

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2013

2013 TOU3 1579

THESE**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**
MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Frédéric SAKR

le 25 octobre 2013

**EVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE D'UN
NOUVEAU PRODUIT DE TAMPONNEMENT INTERNE
COMPOSE DE TRIGLYCERIDES A CHAINES MOYENNES SUR
UN MODELE DE DECOLLEMENT DE RETINE REALISE CHEZ
LE PORC**

Directeur de thèse : Dr Vincent SOLER

JURY

Monsieur le Professeur Jean-Louis ARNE	Président
Monsieur le Professeur Pierre FOUNIE	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean-Christophe SOL	Assesseur
Monsieur le Docteur Vincent SOLER	Assesseur
Madame le Docteur Véronique PAGOT-MATHIS	Suppléant
Monsieur le Docteur Sylvain AURIOL	Invité





TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2012

Professeurs honoraires

Doyen Honoraire	M. LAZORTHES G.	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. CARTON
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GAYRAL	Professeur Honoraire	M. SOLEILHAVOUP
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. BONEU
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. GAY	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI
Professeur Honoraire	M. MIGUERES	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON
Professeur Honoraire	M. FEDOU	Professeur Honoraire	M. CARATERO
Professeur Honoraire	M. LARENG	Professeur Honoraire	M. CONTÉ
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. ALBARDE
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. ADER
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LOUVET
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. LARROUY	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. BOCCALON
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. PAGES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	Mme ARLET

Professeurs émérites

Professeur GHISOLFI	Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL
Professeur LARROUY	Professeur COSTAGLIOLA
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur JL. ADER
Professeur MURAT	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MANELFE	Professeur H. DABERNAT
Professeur LOUVET	Professeur F. JOFFRE
Professeur SOLEILHAVOUP	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur J. CORBERAND
Professeur CARATERO	Professeur JM. FAUVEL

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : JP. VINEL

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H.	Hématologie
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie Pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DALY-SCHVEITZER N.	Cancérologie
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J.	Bactériologie-Virologie
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Biochimie
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAVAUD B.	Urologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P.	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie
M. POURRAT J.	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie Générale
M. QUERLEU D. (C.E)	Cancérologie
M. RAILHAC J.J. (C.E)	Radiologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D.	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. TREMOULET M.	Neurochirurgie
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie

P.U. - P.H.
2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BUREAU Ch.	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie - réanimation
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
M. SELVES J.	Anatomie Pathologique
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme WEBER-VIVAT M.	Biologie cellulaire

P.U.

M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. ROUGE

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ABBAL M.	Immunologie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph.	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mlle DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. DURAND D. (C.E)	Néphrologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES B.	Rhumatologie
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. PUGET J. (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. RAYNAUD J.Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L.	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E.	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ACAR Ph.	Pédiatrie
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTINA.	Rhumatologie
M. COURBON	Biophysique
Mme COURTADE SAID M.	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSESON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELABESSE E.	Hématologie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÓWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SALLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT JM.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.

Professeur Associé en Soins Palliatifs
Dr MARMET Th.

Professeur Associé de Médecine du Travail
Dr NIEZBORALA M.

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL P. A.	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme COURBON C.	Pharmacologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. COULAIS Y.	Biophysique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie-Virologie
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
M. HAMDJ S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S.	Chirurgie Générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
Mlle TREMOLLIÈRES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N.	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. DEDUIT F.	Médecine Légale
M. DE GRAEVE J.S.	Biochimie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T.	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE E.	Urologie
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUJE F.	Physiologie
M. PRADERE J.	Biophysique
M. RAMI J.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. VICTOR G.	Biophysique
M. BISMUTH S.	M.C.U. Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr MESTHÉ P.
Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.
Dr BISMUTH M.
Dr BOYER P.

A mon Maître et Président du jury,

Monsieur le Professeur Jean-Louis ARNE

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Ophthalmologie

Vous me faites un très grand honneur de présider ce jury.

Soyez assuré de ma reconnaissance pour la qualité de votre enseignement et votre soutien.

A mon jury de thèse,

Monsieur le Professeur Pierre FOURNIE

**Professeur des universités
Praticien hospitalier
Ophtalmologie**

Vous me faites l'honneur en acceptant de juger ce travail.
Soyez assuré de ma grande estime.

Monsieur le Professeur Jean-Christophe SOL

**Professeur des universités
Praticien hospitalier
Neurochirurgie**

Votre présence à ce jury m'honore.
Merci de juger ce travail hors du champ de votre spécialité.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Vincent Soler

**Maître de conférences des universités
Praticien hospitalier
Ophtalmologie**

Merci d'avoir accepté de me diriger dans la rédaction de ce travail.
Merci pour ta disponibilité et ton enseignement au quotidien.

Madame le Docteur Véronique PAGOT-MATHIS

**Praticien hospitalier
Ophtalmologie**

Je te remercie de m'avoir permis de réaliser et de juger ce travail.
Merci pour ta gentillesse et pour tout ce que tu m'as appris.

Monsieur le Docteur Sylvain AURIOL

**Chef de clinique
Ophtalmologie**

J'espère avoir honoré la poursuite de ton travail.
Tu auras été mon meilleur chef de clinique.
Merci pour le partage de tes connaissances et ton amitié.

A ma chérie, Alexandra, pour ses longues années de soutien, j'ai enfin fini !

A mes parents et mon frère, pour leurs aides pendant ces longues années d'études.

A Laurence, pour son enseignement de qualité.

A Léopoldine, ma meilleure chef de clinique.

A Samira, la future meilleure chef de clinique.

A mes co-internes.

Aux services d'Ophtalmologie de Paule de Viguier et de Dieulafoy.

