

# Résumé du congrès de l'ARVO 2006 à Fort Lauderdale (Floride, USA) du 30 avril au 4 mai 2006

Zuzana Schlegel (1), Liem Trinh (2), Antoine Labbé (2), Sylvère Dupont-Monod (2).

(1) Service d'Ophthalmologie du Centre Hospitalier de Blois, France.

(2) Service d'Ophthalmologie III du CHNO des Quinze-Vingts, Paris, France.

Chaque année au début du mois de mai, le congrès de l'ARVO (*Association for Research in Vision and Ophthalmology*) réunit sur 5 jours à Fort Lauderdale (Floride, USA) des milliers de chercheurs en ophtalmologie de tous continents autour des thèmes les plus variés aussi bien en recherche fondamentale qu'en recherche clinique.

Cette année plus de 5900 communications (posters ou communications orales) ont été présentées. Compte tenu du nombre de ces travaux, et plutôt que d'offrir un résumé non exhaustif de l'ensemble des communications, nous avons décidé d'aborder les principaux thèmes émergents de ce congrès.

L'actualité cette année a reposé en grande partie sur les anti-VEGF avec en tête d'affiche le Bevacizumab (AVASTIN®) et les très nombreuses études s'y rapportant. La neuroprotection et le traitement du glaucome avec l'apparition des prostaglandines sans conservateur, la chirurgie réfractive avec les nouveautés en matière d'aberrations optiques et de laser femtoseconde, et la chirurgie du segment antérieur avec le développement des kératoplasties endothéliales ont été très largement étudiés. Les innovations de l'imagerie du segment antérieur, de la cornée avec la microscopie confocale *in vivo*, et du segment postérieur ont également été présentées. La chirurgie du segment postérieur était aussi mise à l'honneur à travers de nombreuses communications tant sur le plan des indications opératoires du décollement de rétine que sur la comparaison des vitrectomies en 20, 25 et plus récemment 23 Gauge. Enfin, les nouveautés dans le domaine de la néovascularisation cornéenne et des cellules souches ont été abordées.

## Rétine médicale

### Anti-VEGF

L'évènement du congrès cette année était l'arrivée et le développement des stratégies anti-VEGF qui ont fait l'objet de très nombreuses communications avec notamment les résultats d'études préliminaires sur leur efficacité. Les anticorps anti-facteurs de croissance endothéliaux vasculaires représentent aujourd'hui un secteur thérapeutique en pleine expansion et porteur d'espoir pour le traitement de la DMLA et des autres affections rétiniennes.

Les trois molécules anti-angiogéniques ayant fait l'objet de communications sont tout d'abord le Bevacizumab (Avastin®) avec 77 communications, puis le Pegaptanib (Macugen®) avec 39 communications et enfin le Ranibizumab (Lucentis®) avec 17 communications.

Concernant la DMLA, l'utilisation de ces molécules semble donner des résultats très encourageants. Les trois anti-angiogéniques: Avastin®, Macugen® et Lucentis® en injection intravitréenne apparaissent comme des thérapies efficaces sur les néovaisseaux de la DMLA comme le montrent des travaux sur l'amélioration de l'acuité visuelle et des signes angiographiques ainsi que sur la diminution de l'épaisseur maculaire à l'OCT à court terme.

Ces injections ont été bien tolérées, aucun incident ou complication n'ayant été répertorié (pas d'inflammation notamment ou d'effet systémique). Les études *in vivo* chez l'animal et l'homme n'ont pas montré de toxicité rétinienne. La combinaison PDT et Lucentis® est également très encourageante sur la régression des néovaisseaux. Des études à plus long terme seront réalisées afin de mieux évaluer la place de ces nouveaux traitements dans la stratégie thérapeutique de la DMLA ainsi que leurs effets indésirables et leur durée d'efficacité.

Les indications de ces traitements semblent pouvoir s'étendre à d'autres affections rétiniennes. De nombreuses communications sur l'Avastin® ont montré des résultats positifs quant à son utilisation dans d'autres affections comme la rétinopathie diabétique proliférante avec une régression de la rubéose irienne une semaine après injection ou la régression de néovaisseaux rétiniens. L'Avastin® a également été étudié dans les occlusions veineuses où il semblerait être efficace sur la régression de l'œdème maculaire. L'Avastin® a aussi été utilisé avec succès comme traitement adjuvant pré-opératoire des décollements de rétine tractionnels compliquant les occlusions veineuses proliférantes, permettant une diminution des néovaisseaux et donc un geste opératoire plus simple. Enfin, l'Avastin® semble aussi être efficace dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens compliquant les stries angioïdes, la myopie forte ou encore la maladie de Von Hippel-Lindau.

