

Gouttes oculaires pour la presbytie ?

Les patients pourraient-ils bientôt avoir accès à des options pharmacologiques non invasives pour compenser la perte accommodative due à la presbytie ?

Malgré de nombreuses avancées dans le domaine de la vision, il n'existe toujours pas de traitement non invasif pour les traitements chirurgicaux de la presbytie. L'accès à une thérapie pharmacologique qui pourrait réduire la dépendance des patients vis-à-vis des verres de près offrirait une option alternative de traitement pour la presbytie.

En résumé

- L'accès à une thérapie pharmacologique qui pourrait réduire la dépendance des patients vis-à-vis des lunettes offrirait une option de traitement pour la correction de la presbytie.
- La thérapeutique pharmaceutique et topique idéale pour la presbytie serait formulée pour une utilisation binoculaire et serait vraiment accommodative, et non pseudo-accommodative.
- Dans l'étude d'une thérapie pharmacologique, les gouttes ont causé une augmentation de 0,75 D de l'amplitude accommodante et ont permis un total de 1,75 D d'accommodation, la condition s'améliorant avec l'utilisation.

Le traitement pharmaceutique et topique idéal pour la presbytie aurait plusieurs caractéristiques importantes. Il serait formulé pour l'utilisation binoculaire (et non pas en monovision) et l'effet serait vraiment accommodatif, et non pas pseudo-accommodatif. En outre, la thérapie améliorerait la vision de près et la vision intermédiaire et améliorerait, ou du moins ne changerait pas, la vision à distance.

L'agent idéal permettrait également une dynamique pupillaire dans des conditions de lumière différentes. Il induirait un léger myosis contrôlé qui pourrait diminuer l'éblouissement (appelée dynamique pseudo-accommodative) et ne causerait pas d'effet mydriatique extrême ni une diminution de la sensibilité au contraste.

L'agent serait non toxique vis-à-vis de l'épithélium et des cellules endothéliales, et il améliorerait, ou du moins ne changerait pas, le film lacrymal. Il ne causerait ni brûlure ni rougeur, ni inflammation, ni hypertension oculaire, et n'affecterait pas la macula (par exemple, avec un œdème maculaire cystoïde). En outre, il permettrait d'éviter la détérioration physiologique de la focalisation avec l'âge.

Recherche d'une nouvelle solution oculaire

En 2010, l'un d'entre nous (LFV) a commencé à penser à ce traitement pharmacologique idéal, spécifiquement pour les patients emmétropes, car les patients amétropes ont toujours au moins une solution, sous forme de lunettes progressives. L'idée était de créer une substance qui augmente l'accommodation, en évitant tout effet spasmodique ou des similitudes avec la monovision et en maintenant la vision stéréoscopique.

Dans cet esprit, nous avons commencé à mélanger des quantités spécifiques de nombreuses substances bien connues et approuvées par la FDA, celles qui préservaient la vision de loin et, dans certains cas, l'amélioraient, tout en améliorant la vision de près d'une manière physiologique. Cela signifiait une augmentation de l'accommodation lorsque l'œil en a besoin et une diminution de l'accommodation quand l'œil n'en a pas besoin ou lorsque la vision de loin était nécessaire¹.

Une fois le produit fini, connu sous le nom Larmes FOV, formulé, nous avons conçu une étude prospective observationnelle en septembre 2012 pour évaluer son efficacité et la sécurité. L'étude a été réalisée dans le cadre d'un protocole clinique, approuvé par le comité d'éthique, qui comprenait le consentement éclairé et signé des patients, les formulaires remplis et une base de données numériques. Nous avons également déposé un brevet, publié dans 10 pays, avec le cabinet d'avocats américain Knobbe, Martens, Olson & Bear.

Conception

L'étude a inclus 20 patients (40 yeux) avec un état de la réfraction allant de +2,00 à -1,50 D (moyenne, 0,26 D), moins de 1,50 D d'astigmatisme, un équivalent sphérique de 1,25 à -1,87 D (moyenne, -0,03 D) et une défocalisation de 0,12 à 2,75 D (moyenne, 0,73 D).