Table des matières

1	Introduction	12
2	Le vitré et ses fonctions.....	14
2.1	Définition.....	14
2.2	Fonctions du vitré	14
2.2.1	Fonctions mécaniques	14
2.2.2	Fonctions optiques.....	14
2.2.3	Fonctions de barrières	14
2.2.4	Fonctions métaboliques.....	14
3	Anatomie et structure du vitré	16
3.1	Historique	16
3.2	Anatomie macroscopique	16
3.3	Composition chimique.....	17
3.3.1	Collagène.....	17
3.3.2	Acide hyaluronique	17
3.3.3	Autres composants	18
3.4	Propriété physique du vitré.....	18
3.4.1	Interaction macromoléculaire collagène - acide hyaluronique.....	18
3.4.2	Paramètres rhéologiques	19
3.5	Comparaison du vitré dans différentes espèces	19
3.6	Modification du vitré avec l'âge.....	20
4	Indication de la vitrectomie et de l'utilisation d'un produit de tamponnement	22
5	Propriétés physiques des produits de tamponnement.....	23
5.1	Densité relative et force de réapplication	23
5.2	Tension de surface et pouvoir de tamponnement interne	23
5.3	Pression osmotique interne.....	24
5.4	Viscosité.....	25
6	Produits de tamponnement actuellement utilisés	26
6.1	Les gaz.....	27
6.1.1	L'air.....	27
6.1.2	L'hexafluorure de soufre et les gaz fluorés.....	27
6.1.3	Autres gaz étudiés non utilisés	28
6.2	Les liquides.....	29
6.2.1	Solutions physiologiques.....	29
6.2.2	Huile de silicone.....	29
6.2.3	Huiles de silicone lourdes	32
6.2.4	Les perfluorocarbones liquides : PFCL.....	33
7	Vers un substitut vitréen idéal: polymères imitant les caractéristiques du vitré naturel... 35	
7.1	Première approche : biomimétisme de structure et de composition avec les polymères naturelles et semi-synthétiques	35
7.1.1	Polymères naturels : transplantation de vitré	35
7.1.2	Polymères semi-synthétiques	37
7.2	Deuxième approche : biomimétisme fonctionnel avec les polymères synthétiques . 39	
7.2.1	PVP : Poly (1-vinyl-2-pyrrolidone).....	39
7.2.2	PA : Polyacrylamide	40
7.2.3	PGMA : Poly (glycéryl méthacrylate).....	40
7.2.4	PHEA : Poly (2-hydroxyethyl acrylate)	41
7.2.5	PHEMA : Poly (2-hydroxyethyl méthacrylate)	41

7.2.6	HPMC : Hydroxypropyl methylcellulose	42
7.2.7	Pluronic F127	42
7.2.8	PVA : alcool polyvinylique	42
7.2.9	PMAGME: Poly (méthyl 2-acrylamidoglycolate méthyl éther)	43
7.2.10	Adcon-L hydrogel	43
7.2.11	PVA-MA : Poly (vinyle alcool méthacrylate)	44
7.2.12	Polyalkylimide	44
7.2.13	PEG : Polyéthylène glycol	44
8	Autres approches de tamponnement rétinien	46
8.1	Colle biologique	46
8.2	Implant vitréen gonflable.....	47
9	Introduction de l'étude	48
9.1	Présentation du produit.....	48
9.1.1	Composition chimique	48
9.1.2	Utilisation	49
9.1.3	Toxicité.....	49
9.1.4	Conservation et stabilité	49
9.1.5	Propriétés physico-chimiques	50
9.2	Test de séparation de phase et de dispersion	50
9.3	Étude préalable de toxicité rétinienne des TCM ¹⁶⁹	51
10	Objectifs de l'étude	53
10.1	Objectif principal : Apprécier le pouvoir de tamponnement interne du produit....	53
10.2	Objectifs secondaires	53
10.2.1	Apprécier le degré d'émulsification du produit	53
10.2.2	Apprécier la tolérance intraoculaire du produit.....	53
10.2.3	Apprécier la facilité d'utilisation avec les perfluorocarbones liquides	53
11	Matériels et méthodes.....	53
11.1	Sélection des animaux et protocole de l'étude	53
11.2	Produits de tamponnements utilisés	54
11.3	Opération chirurgicale	54
11.4	Suivi post-opératoire.....	55
11.5	Critères de jugement.....	55
11.6	Sacrifice des animaux et préparation des tissus pour examen histologique	55
12	Résultats	58
12.1	Passage sous-rétinien du produit de tamponnement	58
12.2	Réaction inflammatoire du segment antérieur	60
12.3	Réaction Inflammatoire du segment postérieur	60
12.4	Cataracte	60
12.5	Toxicité rétinienne.....	60
12.6	Degré d'émulsification du produit.....	62
12.7	Visualisation de l'interface perfluorocarbone liquide-TCM.....	62
13	Discussion	63
14	Conclusion.....	68
15	Références bibliographiques	69

1 Introduction

La recherche sur les produits de tamponnement est l'un des domaines les plus stimulants et intéressants en ophtalmologie qui ait débuté il y a plus d'un siècle. De nombreuses pathologies oculaires telles que le décollement de rétine rhégmotogène, la rétinopathie diabétique proliférante, l'hémorragie du vitré, les trous maculaires ainsi que les traumatismes pénétrants nécessitent l'ablation chirurgicale du vitré et son remplacement par un substitut vitréen de tamponnement. L'objectif étant de maintenir le volume et la pression intraoculaire tout en permettant de maintenir l'application de la rétine neurosensorielle à l'épithélium pigmentaire rétinien.

Actuellement, les gaz (air et gaz fluorés), les perfluorocarbones liquides ou les huiles de silicone (standards et lourdes) sont utilisés comme produit de tamponnement temporaire pour permettre une réapplication de la rétine. Bien que ceux-ci présentent certaines propriétés importantes, telles que la clarté optique et une inertie chimique, ils sont également associés à de nombreux inconvénients et limitations.

Les gaz, réabsorbés dans la cavité vitréenne, ont une durée d'action limitée et ne permettent qu'un tamponnement efficace des déchirures supérieures et postérieures. En fonction de l'emplacement de la déchirure rétinienne, un positionnement post-opératoire, parfois inconfortable pour le patient, est nécessaire pendant plusieurs jours. De plus, leurs propriétés optiques les rendent incompatibles avec une vision normale.

Quant à l'huile de silicone, bien qu'elle possède un pouvoir de tamponnement prolongé avec des propriétés optiques compatibles, elle n'est pas souhaitable à long terme et nécessite inévitablement son ablation de la cavité vitréenne. De plus, même en cas d'ablation méticuleuse, la persistance de gouttelettes résiduelles est fréquente. Celles-ci pouvant entraîner le développement d'un glaucome secondaire, de kératopathie et de rétinopathie. Par ailleurs, sa densité relativement faible ne permet pas un tamponnement de la rétine inférieure de manière efficace.