Le Macugen® a également été utilisé dans d'autres indications que la DMLA comme la rétinopathie diabétique proliférante, la rétinopathie des prématurés ou la vitrorétinopathie exsudative familiale avec des résultats encourageants. Les occlusions veineuses centrales de la rétine ont aussi été traitées avec succès dans d'autres études avec le Lucentis®.

Ces traitements anti-angiogéniques offrent de grands espoirs au vu des résultats présentés dans ces études et compte tenu de l'étendue de leurs indications. Un recul supplémentaire est néanmoins nécessaire avant de conclure à leur supériorité par rapport aux autres thérapies plus classiques.

## **DMLA**

D'autres traitements de la DMLA ont fait l'objet de travaux cliniques, notamment les traitements adjuvants de la PDT. En effet, la combinaison d'injections de Triamcinolone en intravitréen ou en sous-ténonien avec la PDT semble être très efficace sur la régression des néovaisseaux et sur la régression des décollements de l'épithélium pigmentaire.

L'utilisation de traitements immunosuppresseurs associés à la PDT dans les néovaisseaux choroïdiens d'origine inflammatoire semble donner aussi d'excellents résultats.

## **Glaucome**

Plus de 500 posters et communications orales étaient consacrés cette année au glaucome à l'ARVO. Epidémiologie, génétique, diagnostic, évaluation fonctionnelle et structurelle, thérapeutique médicale et chirurgicale, neuroprotection ou encore qualité de vie, tous les aspects de cette pathologie ont été abordés. Quelques points utiles en clinique mais aussi quelques nouvelles pistes de recherche méritent d'être rapportés.

### **Epidémiologie**

Concernant l'épidémiologie du glaucome, de nombreux travaux analysant l'incidence et la prévalence de cette maladie dans différentes ethnies et populations ont été présentés. En France, la prévalence du glaucome primitif à angle ouvert était estimée à 2% de la population

âgée de plus de 40 ans. Cette prévalence sous-estimerait nettement la réalité. Une étude française portant sur un échantillon de population non sélectionné de grande taille montre qu'une hypertension oculaire (> 21 mmHg, HTO) a été retrouvée chez 10,1% des hommes et 6,4% des femmes. Un glaucome a été confirmé chez 2,2% des hommes et 3% des femmes de cet échantillon.

L'analyse des données des grandes études sur le glaucome (EMGT, OHTS, EGPS, Blue Mountains Eye Study, AGIS) apporte toujours des informations cruciales sur l'histoire naturelle du glaucome, les facteurs de risque de glaucome, les facteurs de risque de progression de la maladie, l'évolution des déficits du champ visuel, l'évolution de la PIO ou encore le rôle du traitement. Quand on analyse la PIO, le champ visuel et les facteurs de risque de progression chez les patients avec un glaucome débutant non traités, l'évolution sur 6 ans montre que la PIO ne varie pas sauf dans les cas de glaucome pseudo-exfoliatif. 67,8% des patients ont une progression de l'atteinte de leur champ visuel. Cette aggravation de l'atteinte du champ visuel était fonction de la PIO à l'inclusion, de l'âge ou de l'existence d'un glaucome pseudo-exfoliatif. Ces facteurs prédictifs de progression sont par ailleurs indépendants de l'existence ou non d'un traitement.

À côté des facteurs de risque de glaucome déjà connus comme l'élévation de la PIO, l'âge, les maladies cardiovasculaires, une cornée fine, l'atteinte du champ visuel (PSD) ou le rapport C/D augmenté, de nombreux autres facteurs de risque (ou protecteur) potentiels ont été étudiés. Parmi ceux-ci, une consommation importante d'alcool (>30g/j) ou encore la consommation de carottes semblerait diminuer le risque de développer un GPAO. Le rapport bénéfique/risque de cette consommation d'alcool et l'évaluation prospective sur de grandes cohortes de ces résultats doivent néanmoins être encore évalués.

### **Mesure de la pression intraoculaire**

La mesure de la pression intraoculaire reste un élément essentiel du suivi et du dépistage des patients glaucomeux. Les problèmes de mesure de la pression intraoculaire, et en particulier ceux liés aux variations de l'épaisseur cornéenne, ont été également abordés. La comparaison entre la tonométrie à contour dynamique (DCT), sensée s'affranchir de la pachymétrie, et la tonométrie de Goldmann, montre une sous-estimation des valeurs de PIO mesurée avec le tonomètre de Goldmann. Il existe en revanche une bonne corrélation entre les valeurs mesurées avec la tonométrie dynamique et avec la tonométrie de Goldmann. Des études suggèrent que la tonométrie à contour dynamique ne permet pas de s'affranchir complètement des contraintes liées à l'épaisseur cornéenne. Enfin, l'épaisseur cornéenne seule ne semble pas suffisante pour corriger la PIO mesurée avec le tonomètre de Goldmann.

