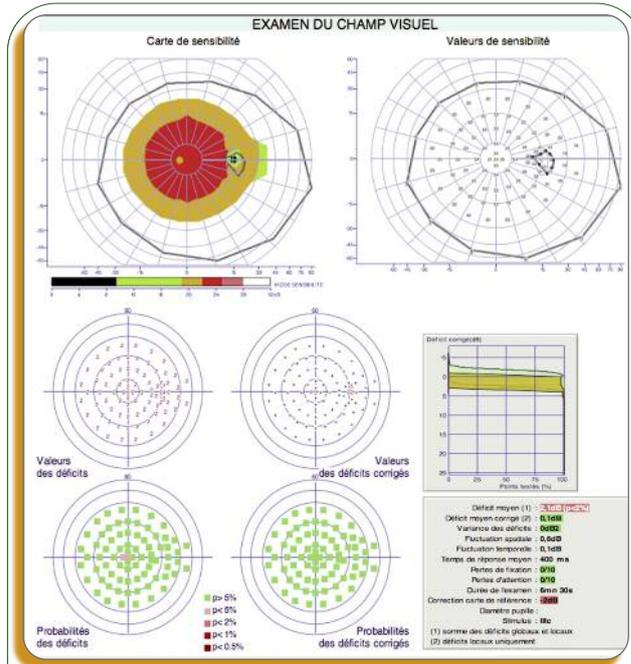
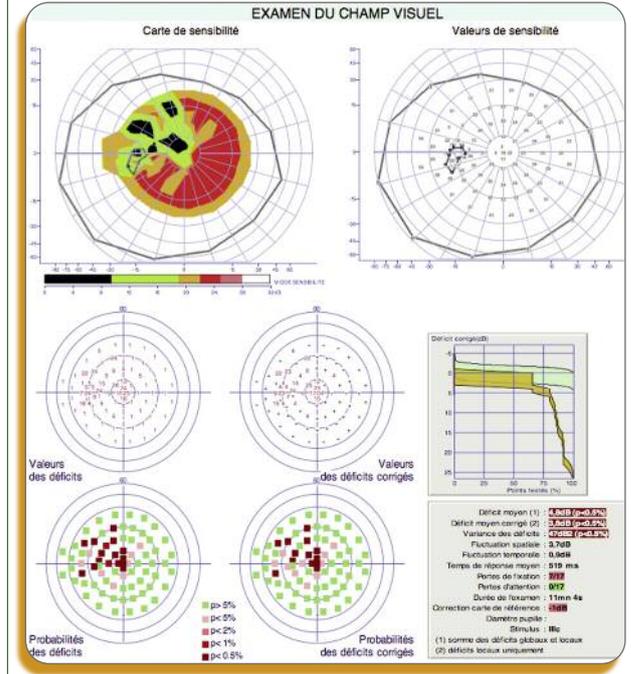


Figure 13



Exemple 6

Pathologie

Neuropathie optique toxico-alcoolique récente

Histoire clinique

Histoire clinique

Homme de 51 ans ayant débuté une intoxication tabagique et alcoolique à l'âge de 16 ans.

BAV des 2 yeux depuis quelques mois avec une acuité à D de 7/10 P3 et à G de 6/10 et P3

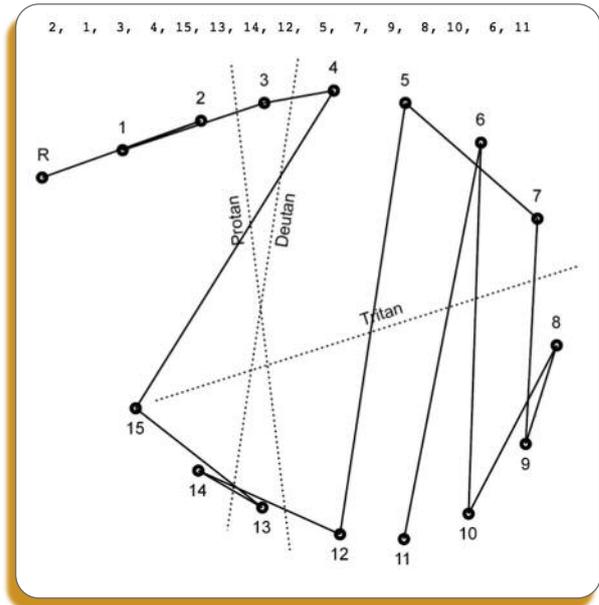


Figure 16

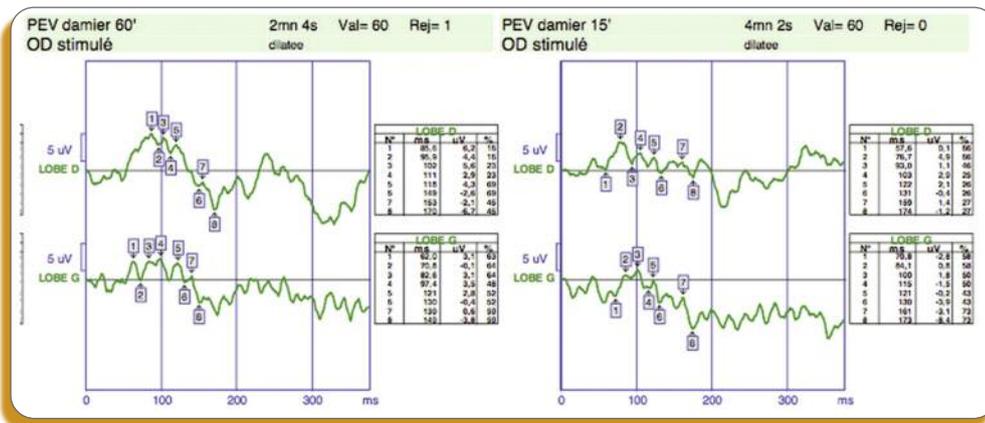
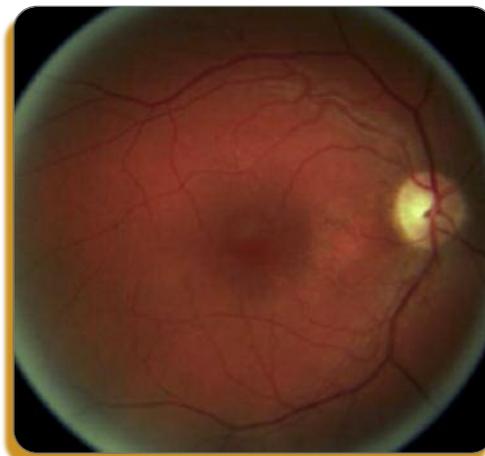


Figure 17 : PEV OD damiers 60' et 15' aucun pic P10 individualisable avec des artefacts très caractéristiques OG même tracé

Figure 18 : OD pâleur papillaire secteur temporal



## Conclusion

Les neuropathies optiques génétiques sont rares mais doivent être systématiquement évoquées devant toute suspicion de souffrance du nerf optique. L'interrogatoire, l'examen clinique, l'aspect des papilles, et les examens complémentaires comme le champ visuel neurologique, le 15 hue, les PEV par damiers, permettent pratiquement toujours d'approcher le diagnostic étiologique, et d'orienter de façon ciblée le diagnostic moléculaire génétique. ■

Conflits d'intérêts : aucun signalé

## RÉFÉRENCES

- Arndt C., P. Labauge, C. Speeg-Schatz, L. Jeanjean, M. Fleury, G. Castelnovo, L. Ballonzoli, F. Blanc, B. Carlander, J. de Sèze. *Neuropathies optiques inflammatoires récidivantes* J Fr. Ophthalmol., 2008; 31, 4, 363-367
- Cohn A-C., Toomes C., Hewitt A-W. *The natural history of dominant optic atrophy OPA1* Br J Ophthalmol., 2008, 92: 1333-1336
- Ferré M, Bonneau D, Milea D, Chevrollier A, Verny C, Dollfus H, Ayuso C, Defoort S, Vignal C, Zanlonghi X, Charlin JF, Kaplan J, Odent S, Hamel CP, Procaccio V, Reynier P, Amati-Bonneau P *Molecular screening of 980 cases of suspected hereditary optic neuropathy with a report on 77 Novel OPA1 mutations* Hum Mutat. 2009, Jul; 30(7):E692-705.
- Hamel C., Lenaers G. *Neuropathies optiques héréditaires* Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Ophtalmologie, 2007, [21-480-E-30], Doi:10.1016/S0246-0343(07)41123-6, <http://www.em-consulte.com/article/65141>
- Heckenlively J.R., Arden G.B. *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision* 2nd édition, Mosby Year Book, Ed 2006, 829 pp
- Mancel E., Zanlonghi X., Leroy M-P, Hache J-C. *Neuropathies optiques alcoolotabagiques. Coup d'Oeil Ophtalmologique*, 1989, N°21, 8-9
- Rigaudière F. *Les POTENTIELS ÉVOQUÉS VISUELS corticaux (PEV)*», *Oeil et Physiologie de la Vision mis à jour le : 22/10/2008*, URL : <http://odel.irevues.inist.fr/oeilephysiologiedelavision/index.php?id=120>
- Zanlonghi X., Bensaid P *Comment faire le diagnostic d'une baisse d'acuité visuelle anorganique uni ou bilatérale* J. Fr. Orthoptique, 2005, N° 37, pp. 77-98

# L'intérêt de la micro-incision de cataracte (MICS) dans la chirurgie des glaucomes

ALAIN BRON - CHU Dijon

La chirurgie de la cataracte a sans cesse bénéficié d'améliorations notables, sensibles pour le chirurgien et pour le patient opéré. La possibilité d'enlever le cristallin et d'implanter un cristallin artificiel par une micro-incision (MICS) voisine de 2 mm a constitué un grand progrès dans la chirurgie de la cataracte<sup>(1)</sup>. Cette innovation ne profite pas seulement à l'extraction de la cataracte isolément mais également à l'extraction du cristallin chez des glaucomateux. Cette brève revue détaille principalement en image les avantages de la MICS chez des patients glaucomateux et hypertones oculaires.

## Cataracte et glaucomes ou hypertonie oculaire (HTIO), quels liens ?

Sans prétendre à l'exhaustivité il est possible de lister quelques liens entre les deux pathologies.

- La prévalence de la cataracte et du glaucome ou de l'HTIO augmente avec l'âge, dès lors il n'est pas surprenant de les rencontrer souvent associés<sup>(2)</sup>.
- Le seul fait de recevoir des gouttes diminuant la pression intraoculaire contribue à augmenter l'apparition de la cataracte. Le chlorure de benzalkonium serait le grand suspect<sup>(3)</sup>.

- La chirurgie antiglaucomateuse et particulièrement la trabéculéctomie est cataractogène, ce qui est bien établi<sup>(4)</sup>.
- L'ablation du cristallin abaisse de façon durable la pression intraoculaire (PIO)<sup>(5)</sup>.
- Le cristallin qui grossit d'année en année par couches successives à la façon d'un oignon repousse l'iris en avant et contribue fortement après 60 ans à transformer un angle ouvert en une fermeture de l'angle. Le cristallin est maintenant devenu une des préoccupations centrales des spécialistes du glaucome<sup>(6)</sup>. La boutade veut qu'à la question « Quelle est l'opération antiglaucomateuse la plus pratiquée dans le monde actuellement ? » la réponse soit la chirurgie de la cataracte.

- La chirurgie combinée cataracte-glaucome est souvent indiquée pour plusieurs des motifs invoqués plus haut<sup>(7)</sup>.

Les techniques sont nombreuses en un ou deux sites, trabéculéctomie ou sclérectomie profonde ; ici par souci de place je ne décrirai que la chirurgie combinée cataracte sclérectomie profonde, mais les constatations faites pour la sclérectomie profonde sont également valables pour l'opération combinée cataracte et trabéculéctomie. Personnellement je préfère deux sites différents, car cela correspond à des gestes identiques pour les chirurgies effectuées séparément.

## Quel est l'apport de la MICS dans la chirurgie des glaucomes ?

- Chez des patients déjà opérés de glaucome avec des bulles bien développées, il est beaucoup plus facile de placer des incisions de moins de 2 mm (*Figure 1*). Ceux qui ont connu les temps glorieux de l'extracapsulaire manuelle se souviennent encore de la difficulté à opérer de cataracte de tels patients.



Figure 1 : Bulle exubérante 5 ans après une trabéculéctomie

## Chirurgie combinée cataracte par une incision de 3,2 mm et sclérectomie profonde

• Le principe général est que l'étanchéité d'une incision de 3,2 mm n'est pas suffisante pour conserver un globe oculaire suffisamment dur pour effectuer les dissections sclérales. Dès lors il est plus facile de commencer par le temps de glaucome jusqu'à l'abord du trabéculum cribriforme (Figures 2 à 6).

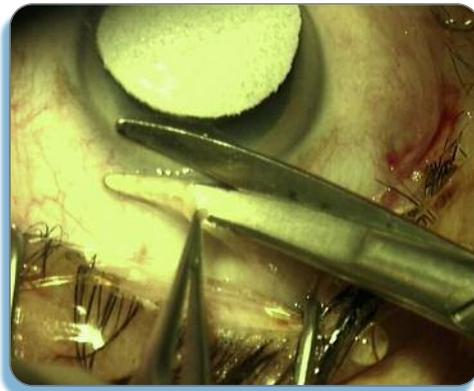


Figure 2 : Incision de la conjonctive

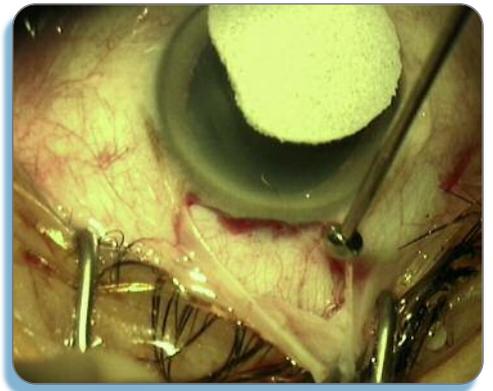


Figure 3 : Dissection de la Tenon

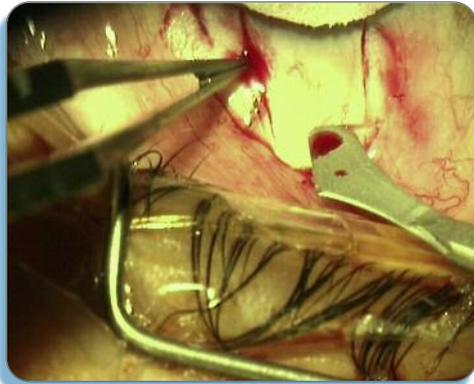


Figure 4 : Dissection du premier volet scléral sur globe dur

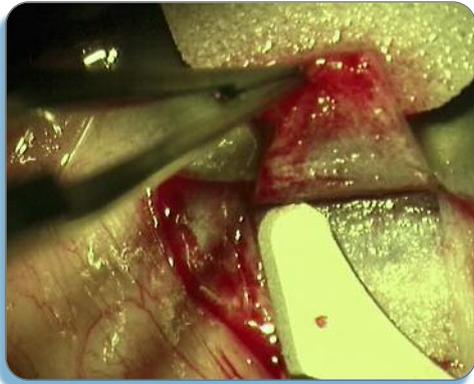


Figure 5 : Abord du limbe chirurgical

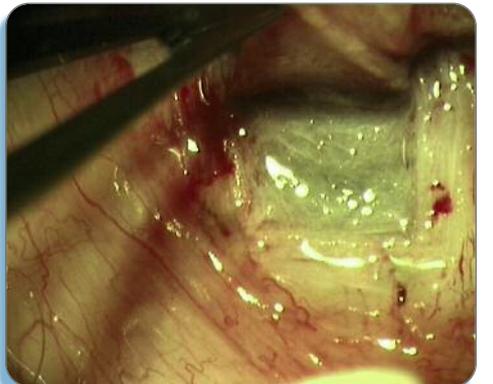


Figure 6 : Dissection du volet scléral profond sur globe dur

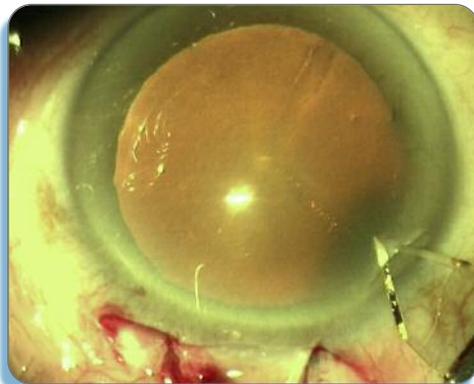


Figure 7 : Incision de cataracte à 3,2 mm



Figure 8 : Implantation

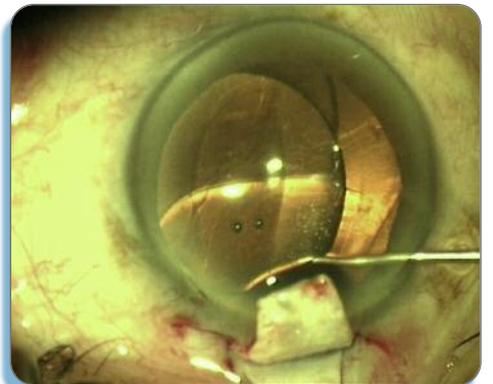


Figure 9 : Le visqueux est laissé en place et on en rajoute pour maintenir un globe moins mou