En raison des inconvénients et limitations des produits de tamponnement actuellement utilisés, une variété de matériaux a été étudiée à la recherche d'un substitut vitréen idéal. De nombreux polymères, y compris les matériaux naturels, synthétiques et semi-synthétiques, tels que le collagène, l'acide hyaluronique, les gélatines, le poly (1-vinyl-2-pyrrolidone), l'alcool polyvinylique (PVA), et le polyacrylamide (PAA) ont été proposés. Ces polymères présentent de nombreux avantages dans des applications biomédicales diverses ainsi que des propriétés optiques et mécaniques proches de celles du vitré naturel. Cependant, ils ont comme principaux défauts, une durée de vie limitée ainsi qu'une toxicité à long terme inconnue. Par conséquent, aucun de ces polymères n'a été approuvé pour une utilisation clinique à ce jour.

En plus des propriétés de tamponnement, plusieurs autres facteurs doivent également être pris en compte dans la sélection d'un substitut vitréen, tels que la transparence optique, l'indice de réfraction, la stabilité moléculaire à long terme et surtout l'absence de toxicité biologique. Étant donné le problème des gouttelettes résiduelles des huiles de silicone, d'autres propriétés semblent nécessaires : la facilité d'ablation et la bio-résorption à faible volume.

Récemment, les triglycérides à chaînes moyennes ont été utilisés comme vecteur pour l'injection intra-vitréenne de corticoïdes sans aucun effet indésirable rapporté. Ils possèdent des

caractéristiques compatibles à leur utilisation comme produit de tamponnement (tension de surface, clarté optique, indice de réfraction). De plus, dans une étude préliminaire, nous n'avons pas retrouvé de signes de toxicité intraoculaire chez le lapin vitrectomisé. A notre connaissance, aucune étude à ce jour, n'a évalué la capacité de tamponnement des triglycérides à chaînes moyennes (TCM).

Dans cette étude, nous nous proposons d'évaluer les propriétés de tamponnement des TCM sur des yeux de porcs vitrectomisés.

Après un rappel sur les fonctions et la structure du vitré, nous aborderons les propriétés requises nécessaires à son remplacement par un produit de tamponnement. Nous détaillerons les avantages des différents produits de tamponnement actuellement utilisés en pratique courante ainsi que leurs limites. Puis nous verrons, à travers les recherches expérimentales des cinquante dernières années, les nombreuses difficultés rencontrées pour la conception d'un produit de tamponnement idéal. Finalement nous aborderons l'étude que nous avons menée sur un nouveau produit de tamponnement formé de triglycérides à chaînes moyennes.

2 Le vitré et ses fonctions

2.1 Définition

Le vitré est une structure gélatineuse et transparente qui remplit le segment postérieur de l'œil, entre le cristallin et la rétine (voir Figure 1). Il occupe les 2/3 du volume oculaire (4.5 ml) avec un poids d'environ 4 grammes¹. On le trouve dans la plupart des espèces animales, des arthropodes aux mammifères.

2.2 Fonctions du vitré

Le vitré a plusieurs fonctions physiologiques d'abord optique par sa transparence et mécanique par ses propriétés viscoélastiques. Il participe aux besoins métaboliques du cristallin et joue un rôle important dans la barrière hémato-oculaire.

2.2.1 Fonctions mécaniques

En raison de son volume et de sa situation entre le cristallin et la rétine, le vitré a d'abord un rôle mécanique, contribuant à la rigidité du globe oculaire et au maintien en place de la rétine (pouvoir de tamponnement). Il se comporte comme un gel viscoélastique plutôt que comme une solution visqueuse, ce qui lui permet d'absorber efficacement les chocs et les vibrations induites par les mouvements oculaires et également de maintenir la pression intraoculaire². Ces propriétés mécaniques connaissent un déclin progressif avec l'âge, alors que la partie gélatineuse du vitré se liquéfie.

2.2.2 Fonctions optiques

Le vitré constitue un des 4 dioptries de l'œil avec la cornée, le cristallin et l'humeur aqueuse. Il transmet 90% de la lumière visible et du proche infrarouge avec une efficacité très similaire à celle de l'humeur aqueuse³. Il absorbe également une grande partie du rayonnement ultraviolet. Son indice de réfraction de 1.337 est quasi identique à celle de l'humeur aqueuse (1.336). Il sert également de support à la capsule cristallinienne et pourrait faciliter, dans une certaine mesure, le processus naturel d'accommodation⁴.

2.2.3 Fonctions de barrières

Le vitré agit comme une barrière à diverses substances biochimiques, aux macromolécules et aux cellules. Il participe à une partie importante de la barrière hémato-rétinienne. En l'absence de pathologie, il agit également comme un inhibiteur de la prolifération, de l'inflammation et de la néo-vascularisation^{5,6}.

2.2.4 Fonctions métaboliques

Le vitré permet la circulation des métabolites et des nutriments et participe à l'activité métabolique environnante⁷. Sous sa forme gélifiée, le vitré protège le cristallin contre les dommages oxydatifs cataractogènes par l'intermédiaire d'un mécanisme dépendant de l'acide ascorbique⁸.