### **Thérapeutique**

Dans le domaine de la thérapeutique et des traitements topiques en particulier, de nombreuses études cliniques comparant l'efficacité et la tolérance des différents traitements anti-glaucomeux ont été présentées. À côté d'une nouvelle prostaglandine (tafluprost) ou encore d'une nouvelle association thérapeutique (timoptol + alphagan, Combigan®), c'est dans le domaine des conservateurs qu'un changement majeur mérite d'être rapporté. Une étude comparant le travoprost avec et sans chlorure de benzalkonium a montré une efficacité comparable entre les deux formulations. Peut-être bientôt les prostaglandines sans conservateur ?

Au-delà de tel ou tel traitement topique plus ou moins bien toléré c'est le problème de l'observance qui a été abordé par différents travaux. Les traitements locaux du glaucome permettent une réduction de la progression de la maladie de 60%. Cependant, ces résultats obtenus dans les conditions idéales des études cliniques (médicaments gratuits, visites fréquentes et suivi rapproché) sont différents de ceux observés dans les conditions réelles de

la pratique clinique. Les patients ne mettent pas leur traitement de manière continue après la prescription (en partie dû au coût du traitement), la fréquence d'instillation n'est pas respectée, leur compréhension du rationnel du traitement est mauvaise. Seul 25% des patients sont persistants dans leur traitement après un an. Enfin, les effets secondaires des traitements topiques ont été sous-évalués, en particulier celui de cataracte secondaire. Le développement de nouvelles approches thérapeutiques permettant l'amélioration de l'observance (dispositif à libération prolongée, nanotechnologies) permettrait de prévenir de manière plus efficace encore la perte visuelle liée au glaucome.

En parallèle des traitements agissant directement sur une diminution de la pression intraoculaire, l'effet d'autres molécules comme les statines, l'aspirine ou encore les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont étudiés dans le glaucome. Même s'il semble que les statines soient associées à une progression plus lente de l'atteinte du nerf optique ou que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion aient un effet favorable sur les champs visuels des patients avec un glaucome à pression normale, ces résultats doivent encore être confirmés par des études contrôlées randomisées.

Dans le cadre des nouvelles approches thérapeutiques du glaucome, la neuroprotection, qui consiste non plus à cibler la baisse de la pression intraoculaire mais directement la perte neuronale (cellules ganglionnaires), a fait l'objet de nombreuses communications. Testés sur des modèles animaux de glaucome, des substances comme la minocycline ou certains dérivés du cannabis semblent avoir un effet neuroprotecteur.

### **Génétique**

De nombreux travaux étaient également consacrés à la génétique du glaucome. Les mutations du gène de la myociline mais également les polymorphismes du gène WDR36 ont fait l'objet d'études dans différentes populations et de nouvelles mutations ont été décrites. Ces résultats confirment également des études cliniques qui montrent le caractère héréditaire de la forme et des caractéristiques papillaires.

### **Glaucome, qualité de vie.**

Enfin, la notion de qualité de vie a été largement abordée chez les patients glaucomeux. Au-delà de la pression intraoculaire, de l'excavation papillaire ou d'une altération du champ visuel, c'est l'impact ou le futur impact sur leur qualité de vie qui préoccupe les patients glaucomeux. Même si les instruments de mesure de cette notion complexe sont encore imparfaits, la notion de qualité de vie reste un enjeu majeur pour la prise en charge du patient glaucomeux au sens large.

## **Chirurgie du segment antérieur et chirurgie réfractive**

### **Aberrations optiques**

Les quatorze dernières années ont vu apparaître de nombreuses innovations dans le domaine de la chirurgie réfractive parallèlement au développement des connaissances sur les aberrations optiques. 19 études ont traité de l'utilité des fronts d'onde en chirurgie réfractive. L'aberrométrie est actuellement utilisée pour évaluer la qualité de l'image optique et également la tolérance d'erreurs rotatoires dues au mauvais positionnement des implants intraoculaires customisés. Avec la technique de LASIK guidé par le front d'onde, les aberrations de haut degré ne s'avèrent pas être très handicapantes pour la vision de près, alors que la correction cible est calculée à partir des aberrations de front d'onde en fixation de loin. Les aberrations postopératoires ont été également comparées entre les yeux myopes et hypermétropes, avant la chirurgie par CustomCornea LASIK®. La découverte de coma

vertical et des aberrations sphériques, qui changent positivement chez les myopes et négativement chez les hypermétropes, n'avait pas été décrite précédemment.

Une corrélation entre aberrations cornéennes de haut degré (notamment coma et trèfle), pression intraoculaire et pachymétrie chez les myopes forts a été retrouvée dans une étude. Actuellement, de nombreuses études recherchent à définir un indice d'erreur de front d'onde qui pourrait servir de valeur prédictive de vision et estimer l'influence des aberrations de haut degré sur la perception des contrastes.