Figure 10 : On pousse la dissection en avant au couteau rubis



Figure 11 : Ablation du trabéculum cribiforme à la pince Dumont numéro 5



Figure 12 : Section du volet profond

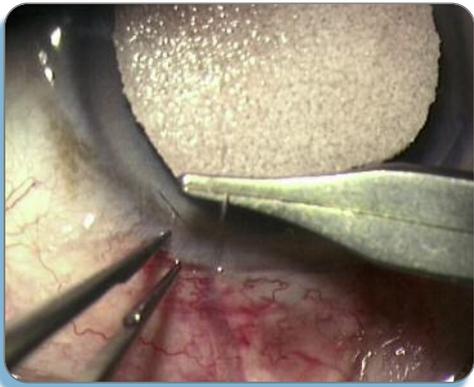


Figure 13 : Suture de la conjonctive

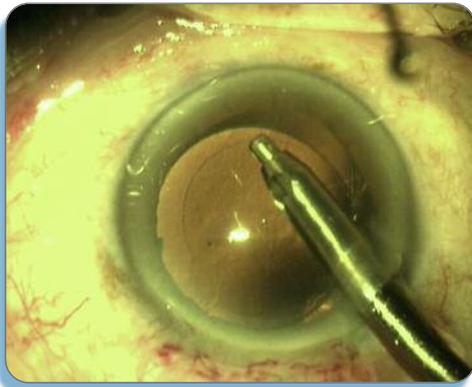


Figure 14 : Lavage du visco élastique

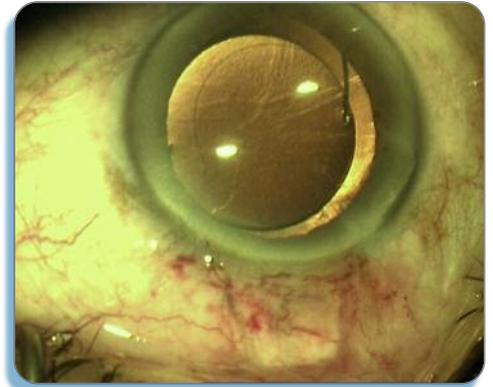


Figure 15 : Aspect final

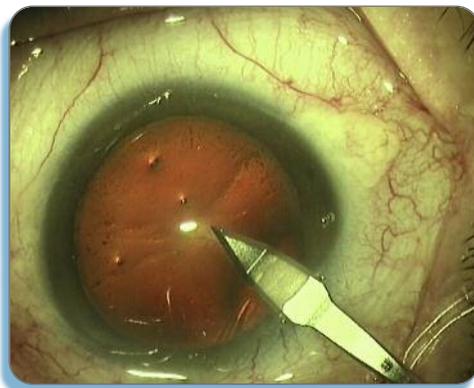


Figure 16 : MICS incision cornéenne tunellisée de 1,8 mm

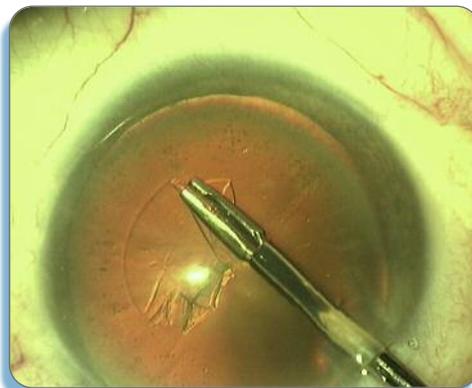


Figure 17 : MICS capsulorhexis

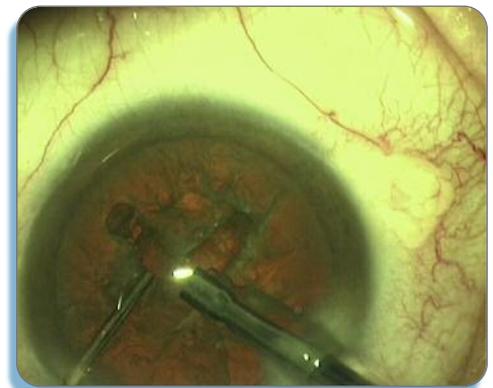


Figure 18 : MICS phacoémulsification coaxiale

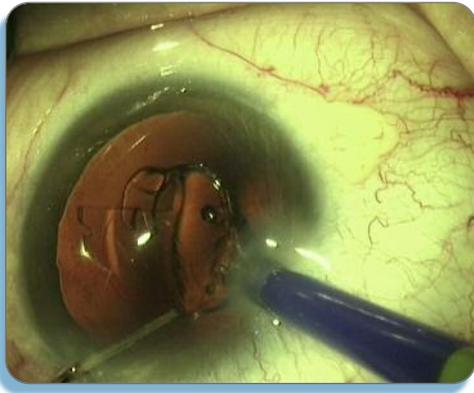


Figure 19 : MICS implantation par 1,8 mm

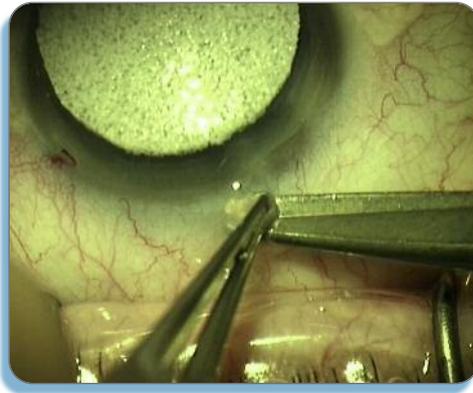


Figure 20 : MICS dissection de la conjonctive

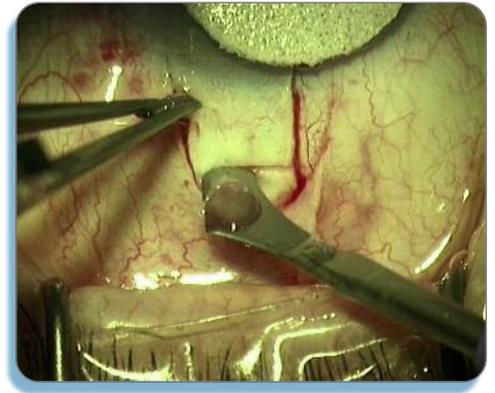


Figure 21 : MICS dissection du volet scléral superficiel

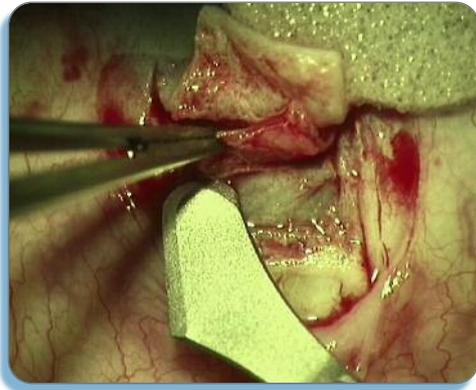


Figure 22 : MICS dissection du volet profond

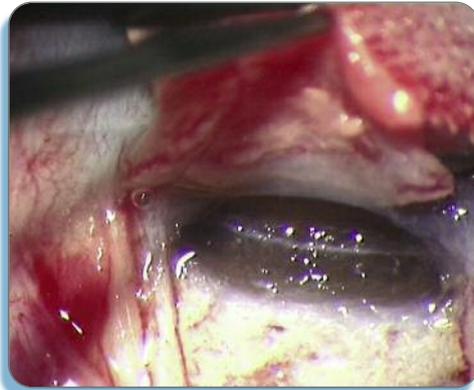


Figure 23 : MICS dissection antérieure (ici on voit bien un embryotoxon)



Figure 24 : MICS ablation du trabéculum cribiforme



Figure 25 : MICS section du volet profond

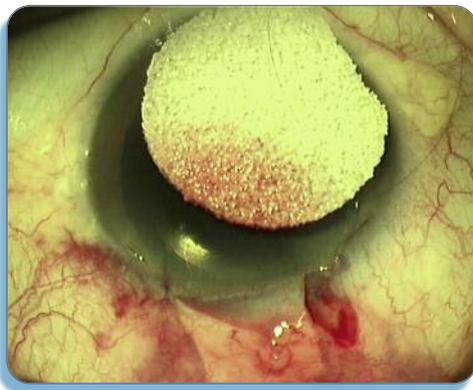


Figure 26 : MICS suture conjonctivale

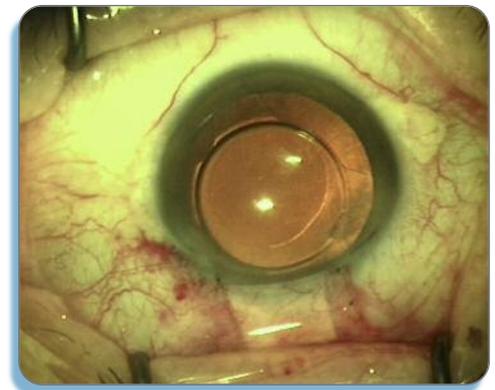


Figure 27 : MICS état final

- Pour éviter la fragilisation de la membrane de Descemet dénudée de son trabéculum cribiforme lors de la chirurgie de cataracte, il est préférable de s'arrêter dès que l'on aborde l'éperon scléral. L'extraction du cristallin est ensuite réalisée (*Figures 7 et 8*).

- Après l'implantation, on rajoute du visco-élastique en chambre antérieure (*Figure 9*) pour maintenir un globe pas trop mou afin de permettre la délicate dissection du trabéculum cribiforme (*Figures 10 à 12*). La conjonctive est ensuite suturée (*Figure 13*).

- Il faut ensuite retourner en chambre antérieure pour laver le visco-élastique, ce qui soumet la délicate membrane de Descemet à des variations de pression qui peuvent la rompre facilement (*Figures 14 et 15*).

## Chirurgie combinée cataracte par une incision de 1,8 mm et sclérectomie profonde

- Avec cette technique l'étanchéité est assurée par la taille de 1,8 mm de l'incision. Il est possible de la consolider à tout moment en réalisant une hydrosuture complémentaire. C'est pour cette raison d'étanchéité que je préfère utiliser une technique coaxiale qui réduit nettement la taille globale des ouvertures cornéennes.

- Dès lors la chirurgie de cataracte est réalisée *in extenso* avec lavage du visco élastique (*Figures 16 à 19*).

- Ensuite la sclérectomie est effectuée sur un œil suffisamment dur pour effectuer les dissections sclérales et du trabéculum cribiforme en toute sécurité, car comme il est indiqué plus haut on ne reviendra pas en chambre antérieure avec des variations de pressions importantes liées au lavage du visco élastique lors de l'incision de 3,2 mm (*Figures 20 à 27*).

## Conclusion

La MICS n'est pas seulement qu'une amélioration très sensible de la chirurgie de cataracte en général. De par l'étanchéité du globe oculaire qu'elle procure grâce à une incision de 1,8 mm elle constitue un incontestable progrès pour les chirurgies combinées. ■

### Que retenir

- Cataracte et glaucome sont fréquemment associés
- La chirurgie combinée cataracte glaucome est indiquée dans bien des cas
- La MICS permet une chirurgie combinée plus facile
- La MICS autorise une meilleure sécurité lors de la chirurgie combinée cataracte sclérectomie profonde ou cataracte et trabéculéctomie.

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Alio y Sanz JL. [Micro incision cataract surgery time has arrived]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003;78:65-6.
2. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-7.
3. Brandt JD. Does benzalkonium chloride cause cataract? *Arch Ophthalmol* 2003;121:892-3.
4. The Advanced Glaucoma Intervention Study: 8. Risk of cataract formation after trabeculectomy. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1771-9.
5. Tham CC, Kwong YY, Leung DY, Lam SW, Li FC, Chiu TY, Chan JC, Chan CH, Poon AS, Yick DW, Chi CC, Lam DS, Lai JS. Phacoemulsification versus combined phacotrabeculectomy in medically controlled chronic angle closure glaucoma with cataract. *Ophthalmology* 2008;115:2167-2173 e2.
6. Tarongoy P, Ho CL, Walton DS. Angle-closure Glaucoma: The Role of the Lens in the Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:211-25.
7. Friedman DS, Jampel HD, Lubomski LH, Kempen JH, Quigley H, Congdon N, Levkoviitch-Verbin H, Robinson KA, Bass EB. Surgical strategies for coexisting glaucoma and cataract: an evidence-based update. *Ophthalmology* 2002;109:1902-13.

# Dépistage aberrométrique du Kératocône

DAVID TOUBOUL - PH, CRNK - CHU Bordeaux

## résumé

L'aberrométrie oculaire est l'outil de choix pour l'analyse précise et précoce du Kératocône. Il nécessite une formation didactique initiale et une période d'expérimentation pratique accessible par tous. Son intérêt dans le diagnostic, le suivi et la prise en charge du KC se précise peu à peu.

La convivialité, la rapidité et les performances grandissantes des machines en font un candidat idéal pour la compréhension de la qualité de vision et de vie de nos patients atteints de Kératocône.