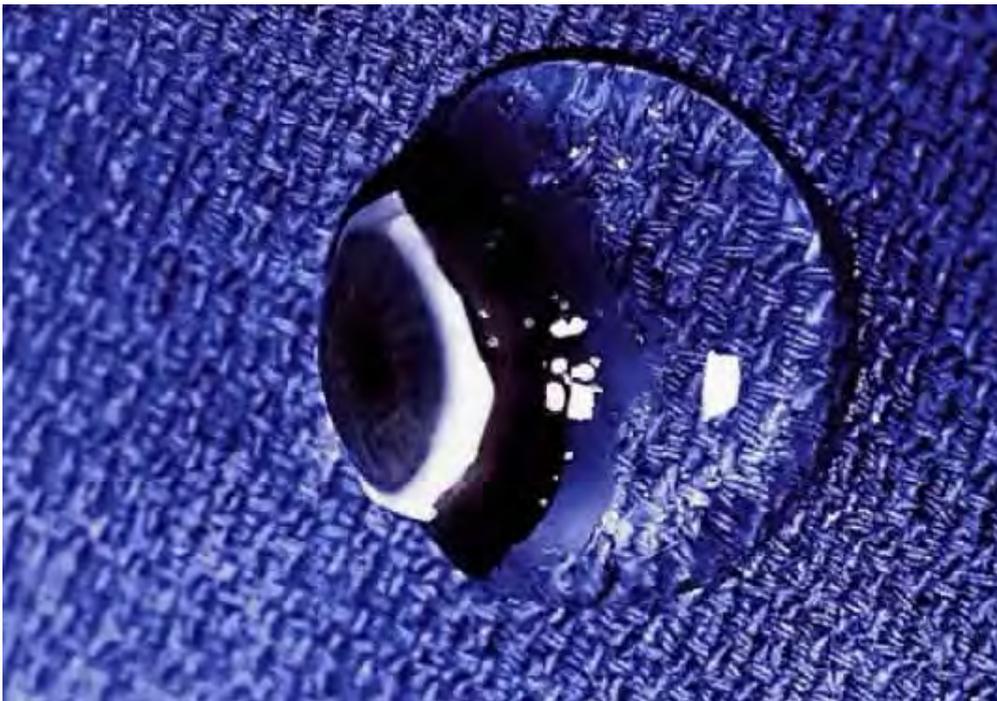


Figure 1 : Corps vitréen d'un enfant de 9 mois. La sclère, la choroïde et la rétine ont été disséquées et le vitré est resté attaché au segment antérieur. En raison du jeune âge du donneur, le vitré est presque entièrement gélifié et maintient sa structure. Une bande grise est visible à la partie postérieure de l'ora serrata. Il s'agit de la rétine périphérique fermement adhérente à la base du vitré qui n'a pas pu être disséquée. Courtoisie de la New England Eye Bank, Boston, MA

Malgré ses différentes fonctions, le gel vitréen peut être retiré presque complètement par vitrectomie chirurgicale sans préjudice notable pour l'œil à l'exception du développement d'une cataracte précoce. En outre, une fois enlevé, le gel vitréen n'a pas la capacité de se reformer.

De plus, les perturbations de la structure du gel vitréen, par le processus de vieillissement, peuvent entraîner un certain nombre de complications : déchirure puis décollement de rétine, formation de trou maculaire, œdème maculaire tractionnel. Ces perturbations sont présumées être le résultat de modification de ses composants macromoléculaires et de leurs interactions structurelles.

Par conséquent, afin de comprendre les événements moléculaires qui sous-tendent ces conditions, il est nécessaire d'avoir une compréhension claire de l'organisation moléculaire et supramoléculaire normale du vitré.

3 Anatomie et structure du vitré

3.1 Historique

Les premières descriptions de la structure vitrénne indiquaient que celle-ci était formée de « filaments diffus et fragiles entourés de fluide »⁹. Au cours des XVIII^e et XIX^e siècles, il n'y a pas eu moins de quatre grandes théories sur la structure du vitré : la « théorie alvéolaire » de Demours, la « théorie lamellaire » de Brucke, la « théorie du secteur radial » de Hannover puis la « théorie fibrillaire » de Bowman qui s'avéra la plus juste⁹. Cette controverse vient du fait que l'examen du vitré consiste essentiellement à visualiser une structure destinée à être pratiquement invisible¹⁰ et que sa structure fragile le rend vulnérable à la dissection, aux colorants et aux fixateurs en produisant des artefacts importants. Ce problème d'artefact fut résolu par l'introduction du microscope à fond noir et par l'utilisation de la lampe à fente.

3.2 Anatomie macroscopique

Le corps vitrén d'un œil humain (voir Figure 2) emmétrope mesure environ 16.5 mm de long¹¹. De nombreuses régions anatomiques du vitré portent le nom des anatomistes et des histologistes qui en ont fait les premières descriptions. Le ligament de Wieger est la région annulaire où le corps vitré adhère à la face postérieure du cristallin. L'espace de Berger se situe au centre de ce ligament. Le canal de Cloquet prend naissance au niveau de cet espace et décrit un trajet postérieur à travers le centre du vitré. Il s'agit d'un reliquat de l'artère hyaloïde. En arrière, le canal de Cloquet s'ouvre devant le disque optique et forme l'aire de Martegiani.

Le vitré présente plusieurs adhérences avec les structures oculaires, en avant avec le ligament de Wieger, à la base du vitré au niveau de la pars plana ainsi qu'à la partie antérieure de la périphérie rétinienne (adhérence la plus solide). En arrière, l'adhérence se fait autour de la papille et de la macula ainsi qu'au niveau des vaisseaux rétinienens. En périphérie, le cortex vitrén constitue la « coque périphérique »¹¹.

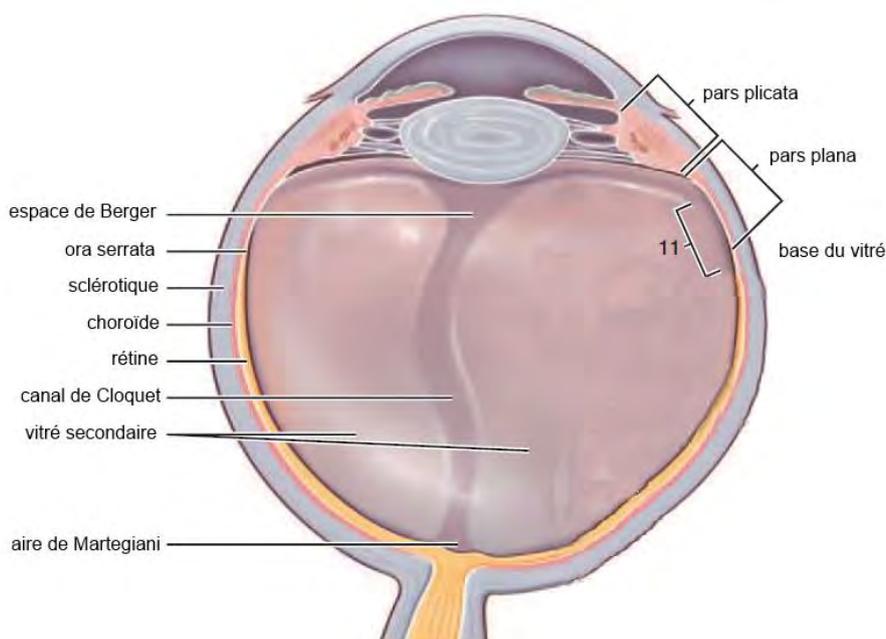


Figure 2 : Représentation schématique de l'anatomie du vitré. Schéma modifié de Sebag, J. 2008. "Anatomie et physiologie du vitré et de l'interface vitréo-rétinienne." *EMC - Ophtalmologie* 5(4): 1–25.