Enfin, les aberrations optiques sont également utiles en optique adaptative où elles servent de facteur correcteur pour améliorer la résolution et le contraste de l'imagerie rétinienne. La combinaison de l'optique adaptative avec l'imagerie rétinienne par microscope à balayage laser multiphotonique a été réalisée, utilisant le laser femtoseconde et la tomographie rétinienne, et a permis de compenser les aberrations optiques telles que les comas, trèfles, défocus, astigmatismes, les aberrations sphériques et dynamiques.

### **Kératoplastie endothéliale**

La kératoplastie lamellaire postérieure (PLK) ou kératoplastie lamellaire endothéliale profonde (DLEK) (avec sa variante : la kératoplastie endothéliale avec stripping de la Descemet, DSEK) est une alternative récente, pratiquée par certaines équipes, à la kératoplastie transfixiante (KT) dans le cadre des dystrophies endothéliales de Fuchs et les dystrophies endothéliales du pseudophake.

Les résultats semblent prometteurs concernant la DLEK, notamment avec l'intervention combinée DLEK et phakoémulsification très efficace sur la récupération visuelle. La récupération de la fonction endothéliale dans la DLEK, estimée par la stabilisation de la pachymétrie s'effectue en 1 mois. La tension oculaire semble s'élever modérément, pouvant aggraver ou faire apparaître un glaucome, néanmoins de manière moins importante que dans les KT.

Certains inconvénients de ces nouvelles techniques apparaissent dans certaines communications. En effet, une étude semble montrer une plus grande perte de cellules endothéliales avec la DLEK par rapport à la KT et il semble y avoir également plus de haze après DLEK.

L'apport de la microscopie confocale *in vivo* est intéressant pour étudier l'interface et le comptage de kératocytes dans la kératoplastie endothéliale.

### **Mitomycine C et PKR**

5 études sur l'utilisation de la mitomycine C, un agent anti-mitotique, dans la kératectomie photoréfractive (PKR), ont montré qu'à différentes concentrations (0.02%, 0.002% ou 0.04% en fonction de l'étude), l'application de mitomycine C sur la cornée après PKR à des durées différentes (variant de 12 secondes à 2 minutes en fonction des études) permettait de diminuer la survenue d'un haze en post-opératoire de manière significative.

### **Laser Femtoseconde**

Dans la technique du LASIK, l'arrivée récente du laser femtoseconde, qui permet une découpe du capot au laser, a permis de réduire certaines complications liées à la découpe mécanique au microkératome du capot. 32 communications ont traité du laser femtoseconde avec ses nouveaux champs d'application.

De nombreuses études comparatives entre le laser femtoseconde et le microkératome ont été présentées. Le laser femtoseconde semble supérieur sur l'économie d'épaisseur cornéenne, sur l'architecture des bords du capot, microscopiquement plus clairs et mieux définis, et sur la géométrie du capot plus standardisée. Au sujet de la sécheresse oculaire induite après LASIK,

il semble que le laser femtoseconde entraîne plus de perte de mucocytes que la découpe au microkératome.

La microscopie confocale *in vivo* a étudié l'interface après laser femtoseconde et a retrouvé une périphérie du capot présentant une réaction cicatricielle plus intense qu'avec l'utilisation d'un microkératome, mais il semble exister autant de particules dans l'interface avec les deux techniques. Il est enfin intéressant de noter que selon diverses études, les deux techniques sont relativement similaires concernant les résultats visuels, la perte de densité nerveuse cornéenne sous-basale, la densité cellulaire cornéenne stromale, la densité des kératocytes, ainsi que la sensibilité cornéenne. L'utilisation du laser femtoseconde est recommandée pour le LASIK pratiqué sur kératoplasties transfixiantes.

Un cas d'apparition de bulles de gaz en chambre antérieure après laser femtoseconde a été rapporté.

L'utilisation du laser femtoseconde ne s'arrête pas au LASIK. En effet, différentes communications ont présenté l'extension de ses indications notamment dans les kératoplasties lamellaires antérieures : le laser femtoseconde permet alors de préparer le greffon et le lit du receveur grâce à une découpe plus précise avec un temps opératoire plus court et moins d'astigmatisme induit. Le laser permettrait également pour les kératoplasties lamellaires une trépanation oblique, de même configuration pour le donneur et le receveur, qui assurerait une très bonne étanchéité. D'autres résultats proposant également le traitement réfractif de la cornée greffée par le laser femtoseconde semblent prometteurs.

Le laser femtoseconde est également intéressant dans les kératoplasties transfixiantes pour la trépanation cornéenne et la préparation du greffon grâce à une découpe plus fine.