L'aberrométrie oculaire est devenue en quelques années l'enjeu de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Cependant, rares sont les praticiens formés à cette technologie. Son versant théorique, un peu fastidieux, demande une démarche proactive indéniable avant de tirer profit de son investissement. La formation est donc primordiale pour la promotion de cet outil merveilleux. Cet article est l'occasion de faire une démonstration pratique de l'intérêt de l'utilisation de l'aberrométrie en routine. L'utilité de l'aberrométrie pour le dépistage et la classification du kératocône (KC) servira donc de fil conducteur. Un bref rappel sur les concepts importants sera suivi de la description des grandes lignes d'une étude clinique prospective menée au Centre de Référence National du Kératocône (CRNK) de Bordeaux.

## Rappels fondamentaux sur les aberrations optiques des patients porteurs de KC

### Physiopathologie

Le KC correspond à une déformation progressive ectasiante et irrégulière de la cornée. Les faces avant et arrière du dioptre cornéen sont habituellement de profil asphérique et de puissance opposée. La face antérieure est convergente et la face postérieure divergente. Normalement, la face postérieure « gomme » environ 10% de la puissance convergente de l'interface « dominante » air / film lacrymal. Dans le cas du KC, la face postérieure subit une déformation irrégulière souvent plus prononcée que sur la face antérieure, modifiant ce précédent rapport à la hausse. La compensation réfractive de l'épithélium, uniquement possible à la face avant, est à l'origine de cette discordance.

### Corrections optiques

La déformation du dioptre cornéen induit l'apparition d'un excès d'aberrations optiques de bas ordres (LOA : myopisation de l'équivalent sphérique et de l'astigmatisme) et de hauts ordres (HOA). Ces dernières non corrigées par verres de lunettes sont responsables d'une dégradation de la qualité de restitution de l'image sur la rétine. L'adaptation de lentilles rigides (LR) permet de les réduire mais n'a pas d'effet sur les HOA induites par la face

postérieure. L'Aberromètre est à ce titre un bon moyen d'évaluer « par soustraction » la puissance réfractive de la face postérieure de la cornée (comparaisons avant et après adaptation en connaissance de la puissance dioptrique de la LR adaptée). L'Aberromètre permet ainsi de comprendre les limitations optiques de l'adaptation en LR pour le KC<sup>[1]</sup>.

### Les mesures aberrométriques

Par définition, les aberrations optiques du KC sont majoritairement liées à la déformation de la face antérieure de la cornée. Les Aberromètres les plus récents permettent la représentation du front d'onde cornéen en couplant l'aberrométrie avec une topographie spéculaire ou d'élévation de manière co-axiale à la mesure aberrométrique globale (OPDscan/Nidek, L80/Luneau, Gallilei/Ziemer ; Orbscan/Bausch et Lomb) (Figure 1). Le front d'onde cornéen est donc extrapolé à partir de la topographie en simulant mathématiquement un « Ray Tracing » (calcul du « lancé de rayons » lumineux pris séparément). Pour l'instant, seules les topographies antérieures sont traitées par les « Topo-Aberromètres », la face arrière pourrait cependant donner les informations à partir de la carte d'élévation postérieure (cas récent du Sirius/Luneau). A noter que lorsque les aberrations sont trop importantes, certains systèmes sont incapables de mesurer le front d'onde. Les Aberromètres de type Ray Tracing

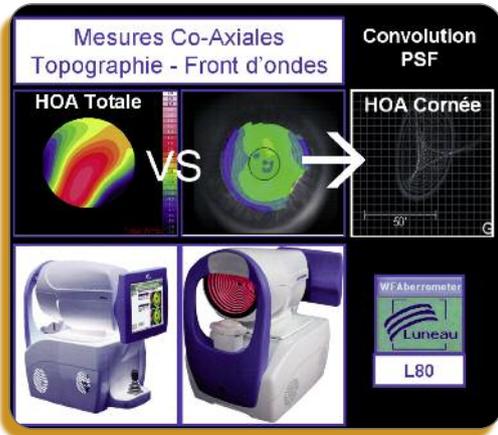


Figure 1 : Topo-Aberrométrie : Calcul des HOA Cornéennes. Convolution de la fonction d'étalement du point (PSF) cornéenne à partir du relevé topographique. Illustration, Dr D. Touboul

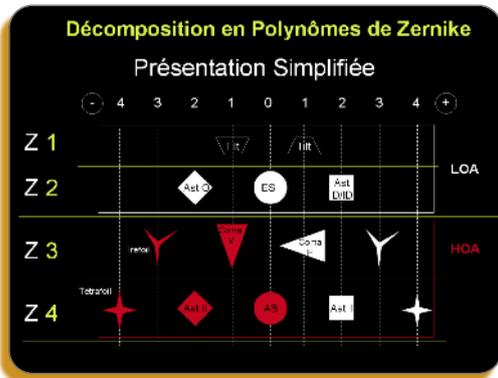


Figure 2 : Représentation simplifiée de la décomposition polynômiale des HOA. En rouge sont représentées les HOA pertinentes en utilisation clinique. Les plus symptomatiques sont concentrées au centre de la pyramide. Illustration, Dr D. Touboul

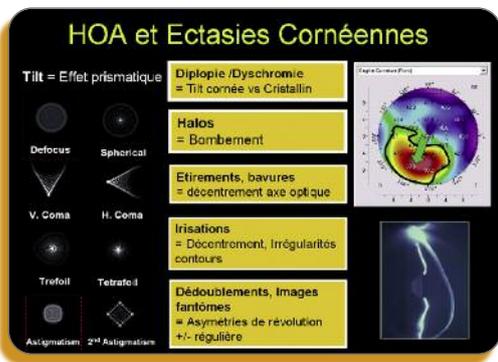


Figure 3 : Symptomatologie clinique des HOA dans le KC. Illustration, Dr D. Touboul

(itrace/Tracey technology) sont plus robustes à cette limitation que les Aberromètres Shack-Hartmann (les plus répandus). Cependant, le Ray Tracing est une technique séquentielle (non instantanées) qui mesure assez peu de points en comparaison des autres types d'aberromètres.

Les HOA Totales sont le fruit d'une compensation physiologique entre les aberrations internes et cornéennes. Cet équilibre est donc rompu en cas d'ectasie<sup>[2]</sup>, de chirurgie cornéenne ou cristallinienne. Par ailleurs, l'évaluation des HOA Totales est bridée par la dilatation pupillaire alors que celles des HOA Cornéennes est bridée par la zone d'analyse utile sur l'image topographique (limitations par l'ouverture palpébrale, l'ombre du nez et des cils).

L'interprétation de la corrélation entre les HOA et la symptomatologie clinique est favorisée par la décomposition des HOA en Polynômes de Zernike. Cette décomposition est à connaître principalement pour les ordres 3 et 4. Les ordres 0 et 1 sont non cliniquement pertinents (piston et tilt); l'ordre 2 correspondant aux LOA (astigmatismes réguliers et équivalent sphérique) (Figure 2).

### ■ Symptomatologie clinique

L'aberrométrie mesure la déviation d'un front d'onde idéal par le passage dans les milieux oculaires. Plus la pupille est dilatée plus la surface des dioptries augmente, plus les aberrations augmentent (relation non linéaire). Les premiers symptômes, relatifs à un excès d'HOA sont donc essentiellement révélés en situations mésopiques (conduite nocturne par exemple).

Pour le KC, toutes les HOA vont pouvoir augmenter et avoir une symptomatologie spécifique. Les images dédoublées sont le fruit de l'apparition d'astigmatisme régulier ou irrégulier (ast II) ; les

halos sont le fruit de l'apparition d'une myopisation et d'une hyper-prolaxité de la cornée (excès d'aberrations sphériques négatives); les étirements sont la traduction de la présence d'un décentrement des optiques, cornée versus cristallin (coma). L'irisation traduit la présence d'irrégularités du contour de l'ectasie (trefoil et tetrafoil). (Figure 3).

La somme de ces aberrations peut se compenser partiellement d'un point de vue fonctionnel et lorsqu'elles sont prises individuellement, les HOA ne sont donc pas toujours directement corrélées à la baisse de vision. Seule la visualisation de la PSF (fonction d'étalement du point) permet de simuler la qualité de focalisation de l'œil. La convolution de la PSF (fonction d'étalement du point) pour différentes fréquences spatiales (acuités) permet de reconstituer des images complexes, naturellement composées de différentes variétés de détails (courbe de la fonction de modulation de transfert : MTF) (Figure 4).

Compte tenu de ces considérations, il est naturel de penser que l'aberrométrie pourrait donner une idée pertinente de la qualité de l'image des patients porteurs d'un KC. Les implications sont évidentes pour la prise en charge en contactologie et la classification de la sévérité « optique » de la maladie. Il est

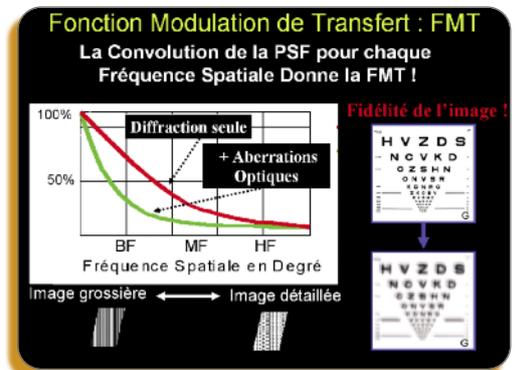


Figure 4 : Simulation de la qualité de restitution rétinienne de l'image à partir de la PSF (fonction d'étalement du point); courbe FMT et convolution d'une échelle d'acuité.. Illustration, Dr D. Touboul

ainsi tout à fait logique d'envisager d'incorporer l'examen aberrométrique dans le cadre de l'arsenal de dépistage du KC déjà disponible sur les plateformes de chirurgie réfractive. Nous avons voulu valider cette possibilité en réalisant une étude prospective comparant différents stades de KC débutants à un groupe témoin dit normal. Seules les grandes lignes seront présentées dans cet article.

## Dépistage aberrométrique des KC : Etude CRNK

### Matériel et méthodes

Notre analyse a porté sur 120 yeux recrutés au CRNK du CHU de Bordeaux

entre mai 2008 et mars 2009. Quatre groupes ont été recrutés après une analyse qui a comporté successivement : biomicroscopie, réfraction subjective, topo-aberrométrie L80 (Luneau) à pupille dilatée, Orbscan (Bausch/Lomb), IOL-master (Zeiss), ORA (Reichert). Le groupe normal (NI) ne présentait aucun critère en faveur d'un KC et pouvait bénéficier d'une chirurgie réfractive, le groupe KC suspect (KCS) représentait les cas récusés pour la chirurgie réfractive en raison d'une anomalie du bilan sans pour autant présenter les critères suffisants en faveur d'un KC ; le groupe forme fruste de KC (FFKC) représentait des patients porteurs d'une cornée suspecte chez un patient porteur d'un KC controlatéral avéré, le groupe KC de stade 1 (KC1) présentait un KC évident débutant associé à KC controlatéral plus marqué. Une analyse statistique multi-variées a permis de comparer les groupes deux à deux afin de tester le seuil discriminant de chaque type d'HOA et autres paramètres fournis par l'étude.

d'aberrations comatiques est apparu plus précoce dans l'évolution de la sévérité des KC que l'apparition des Aberrations d'Asphéricité (AS) négatives (Figures 5 et 6).

### Discussion

Cette étude nous a permis de détailler le spectre du KC débutant et de confirmer les tendances déjà retrouvées dans la littérature pour les stades plus évolués<sup>[3]</sup>. Le dépistage précoce des déformations cornéennes liées à un KC infra-clinique est plus logique avec l'aberrométrie qu'avec les paramètres ponctuels de la Kératométrie ou de la pachymétrie centrales habituellement utilisées pour la classification de sévérité du KC<sup>[4]</sup>. L'avantage des HOA est de prendre en compte la déformation globale du front d'onde sur toute l'ouverture pupillaire. Les variations des HOA cornéennes sont plus amples que celles des HOA totales en raison des compensations internes (face postérieure cornéenne et cristallin)<sup>[5]</sup>. Nos résultats sont en faveur de la présence d'un excès d'aberrations comatiques plus précoce que l'excès d'AS négative retrouvé dès les stades avérés du KC. En d'autres termes, les axes optiques se décaleraient plus précocement que ne surviendrait l'apparition de l'ectasie s'exprimant par une augmentation des AS négatives (hyperprolaxité), la compensation épithéliale de la face antérieure est possiblement à l'origine de cette constatation. Concernant les autres indicateurs, les variations des BSF de l'ORBSCAN n'ont pas été discriminantes. Les variations de l'ORA ont suivi celles de la pachymétrie centrale.

Avant de conclure, il faut souligner que l'asymétrie des HOA entre les deux yeux est un facteur important pour le dépistage des KCS mais que celle-ci n'a pas été évaluée dans cette étude. De plus, concernant le recueil des données, il ne faut pas hésiter à reproduire l'examen en cas de doute

### Résultats

Les âges moyens, les longueurs axiales, les meilleurs acuités visuelles corrigées étaient comparables entre les groupes et les diamètres pupillaires proches de 7 mm pour tous les groupes. Les paramètres kératométriques centraux, les indices de pachymétrie, les indices d'élévation (Best Fit Sphere :BSF) et les données biomécaniques de l'ORA (CH et CRF) ont démontré des moyennes significativement différentes entre les groupes. Cependant les différences entre les groupes pris deux à deux n'arrivaient pas à présenter d'écart discriminant entre NI versus KCS et FFKC versus KC1. Il en était de même pour les valeurs des HOA Totales et Cornéennes pour les ordres 3 et 4, en dehors de l'aberration comatique qui présentait un bon niveau de discrimination (diamètre pupillaire moyen de 7 mm), toutefois plus marqué pour la coma cornéenne que totale. L'excès

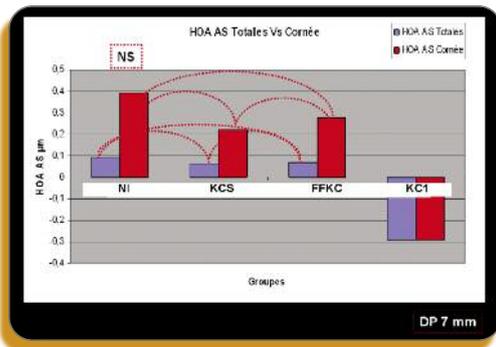


Figure 5 : Variation des moyennes d'HOA Totale et Cornéenne (antérieure) par groupes. Les couples en pointillés n'ont pas fait preuve de différence statistiquement significative. CRNK Bordeaux.

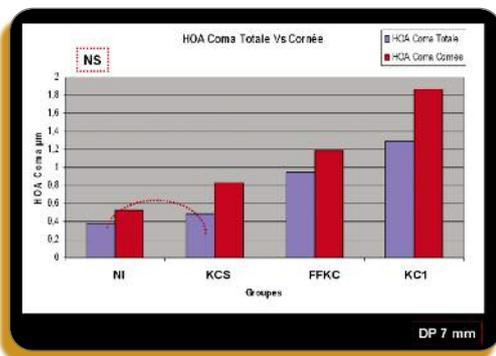


Figure 6 : Variation des moyennes de Coma Totale et Cornéenne (antérieure) par groupes. Le couple en pointillé n'a pas fait preuve de différence statistiquement significative. CRNK Bordeaux.

sur des anomalies en rapport avec des fluctuations instantanées du film lacrymal ou de l'accommodation. La formation de l'opérateur et l'observation de l'image enregistrée pendant la mesure sont primordiaux en ce sens (image Placido et grille aberrométrique).