3.3 Composition chimique

Le vitré est une matrice extracellulaire transparente, fortement hydratée avec une teneur en eau de plus de 98%¹². Il a la consistance et les propriétés d'un gel viscoélastique. Il doit ses propriétés à l'interaction de ses deux principaux composants structuraux, l'acide hyaluronique et le collagène¹². Nous aborderons principalement ces 2 composants qui contribuent à la structure mécanique du vitré et en constituent les éléments fondateurs de ses propriétés viscoélastiques.

3.3.1 Collagène

Au XIXe siècle on soupçonnait déjà que le vitré était en grande partie constitué de collagène. En 1894, Morner¹³ retrouva un résidu protéique retenu par un filtre après le passage de vitré frais. Il considéra ce résidu comme étant du collagène car il était dissous par l'ébullition et coagulait en se refroidissant. Beaucoup plus tard Pirie¹⁴, prouvait la présence de collagène par des analyses chimiques. Matoltsky¹⁵ décrivit l'ultrastructure du vitré comme un réseau aléatoire de fins filaments uniformes et confirma la nature collagène de ces filaments par des études en microscopie électronique.

Chez l'homme, le collagène vitréen est constitué de fines fibrilles de 10-25 nm de diamètre présentant des striations périodiques. Le collagène de type II est le plus abondant (75%) suivi par le type IX (15%) et le type V / XI (10%)¹². L'origine de ce collagène pourrait provenir des cellules de Müller, puisqu'il a été démontré, en culture, que ces cellules étaient capables de synthétiser du collagène vitréen¹⁶.

La distribution du collagène au sein du vitré est hétérogène. Les études chimiques et en diffusion de lumière¹⁷ ont montré que la densité des fibrilles de collagène était plus importante au niveau de la base du vitré, suivie par le cortex vitréen postérieur puis par le cortex vitréen antérieur. La densité la plus faible en fibrilles de collagène se situant au centre du vitré.

3.3.2 Acide hyaluronique

L'acide hyaluronique (HA) est le deuxième composant majeur du vitrée. C'est un glycosaminoglycane non sulfaté qui fut d'abord isolé dans le vitré de bovins dans les années 1930¹⁸. Il doit d'ailleurs son nom à son apparence transparente lors de cette découverte («hyalos» signifiant verre) et à sa haute teneur en acide uronique. Les glycosaminoglycane sulfatés que représentent la chondroïtine sulfate et l'héparane sulfate constituent des composants mineurs du vitré. Il participe d'une façon moindre à la structure tridimensionnelle du vitré.

L'acide hyaluronique possède une très forte capacité d'hydratation pouvant retenir plusieurs fois son poids en eau. Son volume massique passe de 0.66 ml/g, à l'état déshydraté, à 3 ml/g à l'état hydraté¹¹. La concentration mesurée en acide hyaluronique dans le vitré varie sur une large gamme de 65-400 µg/ml. Les études les plus récentes retrouvent des concentrations dans la partie basse de cette fourchette (96-115 µg/ml) avec une diminution linéaire significative de sa concentration avec l'âge¹⁹. De plus, sa concentration n'est pas répartie de façon uniforme et l'on retrouve un gradient de concentration différent du collagène. L'acide hyaluronique est plus abondant au niveau du cortex postérieur avec un gradient de concentration décroissant vers le centre et vers l'avant. Selon Balazs, cette configuration résulterait de la synthèse de l'acide hyaluronique au niveau des hyalocytes présents dans le cortex vitréen postérieur¹¹.

3.3.3 Autres composants

3.3.3.1 Métabolites

La concentration de glucose dans le vitré est deux fois moindre que celle du plasma. Il sert probablement de support aux réactions enzymatiques⁷. La concentration d'acide lactique dans le vitré est légèrement supérieure à celle du plasma⁷.

3.3.3.2 Acide ascorbique

La concentration d'acide ascorbique dans le vitré est supérieure à celle du plasma²⁰. Il permet de diminuer l'exposition du cristallin à l'oxygène⁸. Physiologiquement, il diffuse depuis la vascularisation rétinienne à travers le vitré de sorte qu'il existe un gradient de concentration d'oxygène dans le vitré entre la rétine et le cristallin. Après une vitrectomie, ce gradient est réduit et le cristallin est ainsi exposé à l'oxygène, ce qui peut favoriser le développement d'une cataracte⁸.

3.3.3.3 Cellules : Hyalocytes et fibroblaste

Le vitré est normalement acellulaire sauf au niveau du cortex vitréen et de la base du vitré. Ces deux régions contiennent une faible concentration de cellules, appelées hyalocytes. Ces cellules sont probablement de la lignée des monocytes / macrophages puisqu'ils expriment certains marqueurs tissulaires des macrophages. Cependant ils n'expriment pas le CD68 normalement présent dans les cellules de cette lignée²¹. Les hyalocytes participeraient à la phagocytose lors des réponses inflammatoires et synthétiseraient du collagène²². Leur rôle dans la synthèse de l'acide hyaluronique demeure controversé. Il existe une deuxième population cellulaire mineure (10% de cellules) dans le cortex vitréen représentée par les fibroblastes. Par analogie avec les études sur la fibrinogénèse, les fibroblastes sont présumés impliqués dans la sécrétion du collagène vitréen²³.

3.4 Propriété physique du vitré

3.4.1 Interaction macromoléculaire collagène - acide hyaluronique

Le vitré est formé d'un réseau lâche de fibrilles de collagène parsemé d'importants amas de molécules d'acide hyaluronique (voir Figure 3). Les fibrilles de collagène constituent une structure analogue à un échafaudage « gonflé » par de l'acide hyaluronique, le tout entourant et stabilisant les molécules d'eau pour former un gel viscoélastique (voir Figure 4). Les expériences de Pirie¹⁴ ont montré, d'une part, que si l'on retirait le collagène du vitré par l'action de collagénase, l'acide hyaluronique restant formait une solution visqueuse. D'autre part, si l'acide hyaluronique était détruit par l'activité de hyaluronidase, le gel se « dégonflait » et perdait 40 % de son poids.

A cet égard deux fonctions importantes sont assurées par cet arrangement moléculaire. Tout d'abord, la grande distribution des molécules d'acide hyaluronique écarte les fibrilles de collagène et minimise la diffusion de la lumière, contribuant ainsi à la transparence du vitré. De plus, les propriétés viscoélastiques et les fonctions mécaniques sont le résultat de cette association. Les fibres de collagène fournissent un échafaudage rigide tandis que les molécules d'acide hyaluronique confèrent des propriétés d'absorption des chocs à l'ensemble du système².