Enfin une communication a présenté le nouveau laser femtoseconde : le DaVinci®Femtolasers, émettant des impulsions de laser infrarouge à énergie nanojoule, qui possède des avantages comme son volume plus petit, son poids plus léger, et sa mobilité accrue par rapport à l'Intralase. Il n'y a pas de production de bulles de gaz en chambre antérieure et la découpe des capots est plus régulière.

Il ne faut pas oublier les nouvelles techniques d'imagerie microscopique cornéenne et rétinienne, possibles grâce au laser femtoseconde, notamment la microscopie de fluorescence par excitation multiphotonique. Ces techniques ont permis d'approfondir les connaissances sur les structures cellulaires, telle que l'organisation du collagène cornéen, l'autofluorescence de l'épithélium cornéen, l'imagerie tridimensionnelle de la lame criblée humaine *post mortem* ou l'examen des cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine. Des études sont en cours d'évaluation expérimentale sur des modèles animaux.

Une étude pratiquée chez des yeux de porcs *ex vivo* a utilisé le laser femtoseconde pour augmenter l'élasticité cristallinienne et donc reconstituer une accommodation cristallinienne, ce qui pourrait devenir une piste intéressante pour le traitement de la presbytie des yeux phiques.

## **Rétine chirurgicale**

### **Décollement de rétine du pseudophaque**

Les différentes modalités chirurgicales concernant les décollements de rétine du pseudophaque ont été étudiées, notamment dans l'étude prospective multicentrique incluant 681 patients du Pr Heimann. Les différents travaux suggèrent tous de pratiquer la vitrectomie de première intention, ce qui permet une diminution de la prolifération vitréo-rétinienne et du nombre de réinterventions par rapport à une indentation seule. L'association d'une indentation à la vitrectomie est recommandée par ailleurs, car elle semble plus efficace que la vitrectomie

seule. Cependant la combinaison vitrectomie plus indentation devrait être plus étudiée spécifiquement prochainement pour préciser ses modalités.

### **Vitrectomie 25 Gauge**

La vitrectomie 25 Gauge dont l'utilisation est maintenant largement développée a fait l'objet de 25 présentations. Différentes communications s'intéressant aux diverses indications possibles de la vitrectomie 25 Gauge ont démontré la faisabilité et l'efficacité de cette technique pour les trous maculaires, les membranes épitréiniennes, les décollements de rétine et les complications chirurgicales de la rétinopathie diabétique proliférante. Les procédures combinées vitrectomie 25 Gauge et phakoémulsification semblent donner d'excellents résultats. Le recours à la vitrectomie 25 Gauge dans la chirurgie de la cataracte compliquée d'issue de vitré a été suggéré et permettrait une vitrectomie plus complète tout en étant peu invasive.

Des travaux comparant le système 20 Gauge avec le système 25 Gauge ont mis en évidence un nombre de complications similaire entre les deux systèmes mais avec une relative prédominance de déchirures rétinienne pour le 20 Gauge. Le temps opératoire et la rapidité de récupération visuelle sont largement en faveur du système 25 Gauge.

Une communication a démontré l'intérêt de l'examen OCT sur les sites de sclérotomie des vitrectomies 25 Gauge en montrant une discontinuité de la sclère et la présence de fluide sous-conjonctival et sous-ténonien.

Il a été également recommandé de réaliser des incisions tunnelliées pour le système 25 Gauge car plus étanches que les incisions droites.

Enfin, deux communications ont abordé le très récent système 23 Gauge en présentant ses atouts. En effet, la vitrectomie 23 Gauge est une nouvelle alternative aux 2 systèmes existants 20 et 25 Gauge, reprenant les avantages de chacun et devenant ainsi un compromis prometteur. Ce système, sans suture, permettant de garder un temps opératoire court caractéristiques du 25 Gauge mais avec une maniabilité des instruments comparable au 20 Gauge.

L'anesthésie topique a été proposée pour les vitrectomies en 25 et 23 Gauge et donnerait des résultats similaires voire supérieurs à ceux des anesthésies péri-bulbaires.

## **Imagerie**

### **Microscopie confocale *in vivo* de la cornée**

L'étude de la cornée par microscopie confocale *in vivo* donne des résultats impressionnants tant sur la connaissance de l'anatomie cornéenne que l'apport diagnostique ou l'établissement de classification des différentes pathologies.