## Conclusion

Il existe un continuum dans l'augmentation des aberrations comatiques pour les stades précoces d'apparition du KC. Les HOA cornéennes semblent plus révélatrices que les HOA totales. L'analyse aberrométrique de la face postérieure devrait sensibiliser encore plus ces résultats dans l'avenir. Des valeurs seuils d'« HOA à risque de KC » restent à définir à partir d'études portant sur de larges cohortes. ■

### Points forts

- Les mesures aberrométriques sont sensibilisées pour de larges ouvertures pupillaires (> 6mm)
- Le KC induit un excès d'HOA comatique plus précoce que l'excès d'aberrations sphériques négatives
- Les HOA cornéennes sont plus révélatrices que les HOA totales pour le KC
- L'analyse aberrométrique de la face cornéenne postérieure des KC sera utile dans l'avenir
- L'aberrométrie est une aide pour l'adaptation contactologique des KC
- Il existe une place de l'aberrométrie dans l'arsenal de dépistage et suivi du KC

### RÉFÉRENCES

1. Negishi K, Kumanomido T, Utsumi Y, Tsubota K. Effect of higher-order aberrations on visual function in keratoconic eyes with a rigid gas permeable contact lens. *Am J Ophthalmol*. 2007 Dec;144(6):924-929. Epub 2007 Oct 18.
2. Chen M, Yoon G. Posterior corneal aberrations and their compensation effects on anterior corneal aberrations in keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Dec;49(12):5645-52. Epub 2008 Jul 18.
3. Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg*. 2006 Jun; 22(6):539-45.
4. Jafri B, Li X, Yang H, Rabinowitz YS. Higher order wavefront aberrations and topography in early and suspected keratoconus. *J Refract Surg*. 2007 Oct;23(8):774-81.
5. Nakagawa T, et al. Higher-Order Aberrations due to the Posterior Corneal Surface in Patients with Keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Nov 21.

Conflicts d'intérêts : aucun



SaFIR

# NOUVEAU

## Jeudi 1<sup>er</sup> avril 2010

de 19h30 à 20h30

Participez à la première Web Conférence interactive organisée par la SaFIR sur le thème:

**«Les nouvelles thérapeutiques des kératocônes et ectasies cornéennes: Ce que l'on fait en pratique...»**

Les thèmes suivants seront abordés:

- Les anneaux: Alain Abenhaïm
- Le crosslinking: David Touboul
- Les greffes lamellaires: Béatrice Cochener

Alain Abenhaïm, Catherine Albou-Ganem, Pr Béatrice Cochener, Pr Joseph Colin, David Touboul répondront à vos questions en ligne

Pour participer:

- Connectez-vous sur [www.safir.org](http://www.safir.org) dès 19h25
- cliquez sur: Web Conférence - 1<sup>er</sup> avril 2010.

Les compatibilités techniques seront affichées sur le site [www.safir.org](http://www.safir.org)

Des webinaires SaFIR se dérouleront tout au long de l'année pour aborder des thèmes techniques et répondre en direct à toutes vos questions.

# Conduite diagnostique et thérapeutique dans la sécheresse oculaire

MARC LABETOULLE - Service d'Ophthalmologie, Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre  
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris Le Kremlin-Bicêtre, France

## Conduite diagnostique

La prise en charge diagnostique d'un œil sec repose sur un interrogatoire précis et une analyse attentive des résultats de quelques tests cliniques

> **Interrogatoire :** Il vise dans un premier temps à apprécier le retentissement de la sécheresse oculaire dans la vie quotidienne du patient, en insistant sur l'impact sur la vie professionnelle et sociale. Il est alors fréquent à cette occasion d'aborder les perturbations psychologiques qui peuvent découler d'une sécheresse apparemment rebelle, ou en être à l'origine, notamment par la prise d'anti-dépresseurs.

Ce temps d'écoute est primordial dans cette pathologie, car il permet de définir avec le patient les objectifs thérapeutiques, en le prévenant que le traitement permettra probablement de réduire les anomalies sans les faire totalement disparaître. L'interrogatoire peut alors se poursuivre sur la recherche des facteurs favorisants : signes en faveur d'une maladie générale (syndrome de Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, ...), prise de collyres bêta-bloquants et/ou avec conservateurs, allergie, travail en atmosphère confinée, exposition au tabac, air conditionné, toxiques volatiles, ... Le nombre de gouttes instillées par jour est noté, traduisant à

la fois la sévérité de la maladie oculaire et le degré d'adaptation du traitement au cas présenté.

> **Examen de la surface oculaire :** Le but est de minimiser les perturbations avant toute observation.

On apprécie dans un premier temps l'abondance de la rivière lacrymale, l'aspect de la marge palpébrale (télangiectasies traduisant une blépharite postérieure, sécrétions sur la racine de cils signant une blépharite antérieure), celui de la peau du visage (signes de rosacée ou d'allergie), et la dynamique des paupières.

L'instillation d'une goutte de fluorescéine permet ensuite de quantifier la kérato-conjonctivite sèche (estimation de la surface marquée de ponctuations, éventuelle confluence des points ou présence de filaments, signes de gravité).

Après quelques secondes d'observation, la fluorescéine est suffisamment diluée pour procéder au décomptage du temps de rupture des larmes (BUT, normal si supérieur à 15 secondes, très pathologique si inférieur à 5 secondes). L'observation de la coloration à la fluorescéine est facilitée par l'utilisation d'un filtre jaune entre le microscope et l'œil du patient. Une coloration au vert de Lissamine peut aussi être utilisée pour affiner l'analyse de la conjonctivite sèche.

> **Quantification de la fonction lacrymale :** malgré son caractère douloureux, la référence reste actuellement le test de Schirmer. Il doit être réalisé sans anesthésie et la mesure doit se faire au bout de 5 minutes. Dans ces conditions, un résultat inférieur ou égal à 10 mm a une sensibilité et une spécificité d'environ 75% pour porter le diagnostic de sécheresse oculaire par insuffisance lacrymale. Le test au rouge phénol est moins douloureux, mais pas plus informatif que celui de Schirmer lorsqu'il est utilisé seul.

> **Analyse de la qualité de la sécrétion meibomienne :**

Elle est réalisée en tentant d'exprimer les sécrétions des glandes de Meibomius par un massage appuyé en regard du tarse. L'impossibilité de toute expression ou l'observation de sécrétions peu abondantes et troubles traduit un dysfonctionnement meibomien, souvent associé à une blépharite. Cela peut expliquer une participation évaporative au syndrome de sécheresse oculaire, sans pour autant éliminer un réel syndrome d'insuffisance lacrymale, les deux phénomènes pouvant se compléter et s'auto-entretenir.



Figure 1 : Aspect de la rupture du film lacrymal après 5 secondes chez un patient atteint de syndrome de Sjögren

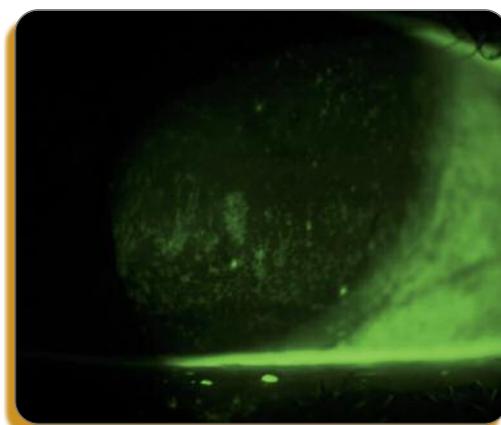


Figure 2 : Aspect de kératite ponctuée superficielle dans le cadre d'une sécheresse oculaire modérée à sévère



Figure 3 : Exemple de blépharite postérieure

## Conduite thérapeutique

> Le premier temps de la prise en charge thérapeutique repose sur la **détection et le traitement des éventuelles anomalies de la dynamique palpébrale** (ectropion, entropion, trichiasis, ...).

> Le deuxième temps consiste à expliquer l'intérêt d'une **évicton des situations à risque** (air conditionné, fumée de tabac, travail prolongé sur écran, collyres avec conservateurs, ...), ou au moins d'une prévention par une instillation de collyres mouillants avant, pendant et après l'exposition.

> Le troisième temps consiste à expliquer les **mesures d'hygiène palpébrale** pour corriger la blépharite et/ou la meibomite, qu'elle soit causale ou simplement associée au syndrome de sécheresse oculaire. Après application de compresses chaudes (gant de toilette imbibée d'eau chaude par exemple) sur les yeux fermés, pendant au moins 3 minutes, un massage des glandes de Meibomius par appui sur la peau palpébrale en regard du tarse est réalisé. Les séances doivent être répétées matin et soir, le patient étant prévenu que l'effet de ces mesures d'hygiène ne se fait sentir en général qu'au bout de 2 à 3 mois. En cas d'échec, un traitement par cyclines *per os* peut être utile, d'autres traitements à base d'antibiotiques topiques étant en cours d'évaluation.

La **prescription des substituts lacrymaux** est l'avant-dernier temps de la consultation. Il est souvent utile d'expliquer les avantages et inconvénients des différentes classes thérapeutiques proposées (solutions salines, carbomères hyaluronates, ...), notamment sur leur durée d'action qui est d'autant plus courte qu'ils gênent peu la vue après l'instillation. Selon la

gravité de la sécheresse oculaire, l'ordonnance inclura un, deux, voire trois classes de substituts lacrymaux, en insistant sur le fait qu'une économie dans le nombre d'instillations conduit à l'échec, mais qu'à l'inverse, des instillations trop répétées traduisent souvent la nécessité de modifier la stratégie thérapeutique.

**La planification d'une consultation de contrôle** à 3 à 6 mois, délai nécessaire pour observer une amélioration, permet au patient d'être rassuré sur l'intérêt porté par le médecin à ses symptômes, tout en lui fixant un objectif acceptable. Si les résultats sont insuffisants, une augmentation du nombre d'instillations de collyres à demi-vie longue (hyaluronates par exemple) peut être proposée, après avoir éliminé une pathologie associée passée initialement inaperçue (allergie, kératite limbique supérieure, ...). Dans les cas rebelles, les collyres à la cyclosporine à 0,05% (préparation magistrale ou dans le cadre d'une ATU) permettent souvent de réduire fortement le degré de kératite, et le niveau de plainte fonctionnelle. Néanmoins, fautes d'études méthodologiquement indiscutables, cette thérapeutique ne bénéficie toujours pas d'une autorisation officielle en France, et est donc utilisée hors AMM. ■

### Que retenir

- Importance de l'interrogatoire initial
- Fréquence de l'intrication entre insuffisance réelle de larmes et sécheresse par hyper-évaporation (blépharite/meibomite)
- Intérêt d'expliquer au patient les différences entre les substituts lacrymaux pour qu'il adapte les instillations en fonction du contexte
- Intérêt de fixer des objectifs thérapeutiques dans des délais raisonnables et compatibles avec la rapidité d'action des traitements

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- [1] de Monchy I, Doan S, Labetoulle M - Diagnostic clinique de la sécheresse oculaire. In: "Doan S, La sécheresse oculaire: de la clinique au traitement" Med'Com Editions, Paris, 2009; 4, 25-40.
- [2] Papo T, Doan S, de Monchy I, Labetoulle M, Lidove O - Le syndrome de Gougerot-Sjögren. In: "Doan S, La sécheresse oculaire: de la clinique au traitement" Med'Com Editions, Paris, 2009; 9, 63-71.
- [3] Labetoulle M, de Monchy I, Doan S - Outils de stratégie thérapeutique dans le traitement de l'oeil sec. In: "Doan S, La sécheresse oculaire: de la clinique au traitement" Med'Com Editions, Paris, 2009; 22, 141-152.
- [4] Baudouin C - Un nouveau schéma pour mieux comprendre les maladies de la surface oculaire. *J Fr Ophtalmol*, 2007; 30: 239-246.
- [5] Baudouin C, Creuzot-Garcher C, Hoang-Xuan T, Rigeade MC, Brouquet Y, Bassols A, et al. - Severe impairment of health-related quality of life in patients suffering from ocular surface diseases. *J Fr Ophtalmol*, 2008; 31: 369-378.
- [6] Labetoulle M, Mariette X, Joyeau L, Baudouin C, Kirsch O, Offret H, et al. - Le test au fil imprégné de rouge phénol; premiers résultats pour l'évaluation du seuil de positivité dans le diagnostic de sécheresse oculaire [The phenol red thread first results for the assessment of the cut-off value in ocular sicca syndrome]. *J Fr Ophtalmol*, 2002; 25: 674-680.
- [7] International Dry Eye Workshop - The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*, 2007; 5: 93-107.
- [8] International Dry Eye Workshop - The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*, 2007; 5: 75-92.

Pour en savoir plus {de Monchy, 2009 5098 /id; Papo, 2009 5099 /id; Labetoulle, 2009 5100 /id; Baudouin, 2007 5091 /id; Baudouin, 2008 4696 /id; Labetoulle, 2002 3045 /id; International Dry Eye Workshop, 2007 5096 /id; International Dry Eye Workshop, 2007 5097 /id}

# Implants multifocaux toriques : la Solution Torique

DAVID DONATE, PHILIPPE CHARVIER - *Ophthalmologistes, Lyon*

## résumé

Les implants multifocaux diffractifs toriques permettent de corriger tous les défauts optiques de nos patients atteints d'un vieillissement gênant du cristallin. Il existe aujourd'hui une solution globale, appelée Solution Torique, ZEISS, permettant de prendre en charge ces patients. Cette Solution Torique comprend l'évaluation biométrique, le calcul de l'implant, l'implant lui-même et un système d'aide au positionnement intraoculaire. L'évaluation de cette Solution Torique nous a paru très satisfaisante. En effet, cette Solution Torique est simple d'utilisation et précise dans ses résultats réfractifs et fonctionnels.

## Introduction

L'intérêt des implants multifocaux pour le traitement de la cataracte évoluée ou débutante (appelée également presbytie) n'est plus à démontrer<sup>(1)(2)</sup>. Dans les indications standard ces implants permettent aux patients de retrouver une acuité visuelle minimum de 10/10 de loin et de près.

Ces implants multifocaux sont très peu tolérants aux astigmatismes cornéens. En effet, les astigmatismes supérieurs à 0,75 D, notamment inverses, diminuent significativement les performances visuelles. Dans notre expérience, ces patients représentent plus de 30 % des consultations de chirurgie réfractive.

Depuis la commercialisation de l'**Acri.LISA Toric 466TD** en Juin 2007, implant multifocal diffractif torique, l'intérêt de ces anciennes méthodes a largement diminué.

Les très bons résultats de cet implant sont liés à sa grande qualité optique, son absence de rotation postopératoire, sa précision et sa prédictibilité réfractive.

Les principaux facteurs pouvant influencer les résultats sont : les mesures biométriques préopératoires, le calcul de l'implant nécessaire et l'alignement peropératoire de l'implant avec le méridien cornéen concerné.