De ces 20 patients, neuf étaient emmétropes, avec une réfraction de +1,00 à -0,50 D (moyenne, 0,33 D), moins de 1,00 D d'astigmatisme, un équivalent sphérique de 0,75 à -0,62 D (moyenne, 0,14 D) et une défocalisation de 0,25 à 1,37 D (moyenne, 0,69 D). Cinq étaient de jeunes patients post-LASIK avec une erreur sphérique de +2,00 à -0,75 D (moyenne, 0,30 D), moins de 1,50 D d'astigmatisme, équivalent sphérique de 1,25 à -1,00 D (moyenne, -0,04 D) et défocalisation de 0,12 à 2,75 D (moyenne, 0,76 D). Six patients avaient auparavant subi un LASIK pour presbytie (presby-LASIK; méthode de Vejano) et avaient une réfraction entre +1,50 à -1,50 D (moyenne, 0,10 D), moins de 1,00 D d'astigmatisme, un équivalent sphérique de 0,25 à -1,87 D (moyenne, -0,29 D) et une défocalisation de 0,25 à 1,87 D (moyenne, 0,75 D).

L'âge moyen des patients était de 49,65 ans (de 41 à 57 ans). Parmi les emmétropes, l'âge moyen était de 49,44 ans (de 44 à 55 ans). Chez les patients post-LASIK, l'âge moyen était de 46 ans (gamme, 41-50 ans), et chez les patients ayant eu un LASIK précédemment, l'âge moyen était de 53 ans (gamme, 48-57 ans).

Les patients ont reçu une goutte de la formulation dans chaque œil (pas de monovision). Les mesures ont été prises avant l'utilisation; 30 minutes et 1, 2, 3, 4 et 5 heures après l'application; puis une semaine et un mois après l'application.

Les tests subjectifs effectués comprenaient ce qui suit :

- acuité visuelle non corrigée à distance (AVNCD) et au près (AVNCP), monoculaire et binoculaire;
- acuité visuelle corrigée à distance (AVCD) et au près (AVCP), monoculaire et binoculaire;
- réfraction de loin et de près.

Nous avons utilisé la charte de Snellen pour l'acuité visuelle à distance et la charte de Rosenbaum portable avec la notation Jaeger pour l'acuité visuelle de près avec la même luminosité (440-445 lx).

Les tests objectifs effectués comprenaient ce qui suit :

- dimension pupillaire photopique avec le Pentacam (Oculus Optikgeräte) et scotopique avec un autoréfracteur (Nidek) ou, chez certains patients, avec un AL-Scan (Nidek);
- nombre de cellules endothéliales avec la biomicroscopie spéculaire (CellChek; Konan);
- PIO avec des tonomètres Goldmann à aplplanation et la tonométrie dynamique Pascal (Ziemer Ophthalmic Systems);
- kératométrie avec un autokératoréfractomètre (Nidek);
- pachymétrie avec la biomicroscopie Pentacam et Konan;
- profondeur de la chambre antérieure (PCA) avec Pentacam et, chez certains patients, avec AL-Scan;
- évaluation du film lacrymal avec le test de Schirmer et, chez certains patients, avec le HD Analyzer (Visiometrics).

Résultats

Les résultats subjectifs ont montré que l'AVNCP s'est améliorée d'environ 2 à 3 lignes dans chaque œil et binoculairement à partir d'une moyenne de base d'environ J3,5 à environ J1,5.

L'AVNCD moyenne était de 6/7,5 au départ et, à l'exception d'une légère diminution au bout d'une heure, s'est améliorée en moyenne d'environ 1 ligne dans chaque œil à toutes les mesures de suivi. L'AVNCD binoculaire a augmenté d'une ligne en moyenne, et aucun patient n'a eu de diminution pour l'AVNCD binoculaire.

Alors que d'autres gouttes pour la correction de la presbytie améliorent la vision de près en provoquant un myosis extrême ou un changement myope extrême¹⁻⁴ qui peut réduire la vision à distance, les mesures de réfraction dans cette étude ont montré un déplacement maximal vers la myopie de seulement 0,50 D qui s'est produite 1 heure après le traitement.

Pour tester si ces résultats dépendaient de la pseudo-accommodation ou de la focalisation réelle, nous avons également mesuré le diamètre de la pupille et nous avons trouvé qu'elle était légèrement affectée par le traitement topique (myosis dynamique). De plus, les mesures ont montré que le traitement semblait atténuer l'augmentation significative de la pupille dans des conditions scotopiques ainsi qu'une contraction significative de la pupille dans des conditions photopiques (pseudo-accommodation dynamique).