Il est probable que d'autres protéoglycanes interagissent également avec le collagène vitréen. La chondroïtine sulfate, comme l'a suggéré Asakura²⁴, ou l'héparane sulfate se lient aux fibrilles de collagène par l'intermédiaire de leur noyau protéique.

3.4.2 Paramètres rhéologiques

Chez l'adulte, le vitré pèse environ 4 grammes pour une densité de 1.0053–1.0089 g/cm³. Il forme un hydrogel composé d'environ 98-99% d'eau avec un pH de 7.0–7.4. Son indice de réfraction de 1.3346 est similaire à celui de l'humeur aqueuse²⁵.

Il forme un gel viscoélastique, ce qui veut dire qu'il présente à la fois des propriétés solide et liquide. Sa viscosité, plus élevée dans le vitré postérieur, diminue progressivement vers la partie antérieure de façon proportionnelle à la concentration en acide hyaluronique²⁶. Selon Bettelheim, l'acide hyaluronique contribuerait à sa viscosité et le collagène à son élasticité²⁷.

3.5 Comparaison du vitré dans différentes espèces

La composition biochimique et les propriétés biomécaniques du vitré varient considérablement entre les espèces⁷. Ces différences inter-espèces sont importantes à prendre en compte en particulier lors du choix du modèle animal lors des essais cliniques pour l'évaluation des produits de tamponnement. Celles-ci comprennent des variations importantes de la composition en protéines, en collagènes et en acides hyaluroniques.

Le Tableau 1 résume les différences de composition du vitré retrouvé entre le corps vitréen de différentes espèces (lapin, porc, singe et homme). Au cours des 40 dernières années, le modèle de choix utilisé dans l'étude sur les substituts vitréens fut le lapin⁷. D'après les données présentées dans le Tableau 1, on peut conclure que le porc et le singe pourraient être de meilleurs modèles animaux. De plus, Lee²⁸ a montré que les propriétés mécaniques du vitré de porc se rapprochaient le plus du vitré humain.

Composition	Lapin	Porc	Singe	Humain
Volume (ml)	1-2	3.2	3-4	4-5
Collagène (µg/ml)	75-900	20	ND	40-120
Acide hyaluronique (µg/ml)	20-60	70-80	100-200	95-115
Protéine (µg/ml)	44-81	1000-1200	210-220	450-1100

Tableau 1 : Composition du vitré chez le lapin, le porc, le singe et l'humain

3.6 Modification du vitré avec l'âge

Tout au long de la vie, il se produit des modifications de la structure du gel vitréen⁵. A la naissance, le vitré est entièrement gélatineux, puis, avec l'âge, sa structure se modifie avec une liquéfaction progressive débutant au niveau du vitré central¹² (voir Figure 5). Dans une grande étude autopsique sur des yeux humains fixés au formol, O'Malley²⁹ a constaté que plus de la moitié du corps vitréen était liquéfiée chez 25 % des personnes âgées de 40 à 49 ans et que ce pourcentage augmentait jusqu'à 62 % chez celles âgées de 80 à 89 ans. Ce processus est d'autant plus rapide et précoce chez les myopes³⁰.

Ces modifications sont la conséquence d'une altération du complexe collagène-acide hyaluronique. Avec le vieillissement, l'acide hyaluronique se dépolymérise du réseau de collagène, entraînant la liquéfaction du vitré et la formation d'agrégats de fibrilles de collagène¹². Ce sont ces agrégats de fibrilles de collagène que l'on dénomme communément « corps flottants » et qui peuvent interférer avec la vision.

Parallèlement au processus de liquéfaction, se produit un affaiblissement de l'adhérence vitréo-rétinienne entre le cortex vitréen et la membrane limitante interne. Le vitré liquéfié peut dès lors pénétrer dans l'espace rétro-cortical. Avec les mouvements de rotation de l'œil, un plan de dissection entre le cortex vitréen et la membrane limitante interne aboutit à un décollement postérieur du vitré vrai. Le gel vitréen résiduel occupe alors une position antérieure dans la cavité vitréenne avec un vitré liquéfié dans la partie postérieure.

Ce processus peut induire une déchirure rétinienne puis par la suite, s'il persiste des tractions vitréo-rétiniennes autour de la déchirure, un décollement de rétine rhégmato-gène³⁰. Les tractions vitréo-rétiniennes peuvent également entraîner la formation d'un trou maculaire lorsqu'elles s'exercent sur la région fovéolaire³¹. De plus, il a été suggéré que certaines formes d'œdèmes maculaires cystoïdes pouvaient être la conséquence de ces tractions lors d'un décollement postérieur du vitré incomplet³². Inversement, le décollement postérieur du vitré a un effet protecteur dans la rétinopathie diabétique proliférative³³.

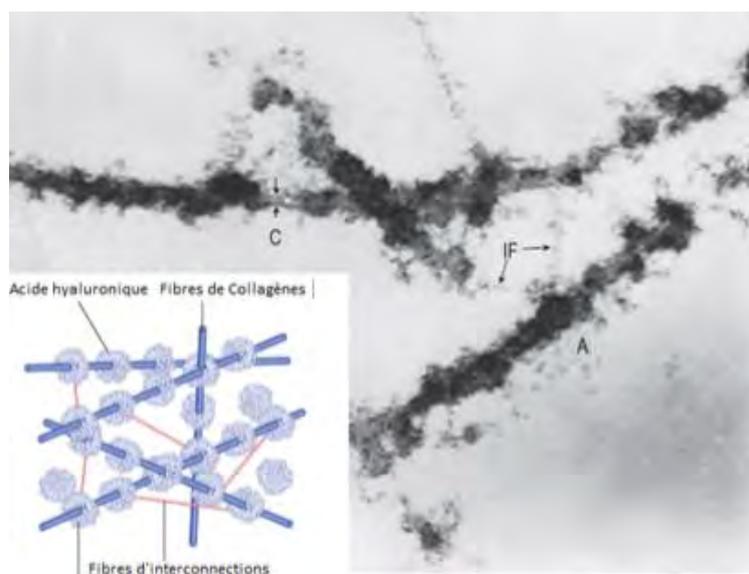


Figure 3 : Organisation de l'interaction collagène-acide hyaluronique du vitré. Les fibrilles de collagène (C) sont recouvertes d'acide hyaluronique (A). L'acide hyaluronique peut se connecter à des fibrilles de collagène par le chondroïtine sulfate (voir encadré en bas à droite) par des filaments d'interconnexion (IF). (Modifié de Asakura A: Histochemistry of hyaluronic acid of the bovine vitreous body as studied by electron microscopy. Acta Soc Ophthalmol Jpn 89:179, 1985.)