Le laboratoire Zeiss a développé une solution globale pour le traitement de

ces patients présentant des cornées astigmatiques par implants multifocaux. Cette **Solution Torique** permet un accompagnement des chirurgiens et une prise en charge simplifiée du patient dans toutes les étapes. Un des éléments de cette prise en charge est le système Callisto. Le **système Callisto** est un outil informatique et vidéo couplé au microscope opératoire, permettant de gérer le dossier patient au bloc opératoire. L'**outil Z ALIGN** est une des fonctions du système Callisto qui permet l'alignement peropératoire de l'implant.

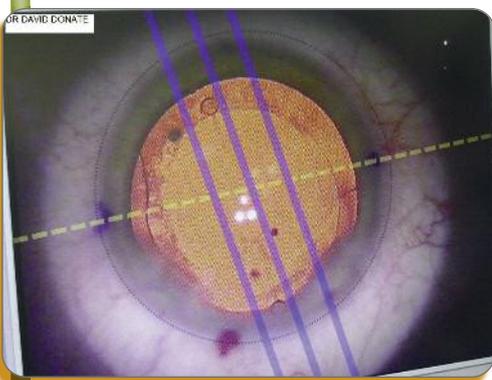
Nous nous proposons donc d'évaluer cette Solution Torique.

## Matériel et Méthode

L'étude concerne 56 yeux de 28 patients presbytes avec un astigmatisme cornéen supérieur à 0,75 D.

L'âge moyen de la population est de 60 ans. La répartition par sexe retrouvait 60% de femmes. L'équivalent sphérique moyen préopératoire est de : -1,92 +/- 6,23 D (-14,75 ; +7). L'astigmatisme réfractif moyen préopératoire est de : 2,5 +/- 1,9 D (0 ; 7). L'astigmatisme cornéen moyen préopératoire est de : 2,8 +/- 1,4 D (0,8 ; 6,8).

L'acuité visuelle préopératoire monoculaire avec correction de loin était de 10/10 dans 91 % des cas. Une



Comparaison des résultats réfractifs de l'implant AT.Lisa Toric 909 M et de l'implant AT.Lisa 809 M

Résultats à 1 MOIS	IMF TORIQUES : AT.Lisa Toric	IMF Standard : AT.Lisa
N	56	60
ASTIGMATISME MOYEN CORNEE PRE OP	2,8 D +/- 1,4 D (6,8 D / 0,8 D)	≤ 0,75 D
ASTIGMATISME MOYEN CORNEE POST OP	2,8 D +/- 1,5 D (6,8 D -0,5 D)	
ASTIGMATISME MOYEN REFRACTIF PRE OP	2,5 D +/- 1,9 D (7 D / 0)	0,26 D +/- 0,38 D (0,75 / 0)
ASTIGMATISME MOYEN REFRACTIF POST OP	0,48 D +/- 0,38 D (1,5 D / 0)	0,26 D +/- 0,35 D (0,75 / 0)
SPHERE PRE OP	-1,92 D +/- 6,23 D (-14,75 / + 7 D)	-0,40 D +/- 3,88 D (-18,75 D / +6 D)
SPHERE POST OP	0,15 D +/- 0,5 D (2 D / -0,5 D)	0,13 D +/- 0,5 D (1,5 D / -0,75 D)

exclusivement avec le IOL Master 5.4. Les valeurs transmises pour le calcul en ligne de l'implant par le laboratoire Zeiss étaient : kératométrie en mm obtenue par le IOL MASTER, la profondeur de la chambre antérieure et la longueur axiale.

La chirurgie du cristallin a été effectuée en Bi-MICS par 1,5 mm. L'implantation était également pratiquée par 1,5 mm. L'alignement de l'implant a été effectué grâce au système Z ALIGN du système CALLISTO. L'évaluation postopératoire concernait : l'acuité visuelle monoculaire de loin et de près, la comparaison des kératométries pré et postopératoires, la réfraction subjective monoculaire.

96% des cas. La sphère moyenne post opératoire est de : 0,15 +/- 0,5 (-0,5 ; 2). Le cylindre moyen réfractif postopératoire est de : 0,48 +/- 0,38 D (0 ; 1,5). L'astigmatisme cornéen moyen post opératoire est inchangé : 2,8 +/- 1,5 D (0,5 ; 6,8).

## Discussion

La Solution Torique complète évaluée est composée du biomètre optique IOL MASTER, du logiciel de calcul en ligne, de l'implant torique multifocal diffractif Acri. LISA Toric 466 TD (ou AT LISA 909M) et de l'outil d'alignement Z ALIGN du système CALLISTO. Cette solution nous semble simple, sûre, précise et reproductible. Elle permet également de simplifier la prise en charge du patient en éliminant l'utilisation d'un topographe cornéen et de l'anneau de Mendes lors de l'implantation. Les résultats réfractifs peuvent être considérés comme bons et comparables à ceux obtenus avec l'implant diffractif non torique chez les patients non astigmatiques (Figure 1). L'absence de rotation de l'implant dans le sac capsulaire contribue à la stabilité de ces résultats. Les améliorations souhaitables sur le système Z ALIGN seraient l'intégration de l'image dans l'oculaire opératoire, ainsi qu'un système de reconnaissance irienne comparable à ceux équipant les lasers à excimères actuels. Le système CALLISTO nous semble être un outil de gestion du dossier patient au bloc opératoire très prometteur. ■

Conflits d'intérêts : aucun



Z Calc

amblyopie entre 8/10 et 9/10 était retrouvée dans 9 % des cas. L'acuité visuelle monoculaire de près avec correction était de Parinaud 2 dans 100% des cas.

Nous avons utilisé la Solution Torique Zeiss et seulement la Solution Torique Zeiss. Cette solution englobe : la prise de mesures biométriques par le IOL MASTER version 5.4, le calcul de l'implant en ligne (site internet du Z CALC™ : <http://www.iolmaster-online.zeiss.com>), l'implant Acri. LISA Toric 466 TD (ou AT LISA 909M), l'outil Z ALIGN du système callisto. Les mesures biométriques ont été réalisées

## Résultats

Le recul moyen est de 1 mois. Aucune complication per ou post opératoire n'est à signaler. Aucun patient n'a présenté de perte de meilleure acuité visuelle corrigée monoculaire, en vision de loin ou en vision de près. L'acuité visuelle monoculaire de près sans correction est de parinaud 2 minimum dans 100% des cas. L'acuité visuelle monoculaire de loin sans correction est de 10/10 minimum dans 87 % des cas et de 8/10 à 9/10 dans 13% des cas. L'emmétropie à +/- 0,50 D de sphère et +/- 0,5 D de cylindre est obtenue dans

## RÉFÉRENCES

1. J Cataract Refract Surg. 2009 Jul;35(7):1244-50. Evaluation of image quality after implantation of 2 diffractive multifocal intraocular lens models. Castillo-Gómez A, Carmona-González D, Martínez-de-la-Casa JM, Palomino-Bautista C, García-Feijoo J.
2. J Cataract Refract Surg. 2008 Jun;34(6):942-8. Clinical outcomes and intraocular optical quality of a diffractive multifocal intraocular lens with asymmetrical light distribution. Alió JL, Elkady B, Ortiz D, Bernabeu G.

# Vitrectomie dans les œdèmes maculaires diabétiques : qu'avons nous appris en 15 ans ?

YANNICK LE MER - Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild, Paris

Jusqu'au début des années 90, les seuls traitements qui avaient fait la preuve de leur efficacité en cas d'œdème maculaire diabétique étaient l'équilibre du diabète et des facteurs de risque associés et la photocoagulation. Depuis les premières publications de l'*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), vaste étude multicentrique randomisée, il était établi que la photocoagulation était le seul traitement plus efficace que l'évolution naturelle en cas d'œdème maculaire cliniquement significatif, aussi bien pour les œdèmes localisés traités par photocoagulation focale<sup>(1)</sup> que pour les œdèmes diffus traités par grille maculaire<sup>(2)</sup>.

Cependant, certains de ces œdèmes diffus résistaient au traitement et parmi ceux-ci, quelques uns présentaient des caractéristiques anatomiques laissant supposer une pathologie associée de l'interface vitréo-rétinienne avec peut être une part tractionnelle mécanique ajoutée. L'idée de pratiquer une vitrectomie semblait donc logique.

## Vitrectomie pour œdème maculaire tractionnel chez le diabétique

La première publication portant sur ce sujet fut faite par H. Lewis en 1992<sup>(3)</sup>, présentant les résultats d'une vitrectomie sur 10 yeux de 10 patients,

une grille sur un œdème diffus ayant été inefficace dans 9 cas. L'ablation de la hyaloïde postérieure, geste nouveau à l'époque, permit d'améliorer l'acuité visuelle dans 9 cas, une disparition de l'œdème chez 8 yeux avec une amélioration dans les deux autres cas. Ces patients avaient été choisis en raison d'une interface vitréo-rétinienne brillante et tendue à l'examen ophtalmoscopique du fond d'œil.

Cette première publication fut confirmée peu de temps après par une équipe française<sup>(4)</sup>, portant sur une plus grande série de 22 yeux et retrouvant des résultats similaires.

Dès lors, il devint clair qu'en cas d'œdème avec une part tractionnelle, la vitrectomie était un traitement efficace, certainement plus que la photocoagulation, la part mécanique étant plus importante que la part de la capillaropathie dans l'apparition de l'épaississement maculaire.

Le seul problème était de définir le phénotype des œdèmes pouvant être concernés puisqu'en l'absence d'OCT à l'époque, seul l'examen clinique pouvait définir cet aspect « tendu » et brillant de la hyaloïde postérieure. Les preuves indirectes que pouvaient être un aspect particulier angiographique souvent retrouvé, l'œdème en « nid d'abeille » (*Figure 1*) ne furent pas confirmé par la suite lors de l'apparition du seul examen objectivant les tractions maculaires, l'OCT.

La première étude en OCT confirmant la traction associée à l'aspect « tendu »

et brillant de la hyaloïde postérieure fut faite en 2001 par PK Kaiser<sup>(5)</sup>. Cette étude montrait également sur 10 yeux la fréquence du décollement maculaire associé à la traction, expliquant ainsi l'amélioration visuelle apportée par la vitrectomie puisque la réapplication fovéolaire postopératoire pouvait ainsi s'accompagner d'une récupération fonctionnelle rapide.

Depuis, plusieurs études ont confirmé que lorsqu'existe une traction vitréo-maculaire patente objectivée par OCT sur un œdème maculaire du diabétique, la vitrectomie est un traitement efficace, anatomiquement et souvent visuellement. Par ailleurs, les résultats se prolongent sur plusieurs années et l'indication ne se discute donc pas, sans avoir à attendre les résultats d'un traitement par photocoagulation.

Le seul problème est donc de faire le diagnostic anatomique de la traction par OCT, simple dans certains cas, plus discutable dans d'autres. En effet, il ne

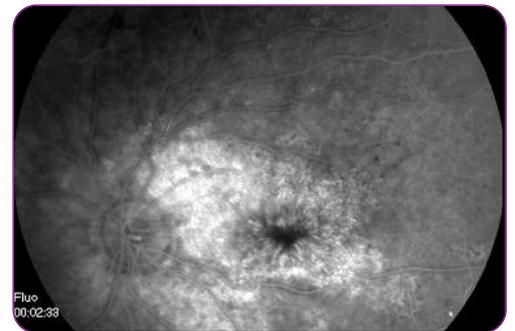


Figure 1 : Aspect en nid d'abeille de l'œdème diffus, souvent associé à une traction vitréo-maculaire

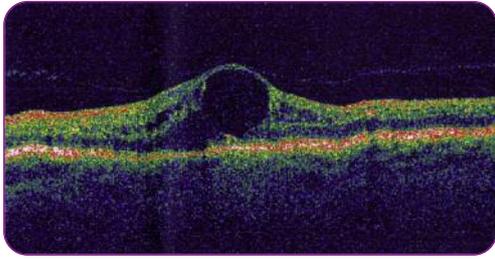


Figure 2 : Œdème sans décollement postérieur du vitré mais sans traction évidente

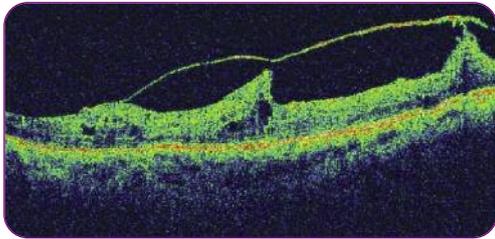


Figure 3 : Œdème diabétique tractionnel

suffit pas de faire un diagnostic d'absence de décollement postérieur du vitré (*Figure 2*) mais de mettre en évidence une traction certaine (*Figure 3*) pour porter une indication chirurgicale suivie d'un taux de succès élevé.

Si les choses sont donc claires dans cette indication, la fréquence de cet œdème tractionnel est faible, de l'ordre de 10 à 20% selon les différents critères utilisés dans les études systématiques.

## Vitrectomie pour œdème maculaire diabétique sans traction

En 1996, une publication vint remettre en cause les indications. En l'absence d'OCT mais avec comme critère opératoire non plus une interface brillante et tendue mais seulement l'absence de signes de décollement postérieur du vitré (DPV), N. Tachi<sup>(6)</sup> présentait une série de 58 yeux opérés par vitrectomie pour œdème maculaire

diffus. Les résultats étaient spectaculaires puisque 57 des 58 patients présentaient une amélioration visuelle, amélioration corrélée à une diminution des diffusions angiographiques chez 37 des 36 patients suivis à un an.

L'amélioration des techniques chirurgicales avec l'apparition du pelage de la limitante interne et des moyens d'imagerie objective avec la généralisation de l'OCT n'a cependant pas permis d'avancer sur le sujet. Plusieurs publications semblent montrer une certaine efficacité de la vitrectomie avec pelage de la limitante interne en l'absence de traction vitréenne antéro-postérieure mais aucune étude randomisée n'a pu le prouver.

Par exemple, si l'on prend la publication de **BJ Rosenblatt and coll.**<sup>(7)</sup>, sur une série rétrospective de 26 yeux de 20 patients, 13 (50%) ont une acuité visuelle améliorée, 3 (11,5%) une baisse de vision et 10 (38,5%) une acuité inchangée au terme des 6 mois de suivis. L'analyse multifactorielle retrouve que ce sont les plus mauvaises acuités qui sont le plus améliorées. Par ailleurs, seuls 14 yeux ont eu un OCT préopératoire et 13 ont une amélioration significative de l'épaisseur maculaire. Cependant, les auteurs ne précisent pas pourquoi les autres patients n'ont pas eu d'OCT et l'extrapolation est donc faite sur la moitié des patients seulement.

**Une autre étude publiée par T. Yamamoto et coll.**<sup>(8)</sup> conclut également que la vitrectomie est un traitement efficace sur l'épaisseur maculaire et l'acuité visuelle.

L'indication chirurgicale incluait 65 yeux de patients présentant un œdème maculaire résistant à un traitement par laser et une acuité visuelle inférieure à cinq dixièmes. Cependant 48 yeux avaient reçu une photocoagulation inefficace sur des microanévrismes et quatre une grille maculaire.

Ceci laisse déjà planer un doute sur le caractère diffus de l'œdème maculaire dont on sait que le traitement par laser repose sur une photocoagulation en grille.