Le microscope confocal HRT II a été l'objet de nombreuses communications grâce à l'utilisation de son module cornéen. En effet, cette technique a permis de décrire et ainsi mieux étudier une multitude de pathologies telles que la kératite à fusarium, le syndrome de Marfan, les blépharites, le syndrome sec associé ou non au syndrome de Gougerot-Sjogren, les sclérites, les précipités rétro cornéens dans les uvéites, les kératites récidivantes et enfin la maladie de Fabry. La microscopie confocale apporte des éléments intéressants pour le diagnostic positif *in vivo*, l'orientation étiologique, la compréhension anatomique et physiopathologique et enfin l'établissement d'un degré de sévérité pour ces différentes pathologies. L'utilisation du module cornéen du HRT II permet aussi d'analyser une technique chirurgicale pour vérifier son efficacité ou pour mieux décrire les différentes structures anatomiques impliquées. Ainsi, les bulles de filtration dans la chirurgie du

glaucome, les kératoplasties lamellaires antérieures et endothéliales, et la greffe de membrane amniotique ont été finement analysées en microscopie confocale *in vivo*. Celle-ci semble s'imposer comme un outil indispensable dans la pratique quotidienne des pathologies de la cornée.

D'autres microscopes confocaux ont aussi été présentés comme les microscopes Confoscan 3 et 4 ou le microscope confocal à multiphotons utilisant un laser pulsé femtoseconde, notamment pour étudier la densité et l'organisation des nerfs ou du collagène cornéens.

Pour finir, des études ont comparé la mesure des autres paramètres cornéens entre la microscopie confocale et les appareils actuels de référence. Par exemple, le comptage cellulaire endothélial a été comparé entre le confoscan 3 et la microscopie spéculaire, et la mesure de la pachymétrie entre microscopie confocale, orbscan, pentacam et pachymètre à ultrasons. Pour chacun de ces paramètres, les mesures réalisées entre les différents appareils étaient significativement différentes.

### **Imagerie rétinienne**

53 communications ont traité des nouvelles technologies d'imagerie rétinienne. L'imagerie par optique adaptative de haute résolution de la rétine humaine s'avère être une technique potentiellement puissante qui fournit des mesures détaillées et précises. Cependant, sa limite repose sur la région rétinienne explorée, trop étroite avec une localisation incertaine, qui rend difficile la corrélation avec la morphologie complète. Pour pallier cette limite, un nouveau système hybride, qui associe simultanément la haute et basse résolution en combinant SLO et OCT, permet ainsi de localiser précisément la région explorée. Une autre modalité, l'AOSLO (l'imagerie SLO améliorée d'optique adaptative), exige la correction des aberrations de haut degré notamment le défocus et l'astigmatisme, et utilise donc un miroir idéal déformable. Les avantages apportés par l'optique adaptative dans les ophtalmoscopes SLO reposent sur une luminosité, un contraste et une résolution accrues. Leur champ d'application s'étend non seulement de la mesure de la densité des cônes à la rétinite pigmentaire, mais également aux dystrophies des cônes et des bâtonnets, aux cellules de l'épithélium pigmentaire, à la circulation et la vascularisation rétinienne, et enfin à la couche des fibres nerveuses. L'AOSLO s'est déjà révélée comme une méthode explorant la rétine humaine *in vivo* de façon non invasive, à l'échelle cellulaire. Malgré sa limitation par les aberrations optiques de bas et haut degré, sa capacité de discrimination des différentes couches de la rétine est extrêmement précise. L'utilisation du miroir micro-déformable de petite taille rend le système portable, non invasif, et donc très pratique pour l'utilisation clinique. Il s'agit encore d'un autre exemple de l'utilisation des technologies MEMS (systèmes micro-électromécaniques 1-10 $\mu$ m).

L'imagerie des cellules ganglionnaires peut être utile dans de nombreuses applications futures. Pour améliorer la résolution et reconnaître les différentes sous populations cellulaires *in vivo*, il sera aussi nécessaire d'utiliser l'optique adaptative. La classification des cônes qui repose sur leurs propriétés spectrales a été réalisée par la caméra rétinienne utilisant l'optique adaptative dont la vitesse d'analyse est très rapide (trois secondes).

Technique très prometteuse pour l'étude des pathologies rétinienne, le *spectral domain* OCT est conçu pour analyser la couche des fibres nerveuses, les cellules ganglionnaires et la couche plexiforme interne. Il peut générer la carte détaillée des couches rétinienne, visualiser et quantifier les déficits des fibres ou localiser la diminution de la couche ganglionnaire. L'OCT 3D a permis de visualiser la lame criblée et ses pores, structurés en colonnes dans les niveaux superficiels et profonds et permettra un nouvel abord dans l'exploration anatomique de la neuropathie optique glaucomateuse. L'épaisseur rétinienne n'est pas le seul facteur prédictif de l'altération du champ visuel. La réflectivité interne des différentes couches de la rétine peut également fournir des informations nécessaires pour comprendre les modifications



pathologiques de la morphologie rétinienne.