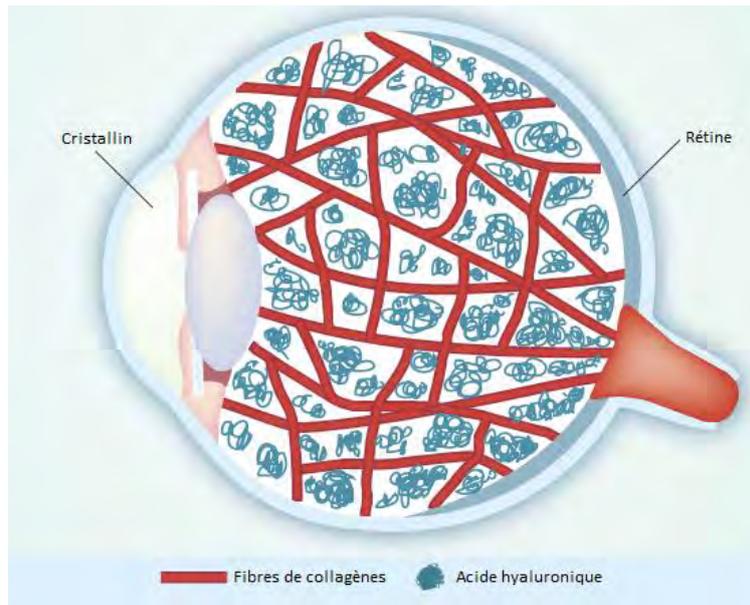


Figure 4 : Structure du corps vitréen montrant que celui-ci est formé d'un réseau de collagène rempli d'acide hyaluronique. La concentration d'acide hyaluronique augmentant progressivement de l'avant vers l'arrière. Modifié de Swindle, Katelyn E, and Nathan Ravi. 2007. "Recent Advances in Polymeric Vitreous Substitutes." *Expert Review of Ophthalmology* 2(2): 255–65.

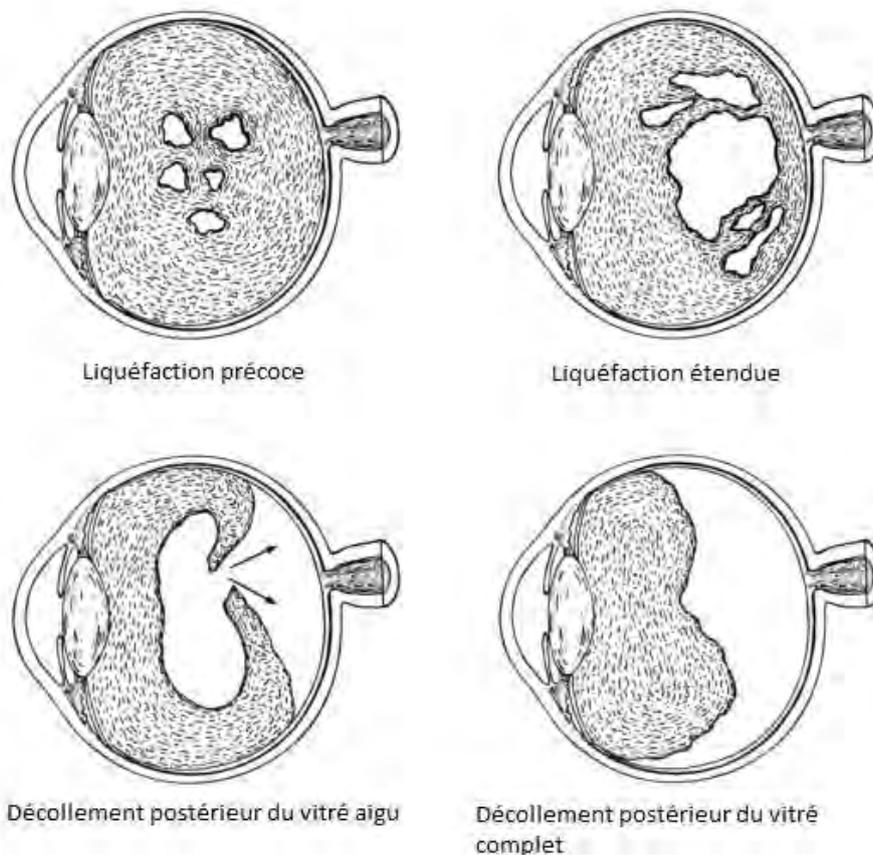


Figure 5 : Dégénérescence liée à l'âge du corps vitréen. Chez 25 à 30% de la population ces changements dégénératifs aboutissent à un décollement postérieur du vitré. Modifié de Bishop. 2000. "Structural Macromolecules and Supramolecular Organisation of the Vitreous Gel." *Progress in Retinal and Eye Research* 19(3): 323–44.

4 Indication de la vitrectomie et de l'utilisation d'un produit de tamponnement

L'ablation du vitré et son remplacement par un substitut vitréen est nécessaire dans de nombreuses pathologies oculaires. Le vitré et son interface vitréo-rétinien peuvent devenir pathologiques en cas d'opacification ou de dégénérescence. Ces conditions pathologiques peuvent être la conséquence de différents processus inflammatoires ou infectieux, d'une hémorragie intra-vitréenne, de formation de membranes épitréiniennes, de trous maculaires, de prolifération vitréo-rétiniennes ou d'une rétinopathie diabétique.

Le vitré peut également devenir pathologique suite à un traumatisme. Toutes ces conditions peuvent entraîner une altération de la vision, voire une cécité. Cependant, l'indication la plus fréquente de l'utilisation d'un produit de tamponnement après une vitrectomie demeure le décollement de rétine compliqué.

La vitrectomie par la pars plana a été introduite par Machemer au début des années 1970³⁴. Dans le traitement des décollements de rétines, elle est généralement nécessaire en cas d'hémorragie intra-vitréenne ou dans les décollements de rétine tractionnelles ou associés à une prolifération vitréo-rétinienne. Après ablation, la plus complète possible du vitré central et périphérique, et ablation des zones de proliférations vitréo-rétiniennes, la rétine est remise à plat par un échange fluide-air ou après par l'utilisation de perfluorocarbone liquide.