Ensuite, 20 yeux présentaient une membrane épirétinienne visible en préopératoire. En postopératoire, 32 yeux (45%) présentaient une amélioration visuelle d'au moins deux lignes d'échelle EDTRS, 32 avaient une acuité inchangée et 4 une baisse d'acuité par glaucome néovasculaire dans 2 cas et augmentation de l'œdème dans 2 autres yeux. Le total est donc de 68 yeux contre 63 annoncés ce qui montre encore une fois les limites des études rétrospectives et enlève un peu de crédit aux résultats de cette étude concluant à l'efficacité de la vitrectomie dans l'œdème diabétique.

Un dernier exemple sera la publication de **KL Hartley et coll.**<sup>(9)</sup> portant sur 23 yeux opérés de vitrectomie pour œdème maculaire diabétique avec pelage de la limitante interne par trois chirurgiens différents sur une période de 5 ans, avec un suivi allant de 43 jours à deux ans. Les auteurs concluent à l'efficacité de ce traitement sur l'épaisseur maculaire mesurée en OCT mais à l'absence d'amélioration de l'acuité visuelle moyenne.

Cependant, outre la difficulté de suivre ces conclusions sur une telle étude, si on regarde les OCT montrés dans l'étude, on retrouve des œdèmes avec une évidente composante tractionnelle préopératoire, situation dans laquelle l'efficacité de la vitrectomie est largement déjà établie. Par ailleurs, les résultats publiés font état d'une amélioration dans environ 25% des yeux, d'une stabilisation dans 50% et d'une dégradation dans 25%, soit des chiffres superposables à ceux du traitement en grille des œdèmes diffus.

## Limitations des études publiées

Au total, si aucune preuve de l'efficacité de la vitrectomie pour œdème maculaire sans traction n'a pu être amenée, ceci tient à des erreurs méthodologiques fréquentes :

> **Aucun renseignement sur l'équilibre du diabète et le contrôle pressionnel** au cours de l'étude : il a été largement démontré que le contrôle des facteurs de risque généraux est un élément essentiel dans la prévention et le traitement des complications du diabète comme la capillaropathie.

Par exemple, le cas d'un patient suivi huit ans pour œdème maculaire est démonstratif. Une vitrectomie pour œdème sans décollement du vitré était pratiquée en 1999 (Figure 4a) avec résolution de l'œdème et amélioration visuelle à 6 mois (Figure 4b). Cependant, l'œdème récidivait à un an, peut être en raison d'une dissection incomplète à la surface de la rétine (Figure 4c). Le patient, amélioré sur le plan visuel, refusait une réintervention. Son diabète de type 1, mal équilibré, était finalement traité par pompe à insuline six ans après la date de la première vitrectomie. Après six mois de pompe à insuline, le patient ressentait une amélioration fonctionnelle confirmée par l'OCT (Figure 4d). L'état rétinien se maintient depuis.

> **Aucun renseignement sur l'évolution du suivi de l'autre œil** au cours du suivi des patients : le fait d'être inclus dans une étude avec suivi s'accompagne souvent d'une amélioration de la prise en charge générale, notamment dans le diabète. Lorsqu'on sait l'influence des facteurs généraux sur la rétinopathie diabétique, il est donc indispensable de connaître l'évolution de l'autre œil avant de conclure à l'effet d'un traitement local sur l'œdème maculaire. Par exemple, ce patient inclus dans une étude sur l'efficacité de la vitrectomie sur l'œdème maculaire a

obtenu un gain visuel et en OCT significatif sur son œil gauche (Figure 5a et b); cependant si on regarde l'évolution de son œil droit non opéré et simplement surveillé au cours du même suivi de deux ans (Figure 5c et d), on est en droit de douter du rôle de la vitrectomie.

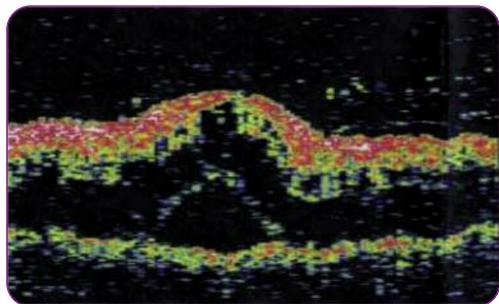


Figure 4a : Œdème préopératoire sans décollement du vitré

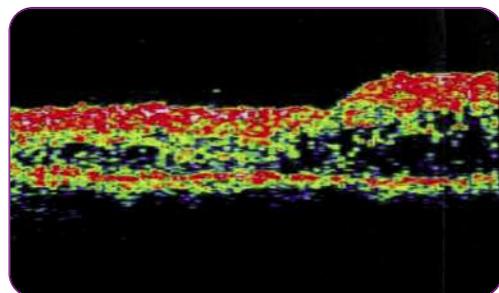


Figure 4b : Résultat à 6 mois

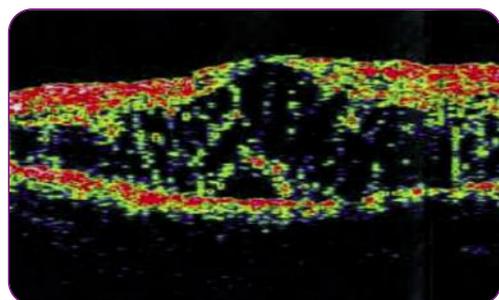


Figure 4c : Récidive à 1 an

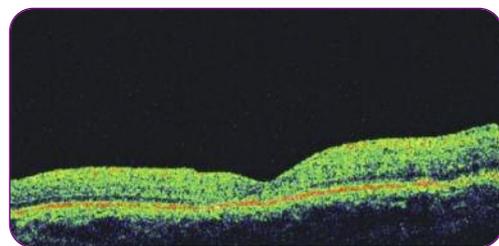


Figure 4d : Inchangé pendant 6 ans puis mis sous pompe à insuline

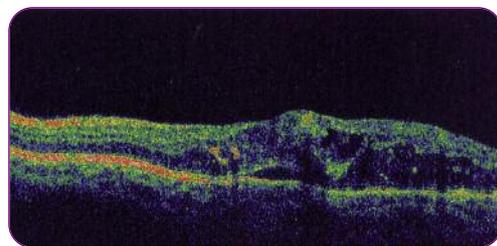


Figure 5a : Œdème maculaire OG préopératoire

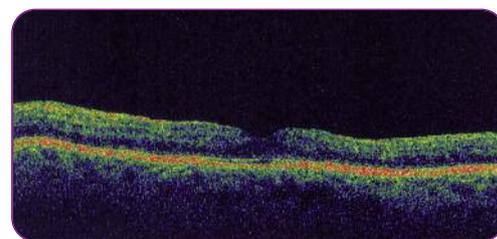


Figure 5b : Aspect postopératoire de l'OG à 2 ans

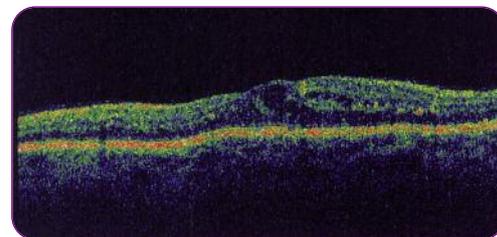


Figure 5c : OD du même patient à l'inclusion

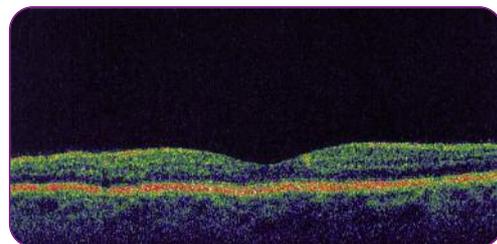


Figure 5d : Aspect de l'OD après 2 ans de surveillance simple

> **Pas de renseignements angiographiques clairs sur le type d'œdème**

et surtout, pas de lecture indépendante centralisée des OCT. Comme nous l'avons vu, il y a toujours des œdèmes à part tractionnelle claire mélangés à des œdèmes à vitré décollé, des membranes épitréiniennes maculaires détectées en pré-opératoire non mentionnées dans les études : cette absence de clarté dans les critères d'inclusion rend l'interprétation des résultats aléatoires.

Cependant, plusieurs travaux plus fondamentaux pourraient expliquer une efficacité de la vitrectomie : l'amélioration de l'apport d'oxygène à la rétine après vitrectomie a été depuis longtemps montrée par E. Stefansson puis plus récemment par N. Hohenkamp. La présence de cytokines comme le VEGF dans les membranes pré-rétiniennes du diabétique est un fait plusieurs fois publié et on peut donc imaginer que retirer le vitré, la hyaloïde postérieure et la limitante interne pourrait améliorer l'oxygénation rétinienne et diminuer la charge en cytokines localement.

## Conclusion

Depuis les premières publications sur le rôle de la vitrectomie dans les œdèmes diabétiques tractionnels, aucune autre preuve n'a été apportée sur l'efficacité du traitement dans les autres cas ou du moins de la supériorité de la vitrectomie par rapport aux autres traitements. Cette intervention comportant une iatrogénicité non négligeable, il faut donc être prudent dans les indications. Si les chercheurs ont pu amener des explications plausibles à une possible efficacité de la chirurgie des œdèmes maculaires diabétiques essentiellement par le biais d'une meilleure diffusion de l'oxygène dans la cavité vitréenne, les séries publiées, inhomogènes et rétrospectives, ne peuvent en aucun cas amener des arguments décisifs pour changer les décisions thérapeutiques.

En l'absence d'étude randomisée comparative, le premier traitement de l'œdème diffus reste donc la photocoagulation quand il n'y a pas de tractions vitréennes. C'est contre ce traitement de référence que devraient être organisées les études randomisées qui nous préciseront la place exacte des autres alternatives que sont les injections intra-vitréennes de différentes substances et la vitrectomie. L'utilisation

de cette dernière doit donc être discutée au cas par cas avec le patient en essayant d'établir le rapport bénéfice risque de façon informée. ■

Conflits d'intérêts : aucun

### ▶▶▶▶ Que retenir

Depuis plus de quinze ans, la vitrectomie a été proposée dans le traitement de certains œdèmes maculaires du diabétique. Elle est efficace en cas de traction vitréo-rétinienne pathologique mais aucune étude comparative n'a pu montrer son efficacité par rapport aux autres traitements en l'absence de traction avérée. Une amélioration de l'oxygénation rétinienne pourrait être un mécanisme thérapeutique plausible après vitrectomie mais actuellement, la comparaison est toujours en faveur de la photocoagulation dans les études à long terme.

### Points clés

- La vitrectomie est indiquée de première intention en cas d'œdème maculaire tractionnel
- Elle n'a pas d'indication claire en l'absence de traction
- L'équilibre du diabète reste le premier traitement de l'œdème maculaire diffus
- La photocoagulation reste le meilleur traitement à long terme de l'œdème maculaire diabétique

## RÉFÉRENCES

1. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group Arch Ophthalmol 1985; 103: 1796-1806.
2. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology 1987; 94: 761-774
3. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction Ophthalmology. 1992; 99: 753-759
4. van Effenterre G, Guyot-Argenton C, Guiberteau B, Hany I, Lacotte JL Oedème maculaire provoqué par la contraction de la hyaloïde postérieure dans la rétinopathie diabétique. Traitement chirurgical dans une série de 22 cas J Fr Ophthalmol. 1993; 16: 602-610
5. Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction Am J Ophthalmol, 2001; 131; 44-49
6. Tachi N, Ogino N Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 1996; 122: 258-260
7. Rosenblatt BJ, Shah GK, Sharma S, Bakal J Pars plana vitrectomy with internal limiting membranectomy for refractory diabetic macular edema without a taut posterior hyaloid. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005; 243: 20-25
8. Yamamoto T, Hitani K, Tsukahara I, Yamamoto S, Kawasaki R, Yamashita H, Takeuchi S. Early postoperative retinal thickness changes and complications after vitrectomy for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2003; 135: 14-19.
9. Hartley KL, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Murray TG. Pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling for diabetic macular edema. Retina. 2008; 28: 410-419.



Société  
Française  
d'Ophtalmologie

Présidente : Dr B. COCHENER  
Vice-Présidente : Dr C. VIGNAL-CLERMONT  
Secrétaire Général : Dr T. HOANG XUAN  
Secrétaire Général Adjoint : Dr E. SELLEM  
Trésorier : Dr L. DESJARDINS

8-11 mai 2010

Palais des Congrès  
2, place de la Porte Maillot  
75017 Paris

# 116<sup>e</sup> Congrès

de la **Société Française**  
**d'Ophtalmologie**



*Rapport annuel :*

**“Uvéites”** par le Dr Antoine BRÉZIN

*Thèmes du congrès :*

Nouveautés pour les GFA  
Les chirurgies combinées du cristallin  
Dernières avancées des lasers femtosecondes  
Baisse inexplicquée de l'acuité visuelle :  
de l'organique au psychosomatique  
Orbite : les prises en charges des tumeurs  
orbitaires - les cavités  
Prise en charge d'une diplopie aiguë - toxine  
botulique dans les troubles oculomoteurs  
Nouvelle imagerie de la rétine  
Pièges en oncologie  
Innovations thérapeutiques en rétine

*Les symposiums :*

- SFO - Chicago
- Européen
- Franco-Chilien
- Franco-Syrien

*Les rencontres :*

SFO-Sociétés de sur-spécialités  
(BFY, EBO, EVER, CFSR, SAFIR, SFG, SFR, SOPREF)

*Les cours de la SFO :*

Enseignement-Actualités : cataracte - DMLA  
Ateliers d'enseignement chirurgical  
Ateliers interactifs - Ateliers EPP

*Exposition technique :*

Plus de 100 exposants et  
20 symposiums en partenariat avec la SFO

**Dates à retenir :** Octobre 2009 : appel de communications  
1<sup>er</sup> Décembre 2009 : date limite de soumission des communications  
1<sup>er</sup> Février 2010 : date limite de réception des films

Société Française d'Ophtalmologie

17, Villa d'Alésia - F 75014 PARIS - Tel : 01 44 12 60 50 - Fax : 01 44 12 23 00 - [www.sfo.asso.fr](http://www.sfo.asso.fr) - e-mail : [sfo@sfo.asso.fr](mailto:sfo@sfo.asso.fr)

# Données en antibiothérapie \*

C. MARSAL ET L. BALLONZOLI - Service du Pr T. Bourcier CHU Strasbourg

## Introduction

Dans le cadre des Premières Journées de « *Réflexions Ophthalmologiques en Inflammation* » qui se sont déroulées les 29 et 30 janvier 2010 sous la présidence du Pr Laurent Kodjikian, un symposium satellite a permis de faire le point sur les données actuelles en antibiothérapie. Trois questions ont successivement été posées à trois experts en infectiologie oculaire ( Pr I. Cochereau (Paris), Pr A. Bron (Dijon), Pr T. Bourcier(Strasbourg)). Nous rapportons ici les points forts de leurs exposés.

## Faut-il utiliser le céfuroxime dans la chirurgie de la cataracte ?

Pr I. Cochereau (Paris)

Il est, tout d'abord, essentiel de noter que l'antibioprophylaxie dans la prévention de l'endophtalmie post-opératoire ne vient qu'en deuxième ligne et ne se conçoit que dans le cadre de règles strictes d'asepsie et d'anti-

sepsie. Le cahier des charges que doit remplir l'antibiotique dans ce cadre sont claires : l'efficacité de l'antibiotique doit être démontrée, il ne doit pas être toxique (utilisation chez le sujet sain) et sa voie d'administration doit être adaptée à la physiopathologie de l'endophtalmie postopératoire. L'utilisation à grande échelle impose que son coût doit être raisonnable et son spectre ciblé.

