

SAFIR 2017

Apports de la pharmacologie moderne dans la chirurgie de la cataracte

Le symposium organisé par Théa fait le point sur les apports des Big Data, la dilatation peropératoire et l'intégration de la surface oculaire en chirurgie.

Que nous apprennent les Big Data sur l'endophtalmie et l'OMC ?

D'après l'intervention du Pr Vincent Daien, CHU Montpellier

Les données de "vie réelle" ont été définies par l'agence européenne du médicament comme correspondant à un recueil de données en dehors d'un essai contrôlé randomisé et sont depuis quelques années en plein essor. Les sources de Big Data sont diverses, le dossier médical électronique ou encore les données médico-administratives. La Food and Drug Administration (FDA) développe des recommandations sur l'utilisation des données de vraie vie dans les soumissions réglementaires des médicaments. Elles sont devenues un complément aux essais randomisés.

Ces données ont par exemple été utilisées pour étudier l'utilisation de la céfuroxime en vie réelle. En 2012, la céfuroxime en injection intracaméculaire a été approuvée par l'agence européenne du médicament dans la prévention de l'endophtalmie postopératoire, remplaçant alors l'utilisation de la lévofloxacine intraveineuse. Basée sur les Big Data de données médico-administratives, l'étude du Pr Creuzot-Garcher (*Ophthalmology*. 2016) a montré que l'évolution et l'incidence de l'endophtalmie postchirurgie de la cataracte a diminué depuis l'utilisation de la céfuroxime en fin d'intervention.

Les Big Data peuvent aussi être utilisés pour réaliser une épidémiologie analytique afin de rechercher les facteurs de risques associés à des pathologies. Ainsi, l'équipe de Pr Daien (*JAMA Ophthalmology*. 2016) a pu modéliser que l'utilisation d'une antibioprofylaxie diminuait le risque d'endophtalmie postopératoire de

40% et a confirmé les facteurs de risques classiques d'endophtalmie. Par exemple, la rupture capsulaire avec vitrectomie multiplie ce risque par 5.

Cette étude a également montré une bonne tolérance de la céfuroxime. La toxicité rétinienne et le risque d'œdème maculaire postopératoire n'apparaissent qu'en cas de surdosage ou une mauvaise préparation dans des études antérieures. Comme pour le risque d'endophtalmie postopératoire, le principal facteur de risque d'œdème maculaire (OM) postopératoire est la rupture capsulaire avec vitrectomie. Mais l'utilisation de la céfuroxime n'as pas d'incidence sur le taux d'OM, que ce soit chez les patients avec ou sans rupture capsulaire.

Concernant l'incidence du syndrome d'Irvine Gass, elle dépend de la méthode diagnostique :

- 5% d'œdème diagnostiqué par angiographie à la fluorescéine (Kusbeci T. *Curr Eye Res*. 2012),
- 3% par OCT (Kusbeci T. *Curr Eye Res*. 2012),
- 1,17% d'OM clinique si elle est basée sur l'acuité visuelle chez des patients non diabétiques et sans rupture capsulaire (Chu *et al. Ophthalmology*. 2016),
- inférieure à 1% si traitée (Daien *et al. Ophthalmology*. 2016)

Ses facteurs de risque sont : la présence d'une membrane épitréiniennne, un antécédent d'occlusion veineuse rétinienne, un antécédent de décollement de rétine, une uvéite, une rupture capsulaire ou un diabète (plus le stade de rétinopathie est élevé, plus le risque d'OM postopératoire est important).

Il existe cependant des biais et des limitations dans les données de Big Data

car elles se basent sur des données médico-administratives qui ne concernent que les patients couverts par une assurance maladie. Ainsi, les Big Data permettent d'établir des associations mais pas de relation de cause à effet (coïncidence et non causalité). Il faut donc abaisser le seuil de significativité à $p < 0,01$ et il est important de faire des validations externes ou croisées.

Une approche simplifiée et sécuritaire : la dilatation peropératoire

D'après l'intervention du Pr Marc Labetoulle, CHU Bicêtre

La chirurgie de la cataracte est la procédure chirurgicale la plus fréquente (après les IVT). L'obtention d'une mydriase stable et d'une anesthésie efficace restent fondamentales pour la sécurité et des conditions chirurgicales optimales. Ces étapes nécessitent du temps et un suivi important, et comportent des risques de surdosage systémique et de toxicité pour l'épithélium cornéen, en particulier chez les patients âgés.

Les agents mydriatiques utilisés habituellement lors de la chirurgie du cristallin peuvent s'accompagner d'effets indésirables :

- hypertension artérielle, syncope, infarctus du myocarde, tachycardie et arythmie pour la néosynéphrine,
- bouche sèche, tachycardie, céphalées et réactions allergiques pour le tropicamide.

Les mydriatiques et anesthésiques «faits maison», c'est-à-dire par préparation magistrale sur table, présentent quant à eux des risques liés aux erreurs médicales (dilution, solvant) et des risques d'infection. Il y avait donc un besoin



réel de solutions standardisées directement injectables et soumises à un contrôle qualité industriel.