La périmétrie objective est une mesure non invasive qui reflète la fonction mitochondriale du tissu rétinien pendant l'obscurité et la stimulation par Flickers, dans l'espace, le temps et la profondeur. Elle révèle la capacité fonctionnelle de la rétine en répondant à la stimulation lumineuse. Cette périmétrie objective et sa correspondance métabolique permettent la détection précoce des déficits fonctionnels dans le glaucome et les maladies rétinienne d'origine vasculaire avec une haute résolution spatiale et une technique rapide.

La première étude d'imagerie optique après stimulation électrique de la rétine, par stimulation transrétinienne suprachoroïdienne, a été reportée. La réflectivité est très probablement relative à l'activité neuronale après stimulation électrique.

## **Uvéites**

Les uvéites bénéficient depuis peu d'un nouvel arsenal thérapeutique : les anticorps monoclonaux anti-TNF qui ont fait l'objet de 10 communications avec l'Infliximab (Remicade®) et l'Adalimumab (Humira®). Les différentes études (notamment l'étude multicentrique avec un suivi de 46 semaines RESCU du Pr Smet) portant sur l'utilisation de ces molécules dans les uvéites non infectieuses réfractaires aux autres traitements ont montré une efficacité des anti-TNF avec une amélioration ou une stabilisation de l'acuité visuelle et un contrôle de l'inflammation avec un suivi d'un an. La tolérance de ces molécules semble très satisfaisante avec peu d'effets secondaires anaphylactiques ou infectieux. Cette classe thérapeutique pourrait représenter une solution d'avenir pour les uvéites pédiatriques qui répondent bien à ces traitements selon deux études et qui présentent peu d'effets secondaires. Des premiers épisodes d'uvéite ont été relevés chez des patients traités par anti-TNF sans que l'on sache si ces uvéites sont imputables à ces molécules ou à la maladie systémique sous-jacente.

## **Néovascularisation cornéenne**

La cornée est un tissu immunologiquement privilégié grâce à son caractère avasculaire et l'existence d'une barrière hémato-oculaire. 26 communications ont essayé d'élucider les mécanismes angiogéniques ou de proposer des nouveaux traitements potentiels.

L'inhibition de la néovascularisation cornéenne a été étudiée avec de nouvelles molécules réservées jusqu'à présent pour le traitement des affections rétinienne. L'instillation sous-conjonctivale de VEGF Trap supprime le développement des néovaisseaux cornéens et réduit l'infiltration cornéenne par les leucocytes. Il n'a pas été noté d'effets systémiques particuliers et le VEGF Trap libre est indétectable dans le sérum. La combinaison avec un traitement par PDT est également encourageante, car une photothrombose a été obtenue immédiatement et a été vérifiée par angiographie fluorescéine et ICG. Pour obtenir un résultat positif, les auteurs proposent plusieurs séances thérapeutiques, les doses étant similaires à celles utilisées pour les affections choroïdiennes. La régression des néovaisseaux cornéens avec utilisation des anticorps monoclonaux anti-VEGF tels que le Bevacizumab, en instillation topique, est significativement efficace mais incomplète. Une possibilité thérapeutique de prévention contre la réponse angiogénique de la cornée lésée est l'application topique d'acide tétradécanoïque. Elle s'avère plus efficace que la dexaméthasone et réduit l'érosion épithéliale. De nombreuses autres molécules ont également été proposées : diclofenac,

ketorolac, anti-VEGF siRNA, liquide amniotique, les facteurs anti-TNF et les anti-intégrines. Les facteurs angiogéniques impliqués dans la néovascularisation cornéenne semblent nombreux et multiples, le traitement doit probablement être élargi à plusieurs mécanismes. Les applications sont larges, non seulement pour le traitement curatif des néovaisseaux cornéens, mais également pour le traitement préventif après traumatisme ou lésion inflammatoire ou pour une préparation avant kératoplastie.

## Cellules souches

Les cellules souches représentent dans de nombreuses pathologies un enjeu thérapeutique certain. De nouvelles applications pour la réparation tissulaire sont présentées dans les 103 communications sur les cellules pluripotentes, d'origine embryonnaire, mésenchymateuses, rétiniennes et hématopoïétiques. Elles peuvent fournir des réponses aux questions concernant la différenciation et la communication cellulaire. Des problématiques éthiques ou morales sur la production de « chimères » sont soulevées. L'utilisation des cellules inter-espèces et trans-tissulaires est toujours expérimentale et controversée.