### Antibioprophylaxie par voie générale

La Société Française d'Anesthésie Réanimation précise que l'antibioprophylaxie par fluoroquinolone per os dans la chirurgie de la cataracte ne doit s'envisager que dans le cadre d'implantation secondaire ou chez le patient diabétique.

Une extension aux patients immuno-déprimés, aux monophthalmes et aux patients présentant des antécédents d'endophtalmie post opératoire semble licite.

### Injection intra-camérulaire

L'étude prospective multicentrique de l'*European Society of Cataract & Refractive Surgeons* (ESCRS) démontre que l'injection de céfuroxime intra-camérulaire (1 mg dans 0.1 ml) en fin d'intervention réduit de manière signi-

ficative le risque d'endophtalmie post-opératoire (absence d'injection associée à un risque relatif x 4.92). Cette injection semble donc conseillée et l'AFSSAPS devrait prochainement recommander cette injection « à la discrétion du chirurgien ». La reconstitution à partir du flacon pour injection intra-veineuse pourrait être faite par la pharmacie ou réalisée par le chirurgien au bloc opératoire (la règle 1flacon = 1 patient devant être formellement respectée). Dans le cas des patients allergiques aux Bêta-lactamines, la prudence serait de ne pas faire cette injection.

## Faut-il utiliser un collyre antibiotique en pré- ou en post-opératoire ?

Pr A. Bron (Dijon)

Les collyres antibiotiques ont essentiellement une action de surface. Ils ont un effet sur l'écologie bactérienne et induisent des résistances bactériennes. L'utilisation en pré-opératoire de fluoroquinolone en collyre n'a pas montré de diminution statistiquement significative du taux d'endophtalmie post-opératoire. Ces topiques antibiotiques ne sont donc pas recommandés en pré-opératoire. Il est, en revanche, important de préciser l'importance capitale de

\* Symposium ROI Lyon -29 Janvier 2010-Lyon

## Critères de grattage

3 : <3 mm de l'axe optique  
 2 : diamètre > 2mm  
 1 : tyndall > ou = 1+  
 Greffe  
 menace de Perforation  
 Endophtalmies sclérite associée  
 Aggravation sous traitement antibiotique empirique de 24h  
 suspicion Germe virulent

**Tableau 1 :** Critères imposant le prélèvement microbiologique devant un abcès cornéen

l'antisepsie pré-opératoire à la povidone iodée 5 % qui a déjà fait la preuve de son efficacité.

En matière de traitement post-opératoire, il existe en France un consensus professionnel sur l'utilisation de collyre antibiotique. L'AFSSAPS recommande cette utilisation post-opératoire jusqu'à étanchéité de l'incision. Il semble donc que les habitudes françaises en antibiothérapie post-opératoire soient mauvaises : durée trop longue qui favorise la sélection de germes résistants (notamment du fait de la mauvaise observance des patients). Les fluoroquinolones ne sont pas recommandées dans cette indication (risque de sélection de germes résistants).

## Intérêt d'un nouvel antibiotique collyre pour les pathologies de surface

Pr T. Bourcier (Strasbourg)

Le Professeur Bourcier nous a rappelé que 98% des kératites infectieuses sont bactériennes et que dans près de 50% des cas le port de lentille de contact est en cause (port prolongé, nocturne, erreur de manipulation). Devant un abcès de cornée 3 questions se posent : faut-il prélever, quels antibiotiques, faut-il hospitaliser ? 70% des bactéries impliquées dans les abcès de cornée sont des gram positifs (staphylocoque, streptocoque et pneumocoque) contre 30% de gram négatifs (pseudomonas et entérobactéries).

La plupart des antibiotiques disponibles en collyres commerciaux (aminosides, rifamycine, quinolones et azithromycine) ont un spectre large et une bonne tolérance. En revanche les collyres renforcés (ticarcilline, vancomycine, ceftazidime) restent réservés à un usage hospitalier en raison de leurs conditions de fabrication, de leur coût et de leur importante toxicité sur l'épithélium cornéen. Rappelons ici les critères de gravité requérant un grattage cornéen et par conséquent une hospitalisation : 1+ de tyndall en CA, 2 : abcès situé à

moins de 2 mm de l'axe optique et 3 : abcès de diamètre > ou = à 3 mm.

Soulignons l'intérêt de l'azithromycine en collyre unidoses dont les indications ne cessent d'augmenter tant en pathologies de la surface oculaire (trachome, conjonctivite à inclusion, rosacée oculaire, conjonctivites bactériennes) qu'en péri-opératoire (injections intra-vitréennes, post cataracte, post kératoplastie). En effet la posologie allégée (1gtte 2fois/jour sur 3 jours) permise par un effet post-antibiotique prolongé et une excellente pénétration intracellulaire améliore la tolérance et l'observance sans nuire à l'efficacité. ■

### Que retenir

- Importance capitale de l'antisepsie pré-opératoire par povidone iodée 5% dans la prévention des endophtalmies post-opératoires.
- L'injection de céfuroxime intracaméculaire (1 mg dans 0.1 ml) en fin d'intervention réduit de manière significative le risque d'endophtalmie post-opératoire
- L'antibioprophylaxie par fluoroquinolone *per os* dans la chirurgie de la cataracte ne doit s'envisager que dans des situations cliniques clairement définies.

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. Endophthalmitis Study Group, European Society of Cataract & Refractive Surgeons. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Jun;33(6):978-88.
- 2- Topical ocular antibiotics induce bacterial resistance at extraocular sites. Gaynor BD, Chidambaram JD, Cevallos V, Miao Y, Miller K, Jha HC, Bhatta RC, Chaudhary JS, Osaki Holm S, Whitcher JP, Holbrook KA, Fry AM, Lietman TM. *Br J Ophthalmol.* 2005 Sept;89(9):1097-9.
- 3- Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. *Br J Ophthalmol.* 2003 Jul;87(7):834-8.

# Supplémentation en acide folique, vitamines B6 et B12 et incidence de la DMLA

LIONEL BRETILLON - Equipe Œil, Nutrition & Signalisation

Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, UMR 1324 INRA, 6265 CNRS, Université de Bourgogne, AgroSup Dijon

Analyse critique des résultats présentés par William G. Christen et collaborateurs en 2009 dans *Arch Intern Med.* 169(4):335-341. Folic Acid, Pyridoxine, and Cyanocobalamin Combination Treatment and Age-Related Macular Degeneration in Women. The Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study.

La DMLA est la première cause de malvoyance dans les pays industrialisés. L'âge avancé est le premier facteur de risque. Les stades les plus initiaux de la pathologie sont appelés maculopathies et prennent aux stades avancés une forme dite atrophique dans 80% de la population des patients atteints de DMLA ou une forme néovasculaire chez les 20% restants. La forme néovasculaire fait l'objet de toute l'attention de la part du clinicien car la présence de ces néovaisseaux présente un fort risque d'hémorragie intra-rétinienne.

Limiter le développement pathologique est une préoccupation prégnante pour l'ophtalmologiste et un défi scientifique majeur compte tenu des évolutions démographiques attendues dans les décennies à venir et du coût socio-économique important des ces patients. Des données épidémiologiques ont rapporté le bénéfice d'une alimentation riche en acides gras oméga-3 et en caroténoïdes sur la prévention du développement et de l'évolution de la DMLA [1-3]. Conceptuellement il serait justifié de limiter le stress oxydant qui joue en effet un rôle important dans le développement de la DMLA. Cependant, les données s'agissant d'une éventuelle

protection de la DMLA par une supplémentation en  $\beta$ -carotène, vitamines C et E anti-oxydantes sont peu convaincantes [4], à l'exception de la combinaison avec du zinc qui pourrait s'avérer efficace [5].

L'homocystéine est un acide aminé soufré intermédiaire dans le métabolisme de la méthionine. Depuis quelques années, une association a été établie entre les concentrations plasmatiques élevées en homocystéine et l'augmentation du risque de pathologies liées à l'âge, comme l'athérosclérose ou les maladies neurodégénératives [6]. Certaines études ont rapporté une telle association avec la DMLA [7-9], à l'inverse d'autres [10]. Des études épidémiologiques ont montré que l'hyperhomocystéinémie est inversement associée aux teneurs circulantes et aux apports alimentaires en vitamines B6 et B12 et acide folique [11-14], qui sont des facteurs clés du métabolisme de l'homocystéine.

L'étude de Christen publiée en 2009 dans *Archives of Internal Medicine* [15] est intéressante à souligner. L'objectif de cette étude WAFACS (*Women's Antioxidant and Folic Acid*

*Cardiovascular Study*) a été d'évaluer l'effet d'une supplémentation en acide folique et en vitamines B6 et B12 sur l'incidence de la DMLA. Il s'est agi d'une étude randomisée, menée en double insu sur 5205 femmes de plus de 40 ans présentant au moins trois facteurs de risque de pathologie cardiovasculaire. La durée de l'intervention a été en moyenne de 7,3 ans. Elle a consisté en une prise quotidienne d'un placebo ou d'un supplément alimentaire contenant de l'acide folique (2,5mg/jour), de la vitamine B6 (50mg/jour) et de la vitamine B12 (1mg/jour). Les sujets inclus dans cette étude étaient précédemment les participants de l'étude WACS (*Women's Antioxidant Cardiovascular Study*) de supplémentation en vitamine E, vitamine C et  $\beta$ -carotène pendant 17 mois. La prise ou non de ces nutriments a été prise en compte dans l'analyse de l'incidence de la DMLA, de même que les autres facteurs reconnus de la DMLA comme l'âge ou le tabagisme.

Au terme de l'étude, 137 cas de DMLA ont été rapportés (55 dans le groupe expérimental et 82 dans le groupe placebo), dont 70 avérés par des signes de malvoyance (26 dans le groupe expérimental et 44 dans le groupe placebo). L'analyse statistique des

données a permis d'évaluer que la prise d'acide folique et de vitamines B6 et B12 réduirait le risque relatif de DMLA de 34 à 41%.

Le suivi du taux d'incidence cumulée au cours de la période suggère un bénéfice de la supplémentation dès 2 ans après le début de l'intervention pour ce qui concerne tous les cas de DMLA ou après 4 ans pour les cas de DMLA avérés par une diminution des capacités visuelles.

Cette étude suggère par conséquent le potentiel protecteur d'une supplémentation en acide folique et en vitamines B6 et B12 sur le développement de la DMLA chez les femmes présentant déjà un risque de pathologies cardiovasculaires. La DMLA ne saurait être considérée comme l'expression oculaire de l'athérosclérose, même si des associations épidémiologiques peuvent

être trouvées<sup>[16]</sup>. Cependant, DMLA et athérosclérose partagent des similitudes qui laissent penser qu'elles partagent une physiopathologie en partie commune. L'accumulation de lipides est un des traits communs. Ces lipides, dont le cholestérol, s'accumulent dans l'espace sub-endothélial des vaisseaux au cours de l'athérosclérose<sup>[17]</sup> et à la base de l'épithélium pigmentaire rétinien, au sein de la membrane de Bruch au cours du vieillissement et de la DMLA<sup>[18]</sup>.

L'effet protecteur de la supplémentation en acide folique et en vitamines B6 et B12 pourrait être en partie du à une diminution de l'homocystéinémie, comme le suggère l'analyse d'une sous-population de 150 sujets dans chaque groupe. En effet, l'homocystéinémie est diminuée de 18,5% dans le groupe expérimental par rapport au groupe placebo, ce qui représente une

différence de 0,31 mg/L. Cette diminution de l'homocystéinémie pourrait limiter le stress oxydant et l'expression du VEGF (*Vascular Endothelium Growth Factor*)<sup>[19]</sup>, qui sont tous les deux déterminants pour le développement de la DMLA. Un effet anti-oxydant direct de l'acide folique et des vitamines B6 et B12 peut être suspecté, en particulier en limitant la production d'oxyde nitrique, qui est un facteur clé dans le développement vasculaire au cours de la DMLA.

Les données de cette étude soulignent l'intérêt d'aborder la prévention de la DMLA par une approche nutritionnelle. Elles complètent en cela les données sur le bénéfice d'une alimentation riche en acides gras omega-3 à longue chaîne et en caroténoïdes<sup>[1-3]</sup>. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. SanGiovanni JP, Chew EY, Agron E, Clemons TE, Ferris FL, 3rd, Gensler G, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Klein R and Sperduto RD. 2008. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol* 126(9), 1274-9.
2. Age-Related Eye Disease Study Research Group. 2007. The Relationship of Dietary Carotenoid and Vitamin A, E, and C Intake With Age-Related Macular Degeneration in a Case-Control Study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol* 125(9), 1225-1232.
3. Sangiovanni JP, Agron E, Meleth AD, Reed GF, Sperduto RD, Clemons TE and Chew EY. 2009. {omega}-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr* 90(6), 1601-7.
4. Age-Related Eye Disease Study Research Group. 2001. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol* 119(10), 1439-52.
5. Age-Related Eye Disease Study Research Group. 2001. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 119(10), 1417-36.
6. Herrmann W. 2005. The Importance of Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Diseases: An Overview. *Clin Chem Lab Med* 39(8), 666-674.
7. Rochtchina E, Wang JJ, Flood VM and Mitchell P. 2007. Elevated serum homocysteine, low serum vitamin B12, folate, and age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol* 143(2), 344-6.
8. Seddon JM, Gensler G, Klein ML and Milton RC. 2006. Evaluation of plasma homocysteine and risk of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 141(1), 201-3.
9. Axer-Siegel R, Bourla D, Ehrlich R, Dotan G, Benjamini Y, Gavendo S, Weinberger D and Sela B-A. 2004. Association of neovascular age-related macular degeneration and hyperhomocysteinemia. *Am J Ophthalmol* 137(1), 84-89.
10. Heuberger RA, Fisher AI, Jacques PF, Klein R, Klein BEK, Palta M and Mares-Perlman JA. 2002. Relation of blood homocysteine and its nutritional determinants to age-related maculopathy in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 76(4), 897-902.
11. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW and Rosenberg IH. 1999. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 340(19), 1449-54.
12. Malinow MR, Bostom AG and Krauss RM. 1999. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 99(1), 178-82.
13. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D and Rosenberg IH. 1993. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *Jama* 270(22), 2693-8.
14. Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A and Becker PJ. 1993. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr* 57(1), 47-53.
15. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, Albert CM and Manson JE. 2009. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 169(4), 335-41.
16. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE and de Jong PT. 1995. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. *The Rotterdam Study. Am J Epidemiol* 142(4), 404-9.
17. Tabas I, Williams KJ and Boren J. 2007. Subendothelial Lipoprotein Retention as the Initiating Process in Atherosclerosis: Update and Therapeutic Implications. *Circulation* 116(16), 1832-1844.
18. Curcio CA, Johnson M, Huang JD and Rudolf M. 2009. Aging, Age-related Macular Degeneration, and the Response-to-Retention of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins. *Prog Ret Eye Res* 28, 393-422.
19. Lee I, Lee H, Kim J-M, Chae EH, Kim SJ and Chang N. 2007. Short-Term Hyperhomocysteinemia-Induced Oxidative Stress Activates Retinal Glial Cells and Increases Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Rat Retina. *Biosci Biotechnol Biochem* 71(5), 1203-1210.