La première solution standardisée disponible est une association de deux mydriatiques et un anesthésique (phényléphrine 0,31% + tropicamide 0,02% et lidocaïne 1%), se présentant sous forme d'ampoule à utiliser pour un seul œil et en injection intracaméculaire (1 injection de 200 µL). Elle est indiquée pour la chirurgie de la cataracte chez les patients qui ont eu lors des visites préopératoires une dilatation de la pupille satisfaisante suite à l'instillation des mydriatiques. En effet, cette injection intracaméculaire ne peut dilater davantage une pupille ayant du mal à se dilater sous collyres mydriatiques.

Une étude de phase III a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité (mydriatique et anesthésique) et la sécurité d'utilisation de l'injection, versus les thérapies topiques standards (Labetoulle *et al. Br J Ophthalmol.* 2016). Lors de l'utilisation de collyres standards, la pupille diminue de taille au cours de la chirurgie après le capsulorhexis. Avec l'injection intracaméculaire, le myosis initial se transforme rapidement en mydriase après injection (95% de la dilatation maximale obtenue en 30 secondes) et cette dilatation reste stable et persiste jusqu'à la fin de la chirurgie. Malgré une taille légèrement inférieure en début d'intervention, la taille de la mydriase obtenue par injection devient supérieure à la dilatation par collyre en fin d'intervention sans ajout de mydriatiques supplémentaires.

Les autres avantages de l'injection sont :

- un meilleur confort des patients lors de l'insertion de l'implant intraoculaire,
- pas ou très peu de passage systémique des mydriatiques,
- moins de brûlures, irritations, picotements à J28 (car l'économie des collyres permet probablement de diminuer la toxicité épithéliale cornéenne),
- un chirurgien à l'aise lors de la chirurgie grâce à la stabilité de la dilatation pupillaire.

On ne retrouve pas de différence de toxicité endothéliale ni de différence d'acuité visuelle, de pression intraoculaire postopératoire ou encore de différence d'effets indésirables (rupture capsulaires, œdème maculaire, épaissement rétinien) entre le groupe collyre et le groupe injection. La durée opératoire était également identique dans les deux groupes.

En conclusion, cette solution standardisée ne requiert qu'une injection pour obtenir une mydriase rapide et stable. Il est associé à une bonne tolérance locale et systémique, à un meilleur confort peropératoire pour le patient et une diminution du temps passé dans le service de chirurgie ambulatoire.

Pourquoi intégrer la surface oculaire en chirurgie ?

D'après l'intervention du Pr Béatrice Cochener

La chirurgie de la cataracte coupe des nerfs cornéens, crée de l'inflammation et une hypoesthésie cornéenne globale qui se normalise dans les 1 à 2 mois postopératoires. La qualité visuelle est directement corrélée à la stabilité du film lacrymal. Selon une étude de prévalence du dysfonctionnement meibomien au sein d'une population candidate à la chirurgie réfractive conduite dans le service de Brest, 68% des patients se faisant opérer de la cataracte ont une instabilité du film lacrymal.

Une instabilité du film lacrymal altère la précision des mesures topographiques et biométriques préopératoires (labilité des images). En conséquence, des erreurs réfractives résiduelles et des aberrations optiques peuvent survenir, en particulier lors de l'utilisation d'implants premium.

Une surface oculaire abîmée peut également entraîner des symptômes d'inconfort et une insatisfaction postopératoire. On estime que la dégradation de la surface oculaire postopératoire touche environ 40% des patients. Ainsi, il est important d'évaluer en préopératoire l'état cutané (rosacée), la qualité du meibum, le break-up time, les prises médicamenteuses et les changements hormonaux. D'autre part, l'hyperosmolarité lacrymale, les biomarqueurs de l'inflammation ou encore la meibographie peuvent aider au diagnostic des pathologies de la surface oculaire. Les patients ayant une baisse de la vitesse de lecture, des troubles de la conduite automobile, une baisse d'acuité visuelle de près, une diminution de sensibilité de contraste, des halos et éblouissements sont suspects d'atteinte de problèmes de surface.

La taille de l'incision de phacoémulsification, l'utilisation de collyres conservés et l'usage d'antiseptiques participent également à altérer la surface oculaire. Des larmoiements et une vision fluctuante, conséquences d'une surface oculaire instable, sont gênants surtout s'il s'agit d'un implant premium, et créent des aberrations d'ordre élevé en postopératoire. Ainsi, si un patient a un terrain particulier (inflammation oculaire avec atteinte de la surface cornéenne, troubles neurotrophiques, antécédent de kératite herpétique, patients porteurs d'une polyarthrite ou d'une maladie quo-immune et inflammatoire), il ne faut pas utiliser de collyre anti-inflammatoire non stéroïdien en postopératoire et surveiller les complications éventuelles (ulcère, perforation cornéenne).

Compte rendu rédigé par Delphine Lam