Pour documenter l'accommodation, des mesures subjectives et objectives ont été prises, y compris la courbe de défocalisation, avec le iTrace (Tracey Technologies)⁵ et le HD Analyzer⁶, qui ont tous montré une augmentation de l'amplitude d'accommodation de 0,75 D avant que les gouttes n'aient été administrées jusqu'à 2 heures après; une augmentation de 1,25 à 1,75 D dans la plage accommodative et de 6/7,5 ou meilleure en vision intermédiaire chez tous les patients.

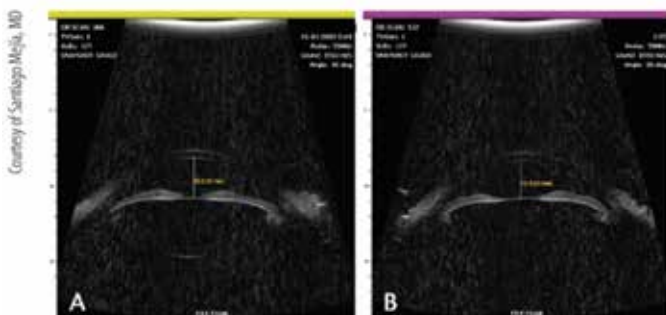


Figure 1. Images de biomicroscopie ultrasonore comparant la profondeur de la chambre antérieure avant (A) et après (B) l'instillation des gouttes.

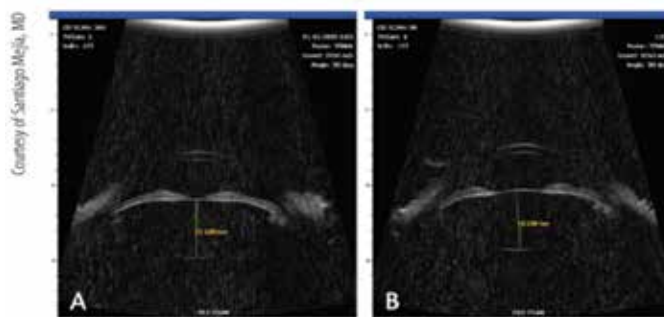


Figure 2. Images de biomicroscopie ultrasonore comparant l'épaisseur du cristallin avant (A) et après (B) l'instillation de la goutte.

Selon la théorie de l'accommodation, la PCA diminue (Figure 1), la surface antérieure du cristallin se cambre et l'épaisseur du cristallin augmente en raison du déplacement antérieur et postérieur des capsules de lentille antérieure et postérieure causé par l'action zonulaire réciproque des fibres antérieures et postérieures (Figures 2 et 3).

.....

Sur les images de Scheimpflug, la variation moyenne de l'épaisseur de la lentille dans notre étude était de -55 μm , ce qui génère environ 2,54 D d'accommodation^{7,8}.

Sur l'OCT du segment antérieur, le changement moyen était de -70 μm , ce qui équivaut à 1,90 D (Figure 4)⁹.

.....

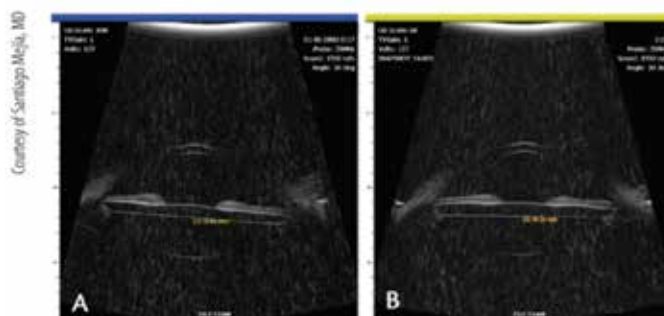


Figure 3. Images de la biomicroscopie ultrasonore comparant la distance de l'apex du corps ciliaire avant (A) et après (B) l'instillation de la goutte.

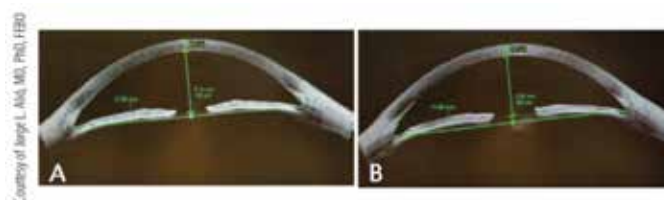


Figure 4. Les images OCT avant (A) et après (B) l'instillation de la goutte.