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

## APOP 2010

Docteur Michel TAZARTES - Docteur Marie-Paule DEVALLY

**SAMEDI 27 MARS 2010**

**CHIRURGIE EN DIRECT :**  
CAVITÉ, ECTROPION, PTOSIS, TUMEUR DE PAUPIERE,  
VOIE LACRYMALE, BLEPHAROPLASTIE ...  
ET  
INJECTIONS « LIVE » DE TOXINE BOTULIQUE  
ET D'ACIDE HYALURONIQUE

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

De 8 h à 17 h avec un buffet sur place

Frais d'inscription : 150,00 euros par personne  
Par Email : [secretariat.tazartes@orange.fr](mailto:secretariat.tazartes@orange.fr) ou au 01 43 20 91 52

Renseignements pour tous ces congrès : 01 44 54 33 54

**Attention  
changement de date !!!!!!!!!!!**



Vendredi 25 Juin ( toute la journée) et Samedi 26 Juin (matin)

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

Pré programme :

**Vendredi (Toute la journée)**

- > **Conférence inaugurale :**  
B. cochener et JB Rottier : « L'avenir de l'ophtalmologie »  
avec F. Becquet, JF. Korobelnik avec S.Y Cohen, F. Ligneux et I. Meunier
- > **2 plénières**
  - Matin : Rétine Médicale
  - Après Midi : Uvéites 2010
 avec C. Herbort, L. Kodjikian, Ph. Le Hoang et M. Weber
- > **3 ateliers au choix 8h30:**
  - Orbito- Palpébral
  - Réfractive
  - Imagerie du segment postérieur
- > **3 ateliers au choix 14h:**
  - Exploration du Segment antérieur
  - Glaucome
  - Contactologie

**Samedi (Matin)**

- > **1 plénière :**
  - Glaucome
 avec H. Bresson Dumont, G. peigné, PJ Pisella et J.P renard  
(en attente de confirmation)
- > **3 ateliers au choix (8h30)**
  - Ophtalmo-Pédiatrie
  - Vidéos de « Rétine chirurgicale »
  - Vidéos de « Chirurgie de segment antérieur »



**Vendredi (Après midi et soir)**

- > **4 Ateliers (au choix 2 par 2) :**
  - Rétine médicale/Ptosis de l'adulte (14h)
  - Vidéos de chirurgie difficile de la cataracte/Ophtalmo-Pédiatrie (15h)
- > **1 plénière : Segment Postérieur**
- > **Soirée Symposium satellite**

**Samedi (Matin)**

- > **Séance plénière : « La myopie en 2010 » avec 7 interventions :**
  - l'enfant myope
  - lentilles de contact et myopie
  - chirurgie de la cornée
  - chirurgie du cristallin
  - rétine maculaire
  - vitré et rétine périphérique
  - papille et glaucome
- > **Symposium séminaire : segment antérieur**

**SOP**  
Réunion Plénière des Sociétés d'Ophtalmologie de France  
sous l'égide de la Société d'Ophtalmologie de Paris  
**Samedi 20 Novembre 2010**  
8h à 13h - Salons Hoche - Paris 8  
**Infections oculaires**  
Présidents : G. Coscas et Ch. Baudouin | Rapporteurs principaux : Pr B. Bodaghi, Pr T. Bourcier, Pr A. Bron

**RETINA  
LYON 2010**  
Actualités rétine médico-chirurgicale  
Présidentes : Dr Martine Maugeat-Fajsse & Dr Maddalena Quaranta-El Maftouhi  
**vendredi 10 décembre & samedi 11 décembre 2010**  
Hôtel Hilton Lyon - Cité Internationale

**Et en 2011...**  
**Les 11èmes Journées de  
Réflexions  
Ophtalmologiques**  
**Jeu 10, Vendredi 11 et Samedi 12 Mars 2011**  
Cité des Sciences et de l'Industrie - Paris  
Président : Pr Christophe Baudouin  
**2ème Congrès  
R.O.I. Lyon**  
RÉFLEXIONS OPHTHALMOLOGIQUES EN INFLAMMATION  
Président : Pr Laurent Kodjikian  
**Vendredi 9 et Samedi 10 décembre 2011**  
Cité Internationale - Centre des Congrès - Lyon



## Hoya Surgival Optics vente Directe des Implants Intraoculaires en France

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2010, le groupe HOYA, fabricant d'implants intraoculaires, commercialise ses produits en direct et en exclusivité en France avec sa propre force de vente.

Son équipe commerciale est disponible pour vous présenter une gamme d'implants réputés pour leur qualité optique et diffusés dans le monde entier :

- Acrylique Hydrophobe Asphérique (ABC design)
- Préchargé dans un injecteur à usage unique iSert™
- Mini-incision de 2,3,0 à 2,4 mm
- Avec ou sans filtre de lumière bleue

En 2010, seront présentés de nouveaux modèles d'implants, tels que HOYA iMics1 NY-60, monobloc au design original pour micro-incision 2,0 mm.

Contacts : N° Tel Vert : 0 800 919 425 - N° Fax : 0 800 915 212 - [www.hoyasurgopt.fr](http://www.hoyasurgopt.fr)

*D'après un communiqué de presse de Hoya*

## Le Prix 2009 de la Fondation Dalloz au Dr Eric Gabison



Praticien hospitalier-universitaire à Paris, Hôpital Bichat Claude Bernard, Fondation A. de Rothschild (Université Paris VII)

Le Dr Eric Gabison est récompensé pour ses travaux de recherche de cicatrisation cornéenne.

Ses études sur les Métalloprotéinase Matricielles ont permis d'identifier de nouveaux mécanismes cellulaires impliqués dans les ulcérations de la cornée avec des applications dans le domaine de la cicatrisation (cutanée et cornéenne), l'angiogénèse (cornéenne et tumorale) et l'invasion tumorale.

Chaque année depuis 2002, la Fondation Dalloz (abritée par l'Institut de France) remet un prix d'un montant de 25 000 € sur proposition des Professeurs Yves Pouliquen et Jean Rosa. Citons parmi les anciens Lauréats Héléne Dollfus, François Malecaze et Francine Behar-Cohen.

*D'après un communiqué de presse de la Fondation Dalloz*

## Dr David Van Pottelberge : Directeur du Marketing de Horus Pharma

Fort de son développement soutenu depuis sa création en 2003, le Laboratoire Horus Pharma qui développe des solutions innovantes en ophtalmologie, structure sa division marketing. Elle sera dirigée par le Dr David Van Pottelberge, Docteur en Médecine Vétérinaire, 41 ans, titulaire d'un CES d'ophtalmologie et diplômé de Sup de Co.

Cette structuration de Horus Pharma sera, sans aucun doute, sa meilleure rampe de lancement pour sa stratégie de conquête à l'international. Conquête dont les piliers reposent sur les valeurs historiques fondamentales d'Horus Pharma : **proximité avec les patients et les professionnels de l'ophtalmologie**, a souligné Claude Claret, co-fondateur et DG du Laboratoire.

*D'après un communiqué de presse de Horus Pharma*

## DMLA, le SOS da Retina France

C'est le cri d'alarme de l'association RETINA FRANCE qui soutient, aide et renseigne les nombreuses personnes dans notre pays, atteintes de ce handicap visuel.

A partir du 22 mars 2010, un livret bleu comprenant une grille de dépistage de la DMLA sera offert sur simple demande au siège de l'association avec le numéro Azur mis en place : 0 810 30 20 50 ou va le site internet [www.retina.fr](http://www.retina.fr) <<http://retina.fr>>, rubrique « Nous contacter ».

Association Retina France [www.retina.fr](http://www.retina.fr) <<http://retina.fr>>  
2, Chemin du Cabirol - 31770 Colomiers

*D'après un communiqué de presse de Retina France*

## Actualités Proclear EP : précisions...

Il manquait à « l'Actualités Proclear EP » du mois dernier quelques précisions sur les résultats de cette lentille progressive qui s'adapte comme une lentille sphérique. Côtés résultats, notons que 98% des porteurs équipés de Proclear® EP sont satisfaits de leur vision<sup>(1)</sup>.

(1) : Performances cliniques de Proclear EP auprès de 500 porteurs (vision satisfaisante, bonne ou excellent). CooperVision data on file 2008.

## Nouveautés 2010 du Laboratoire Ophtalmic



- **Ophthalmic Max2** : pack Silicone + site web Ophthalmic Max2  
[www.ophtalmicmax2.fr](http://www.ophtalmicmax2.fr) <http://ophtalmicmax2.fr>
- **Ophthalmic 1 day Toric** : boîte de 90 lentilles → budget porteur à partir de 1,50 € !
- **Ophthalmic RGP : RGPack** : économique et pratique !

*D'après un communiqué de presse d'Ophtalmic*

## Lissac, un retour gagnant à la télévision

La grande nouveauté 2010, c'est le retour de Lissac en télévision avec un dispositif innovant en matière de communication.

En 2010, Lissac sera présent tous les jours durant 10 mois sur l'ensemble des chaînes hertziennes de France Télévision (France 2, France 3 et France 5), avec **8 spots par jour toute l'année**.

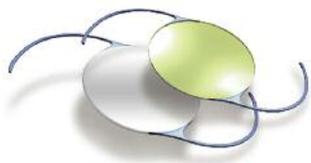
Le thème de la première campagne est l'opération « Verre Crizal Forte », du 25 janvier au 17 avril 2010.

L'objectif de Lissac Opticien et d'Essilor est de permettre à tout porteur de verres unifocaux ou progressifs de « **Bien mieux voir** » grâce au confort visuel apporté par le traitement Crizal Forte. Lissac garantit 3 ans le nouveau verre anti-rayures Crizal Forte d'Essilor

[www.lissac.fr](http://www.lissac.fr) ou télécharger l'appli Lissac sur votre iPhone



*D'après un communiqué de presse de Lissac*



## Actualités EBC Medical : de VIC à Calhoun...

**EBC Médical** développe son pôle R&D et implante sa filiale, Vision Innovation Center, dans le pôle de compétitivité de la route des lasers en Gironde (Pessac)

2009 a été une année placée sous le signe de la diversification de ses activités pour **EBC Medical** : l'entreprise essonnoise, spécialisée depuis 2002 dans le matériel d'optique, a renforcé son pôle de Recherche et Développement et a créé sa filiale **Vision Innovation Center (V.I.C.)** prochainement certifiée ISO pour accroître sa capacité d'innovation.

2010, EBC Medical reste distributeur des marques qu'elle représente en France (Tomey, Optovue, Ziemer, Calhoun, Reichert) et se lance, grâce à sa filiale, dans la réalisation de sa gamme de produits.

Par ailleurs, insistons sur une véritable révolution dans le traitement chirurgical de la cataracte : **les implants ajustables par la lumière (Light Adjustable Lenses – LAL®)** et distribués par EBC Medical.

Ce nouveau concept d'implants ajustables en post-chirurgie (Light Adjustable Lenses – LAL®), développé par **Calhoun Vision**, offre aux chirurgiens de la cataracte la possibilité de corriger la réfraction résiduelle, après implantation, sans procédure chirurgicale additionnelle. Deux à trois semaines après l'intervention, lorsque l'incision est cicatrisée, la réfraction peut être adaptée en fonction des besoins du patient en modifiant la puissance de l'implant par la simple émission non-invasive des ultra-violet. Plus de 1000 implants ont déjà été posés en Europe : Allemagne, Espagne, UK, France.

Les premiers essais réalisés par le Dr M. Assouline (Clinique de la Vision, Paris) ont donné des résultats très satisfaisants et particulièrement dans les cas d'astigmatisme où la correction est totale après la pose des implants LAL®. **Un Atelier pratique lors des prochaines JRO** permettra à M. Assouline de présenter durant 1h30 l'implant Calhoun (Ve 12 Mars 2010 à 16h45).

**Contact :** Gilles LEMOINE Tél : 06.15.86.44.88 ou 01.60.19.66.14

*D'après deux communiqués de presse de EBC Medical*

## www.ophtalmo.TV



Lancée officiellement depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2010, **Ophtalmo.TV** est la première WebTV francophone dédiée aux ophtalmologistes et à tous les professionnels de l'ophtalmologie et de la vision : opticiens, orthoptistes, industriels et presse médicale.

Avec déjà plus de 35 000 pages vues, un temps moyen de visite de 10 mn, le nombre d'inscrits (près de 700 abonnés), ne cesse de grandir, prouvant l'intérêt et la place d'Ophtalmo.TV.

Gratuite, son accès est **strictement réservé aux professionnels** après inscription.

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier Ophtalmo.TV est accessible sur tous les mobiles. La création d'Ophtalmo.TV a été assurée par Arnaud Danse, Directeur de la Publication et la conception confiée à Damien Poirot, Webmestre. Le Dr Jean-François Girmens (CHNO des XV-XX – Sce du Pr Sahel) et le Dr Patrice Vo Tan (Paris) assurent la Direction de Rédaction.

Chaque mois, **un journal télévisé** est diffusé et propose une information riche et variée sous **différents formats** : interviews, dossiers thématiques, compte-rendu de congrès, EPU...

Sous un regard différent et complémentaire, des interviews d'intellectuels, de philosophes et d'artistes sensibles à l'univers de l'ophtalmologie sont aussi diffusés.

Facile, pratique et pédagogique, tout en restant scientifique, Ophtalmo.TV contribue à l'information et à la formation médicale continue ophtalmologiques.

**Réflexions Ophtalmologiques** souhaite plein succès à ce nouveau média !

## Johnson & Johnson Vision Care

## Actualités Johnson & Johnson Vision Care : des produits et des hommes

**Johnson & Johnson Vision Care** devient leader en jetable journalier sphérique grâce à l'innovation **1-Day Acuvue® TruEye™**.

**1-Day Acuvue® TruEye**, la 1<sup>ère</sup> jetable journalière en silicone hydrogel, a modifié significativement les habitudes de prescriptions des ophtalmologistes.

La combinaison d'un matériau et d'une modalité de remplacement performants répondent aux critères exigés par les ophtalmologistes pour optimiser la santé oculaire en contactologie.

Cet engouement a été matérialisé par les résultats d'une enquête auprès des médecins montrant que les lentilles de la gamme 1-Day Acuvue® sont considérées – par près de 50 % des ophtalmologistes – comme les jetables journalières de 1<sup>ère</sup> intention pour les nouveaux et anciens porteurs.



### Du mouvement chez Johnson & Johnson Vision Care

Nicolas Ploquin est promu Managing Director, Johnson & Johnson Medical Devices & Diagnostic Turquie & Cordis Turquie Middle East & Africa. Il laisse sa place de General Manager, Johnson & Johnson Vision Care France à Jean-Michel Lambert, anciennement Directeur Commercial France puis Europe de l'Ouest.

Il aura pour mission de poursuivre la croissance et les succès de la Division Vision Care en France, bâti sur des partenariats forts avec les professionnels de santé, ophtalmologistes et opticiens, et le lancement de lentilles de contact innovantes afin d'affirmer le leadership de Johnson & Johnson dans cette catégorie.

*D'après deux communiqués de presse de Johnson & Johnson Vision Care*