Les cellules souches stromales en culture peuvent participer au développement des bioprothèses cornéennes. En effet, leur production de matrice extracellulaire et la structure de leur cytosquelette *in vitro* est similaire aux kératocytes. Le potentiel de réussite de transplantation allogène peut être augmenté par la purification des cellules embryonnaires par transduction du gène PAX6. Les cellules ainsi modifiées peuvent être utilisées comme restaurateur de la cornée lésée de manière comparable aux cellules épithéliales. Transplanter des cellules souches pluripotentes, capables de se différencier en cellules épithéliales cornéennes, au niveau de la cornée, grâce à la membrane amniotique, présente une possibilité de traitement des insuffisances limbiques. Il est possible également d'utiliser les cellules souches cultivées *ex vivo post mortem*, mais avec précaution par rapport à l'âge du sujet donneur et aussi par rapport à la distribution régionale cornéenne qui s'avère non uniforme. La première étude humaine a montré la réussite de transplantation de cellules souches épithéliales limbiques de culture provenant des biopsies autologues ou des cornées de cadavres allogènes.

Le segment postérieur peut également bénéficier de ces nouvelles explorations thérapeutiques. Physiologiquement, les cellules souches rétiniennes, les cellules progénitrices, existent chez les adultes en périphérie sous la limitante interne, aux côtés des cellules destinées à la différenciation neuronale, pour établir des contacts synaptiques corrects. Elles co-expriment les facteurs de transcription des cellules rétiniennes embryonnaires, CHX10 et PAX6. Ensuite ces cellules évoluent dans la profondeur de la rétine, avec un gradient de différenciation vers les cônes et les bâtonnets et constituent les sites de genèse du nouveau circuit rétinien tout au long de la vie. Des études ont montré que la réparation rétinienne peut se faire par les cellules souches dérivées de la moelle osseuse. Ces cellules peuvent effectivement se différencier en de nombreux types cellulaires, y compris en neurones qui peuvent migrer au niveau du site rétinien approprié et se différencier en photorécepteurs. La solution proposée pour la réparation de l'épithélium pigmentaire rétinien est la transplantation des cellules souches hématopoïétiques, modifiées *ex vivo* pour induire la différenciation spécifique et ensuite migrer dans la couche de l'épithélium pigmentaire endommagée. Cette capacité de différenciation, pluripotente, peut s'orienter aussi vers les cellules de la couche ganglionnaire rétinienne après une neuropathie optique ischémique antérieure aiguë. La formation pratiquement nulle des tératomes dans les tissus receveurs, c'est-à-dire l'absence de risque tératogène, est la condition *sine qua non*.

## Nanobiotechnologie

Les progrès récents réalisés dans le domaine des sciences biomédicales sont étroitement liés aux avancées de la nanotechnologie. Il s'agit notamment de « robots » à l'échelle cellulaire qui fonctionnent *in vivo* à l'intérieur même des cellules ou des molécules. Ces innovations technologiques ont fait l'objet de 11 communications orales.

Les dendrimères sont des macromolécules avec une précision structurale qui comprend un poids moléculaire défini, un nombre précis de surfaces et de groupes chimiques qui leur donne la propriété de communiquer avec d'autres molécules. En thérapie génique, il a été proposé d'utiliser des nanoparticules d'ADN dans le traitement des maladies héréditaires cécitantes, injectées par voie sous rétinienne pour les cellules cibles comme les photorécepteurs, l'épithélium pigmentaire et le nerf optique et par voie intravitréenne pour les cellules cibles rétiniennes internes. Cette méthode d'injection sans vecteur viral représente un système sûr et très efficace dans la thérapie génique.

La notion de biodégradation a également été évoquée concernant la durée de vie très courte des appareils nanotechnologiques programmés pour quelques semaines. Ces différents appareils sont classés en systèmes micro- ou nano-électromécaniques (MEMS 1-10 $\mu$ m, NEMS 1-100nm, systèmes moléculaires < 1nm).

La biotechnologie peut être appliquée à la stimulation cellulaire, pour moduler différentes fonctions cellulaires telles que la différenciation, l'adhésion, la migration, la forme, l'orientation, la prolifération, la température, le contact intercellulaire et enfin le pH. Les perspectives d'application possibles à l'ophtalmologie s'étendent des cellules souches, de la prothèse cornéenne, aux lentilles intraoculaires en passant par les valves de filtration ou encore les systèmes de délivrance de médicaments. L'objectif est de produire des surfaces biométriques bien définies pour moduler le comportement cellulaire; de programmer la topographie biométrique de substrat cellulaire ou des molécules aux surfaces actives. Les progrès en matière de recherche en ophtalmologie dans les années à venir vont reposer sur la multidisciplinarité et la collaboration entre chercheurs et développements technologiques.

Cette année encore, le congrès de l'ARVO a été particulièrement riche en innovations avec un éventail de sujets toujours élargi. Tous les domaines de l'ophtalmologie ont été représentés avec les plus éminents spécialistes internationaux et les dernières nouveautés présentées. Rendez-vous est pris pour la prochaine édition en 2007.