Sécurité

Le nombre moyen de cellules endothéliales n'a pas changé. Nous avons observé une diminution moyenne de la PIO sur la tonométrie de Goldmann et Pascal de $-0,75$ mm Hg ($-4,8$ %) et $-0,59$ mm Hg ($-2,50$ %), respectivement. Le film lacrymal est resté intact, tel que mesuré par l'analyseur HD; les patterns de larmes étaient similaires et, chez certains patients, s'étaient améliorés à partir des mesures de prétraitement. Nous avons également mesuré le ménisque lacrymal avec l'OCT chez certains patients, qui est resté le même. Ni l'œdème maculaire (mesuré avec l'OCT) ni l'augmentation de la pachymétrie n'a été observé, pas plus que la sensibilité au contraste.

Avec l'utilisation continue des gouttes, des améliorations dans l'accommodation accompagnées d'une moindre dépendance de la correction ont été notées dans une enquête de satisfaction des patients. Après 2 mois d'utilisation continue, les patients ont signalé des améliorations de la vision globale, moins de dépendance aux lunettes de près (atteignant une indépendance presque totale chez la plupart des patients) et une satisfaction globale accrue par le traitement, avec une réduction de tout inconfort antérieur.

Après 1 mois d'utilisation, 100 % des patients ont obtenu 6/12 ou mieux de près sans correction, et 80 % ont obtenu 20/30 ou mieux.

Conclusion

Après traitement avec cet agent pharmacologique, les patients ont eu des améliorations de 2 à 3 lignes en vision de près et d'une ligne de vision à distance. Ils ont également obtenu une excellente vision intermédiaire (20/25 ou mieux). Les gouttes ont causé une augmentation de $0,75$ D de l'amplitude d'accommodation et ont fourni un total de $1,75$ D d'accommodation, s'améliorant avec le temps d'utilisation.

L'action de l'agent s'est révélée surtout accommodative, en utilisant le nouveau concept de *pseudo-accommodation dynamique*. En outre, l'agent était non toxique pour l'épithélium, les cellules endothéliales, le film lacrymal, la macula et le réseau trabéculaire. L'utilisation continue a amélioré la vision de près de 2 lignes supplémentaires, a empêché la détérioration physiologique de l'accommodation avec l'âge et a causé une réduction de la PIO de 1 mm Hg.

Compte tenu de ces résultats, nous pensons que cet agent offre vraiment une meilleure accommodation physiologique. Une étude plus approfondie de ce traitement et d'autres traitements pharmacologiques continuera à faire la lumière sur cette approche non invasive de la correction de la presbytie. Si elle est validée, elle peut nous permettre de fournir aux patients une option de traitement attrayante pour la presbytie dans un avenir pas si lointain.

BIBLIOGRAPHIE

1. Renna A, Vejarano LF, De la Cruz E, Alio JL. Pharmacological treatment of presbyopia by novel binocularly instilled eye drops: a pilot study. *Ophthalmol Ther*. 2016;5(1):63-73.
2. Dell SJ. Eye drop may provide a pharmacological treatment for presbyopia. *Ocular Surgery News*. September 25, 2014.
3. Kim T. A unique drop. *Eyeworld*. October 2014.
4. Feinbaum CG. Simple solution for presbyopia: topical agent acts by reducing pupil size to increase depth of focus. *Ophthalmology Times*. September 15, 2015.
5. Kaufman SC. Drug treatment may be viable for presbyopia. *EuroTimes*. 2013.
6. Win-Hall DM, Glasser A. Objective accommodation measurements in prepresbyopic eyes using an autorefractor and an aberrometer. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(5):774-784.
7. Saad A, Saab M, Gatinel D. Repeatability of measurements with a double-pass system. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(1):28-33.
8. Koretz JF, Cook CA, Kaufman PL. Accommodation and presbyopia in the human eye: changes in the anterior segment and crystalline lens with focus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(3):569-578.
9. Patnaik B. A photographic study of accommodative mechanisms: Changes in the lens nucleus during accommodation. *Invest Ophthalmol Vi Sci*. 1967;6:601-611.
10. Neri A, Ruggeri M, Protti A, Leaci R, Gandolfi SA, Macaluso C. Dynamic imaging of accommodation by swept-source anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41:501-510.

Source : <http://crstodayeurope.com/articles/2016-sep/to-the-pharmacy-and-beyond/>

• • • • •