Les déchirures et les trous réiniens sont ensuite traités par rétinopexie, par cryothérapie ou photocoagulation au laser. Un produit de tamponnement est ensuite injecté dans la cavité vitréenne permettant, d'une part, de maintenir réappliquée la rétine contre l'épithélium pigmentaire le temps que la cicatrice de rétinopexie se forme et, d'autre part, de prévenir la formation de nouvelles tractions vitréo-rétinienne.

Dans la pratique courante, les gaz fluorés sont le plus souvent injectés dans la cavité vitréenne. En post-opératoire, le gaz est ensuite progressivement réabsorbé et remplacé par de l'humeur aqueuse. En cas de décollement de rétine compliqué de prolifération vitréo-rétinienne, l'utilisation d'un produit de tamponnement prolongé, comme les huiles de silicone, est nécessaire. Ces produits de tamponnement doivent posséder différentes propriétés leur permettant de jouer pleinement leur rôle.

5 Propriétés physiques des produits de tamponnement

Un produit de tamponnement appelé à remplacer le vitré retiré lors de la vitrectomie doit posséder plusieurs fonctions en particulier optique et mécanique. Au point de vue optique, celui-ci doit être optiquement clair et ne pas opacifié la cavité vitréenne. Il doit également posséder un indice de réfraction proche du vitré humain. Au point de vue mécanique, celui-ci doit être efficace dans sa capacité de tamponnement.

L'efficacité d'un produit de tamponnement interne dépend de sa capacité à maintenir la rétine appliquée et à obturer les déhiscences. Deux propriétés essentielles influencent cette fonction de tamponnement : le pouvoir de tamponnement interne, lié essentiellement à la tension de surface, et la force de réapplication, liée principalement à la densité. Une troisième propriété, la viscosité, intervient dans le maintien de la cohésion et l'injectabilité du produit. Finalement une dernière propriété a été récemment proposée pour tamponner la rétine en utilisant la capacité du produit à générer une pression osmotique.

5.1 Densité relative et force de réapplication

La densité relative d'un produit de tamponnement est le rapport de sa masse volumique par rapport à celle de l'eau pris comme référence. Elle est par définition de 1.0 pour l'eau. L'humeur aqueuse, quant à elle, a une densité relative très proche avec une valeur de 1.01.

Pour qu'un produit de tamponnement soit efficace, celui-ci doit être immiscible dans l'eau comme c'est le cas entre l'huile et l'eau. La bulle formée par le produit de tamponnement est alors soumise à deux forces opposées. L'une vers le haut régie par la loi d'Archimède, c'est la flottabilité, l'autre vers le bas régie par la loi de la gravité. Le résultat net de ces deux forces opposées est proportionnel à la différence de densité entre le produit de tamponnement interne et le liquide intra-vitréen et détermine la force de réapplication. Elle correspond à la capacité du produit à déplacer le liquide sous-rétinien (voir Figure 6).

Si la densité du produit de tamponnement est inférieure à celle du liquide intra-vitréen, la force nette s'exercera vers le haut et inversement. Ainsi les gaz, qui possèdent une densité très faible (0.001) engendrent une force de réapplication rétinienne très importante vers le haut. Ceci explique que l'on obtienne très facilement une réapplication rétinienne par un échange fluide-air associé au drainage du liquide sous-rétinien^{1,35,36}.

Les huiles de silicone standard (densité de 0.94) ou lourde (densité 1.06) possèdent, en revanche, une densité relative voisine de celle du sérum. Leur force de réapplication est ainsi beaucoup moins élevée. Ceci rend compte du fait qu'il est difficile d'obtenir une réapplication rétinienne complète lorsque l'on réalise directement un échange fluide-huile de silicone, et qu'il persiste une lame de liquide sous-rétinien à la fin de l'échange^{1,35}. Les perfluorocarbones liquides, qui ont une densité élevée (de l'ordre de 2), plus lourde que l'eau, ont une force de réapplication importante vers le bas.

5.2 Tension de surface et pouvoir de tamponnement interne

Entre deux produits immiscibles se crée une interface relativement stable empêchant ceux-ci de se mélanger. L'énergie requise pour rompre cet équilibre est appelée tension de surface et détermine le pouvoir de tamponnement interne permettant d'assurer l'obturation d'une déhiscence.

Un produit de tamponnement possédant une tension de surface élevée aura tendance à résister à la déformation de sa surface et à sa dispersion en de fines gouttelettes (émulsification). Le produit formera ainsi une large bulle unique permettant l'obturation des déchirures et l'interruption du passage de liquide à travers celles-ci. L'épithélium pigmentaire pourra dès lors pleinement jouer son rôle en réabsorbant le liquide sous-rétinien permettant à la rétine de se réappliquer (voir Figure 7).

Parmi les produits de tamponnements actuellement utilisés, l'air et les gaz fluorés possèdent la tension de surface la plus élevée et donc le pouvoir de tamponnement le plus important. Quant aux huiles de silicone (standard ou lourde) leur tension de surface, bien que plus faible, demeure suffisante pour un tamponnement rétinien. Il en est de même pour les PFCL qui ont une tension de surface voisine des huiles de silicones.

En résumé, un produit de tamponnement permet une réapplication rétinienne de plusieurs façons. D'abord en déplaçant les liquides par sa force de réapplication. Ensuite en obturant les déchirures grâce à sa tension de surface. Enfin, le produit de tamponnement peut agir en remplissant totalement la cavité vitréenne, oblitérant l'espace dans lequel un décollement de rétine pourrait survenir. Cette dernière possibilité est difficile à obtenir en réalité car il persiste toujours une lame de liquide résiduel autour du produit de tamponnement.

5.3 Pression osmotique interne

Il existe un dernier mécanisme de tamponnement rétinien qui n'est pas utilisé par les produits de tamponnement actuels. Il s'agit d'utiliser la pression osmotique interne du produit pour réabsorber le liquide sous-rétinien. Le produit de tamponnement utilisé aurait ainsi la propriété de se gonfler et d'assécher d'une certaine manière la rétine sous-jacente, empêchant son décollement. Ce mécanisme théorique évoqué par Foster³⁷ est à la base des recherches sur les polymères hydrophiles. Aucun, à l'heure actuel, n'a atteint un développement suffisant pour permettre d'en évaluer l'efficacité clinique.

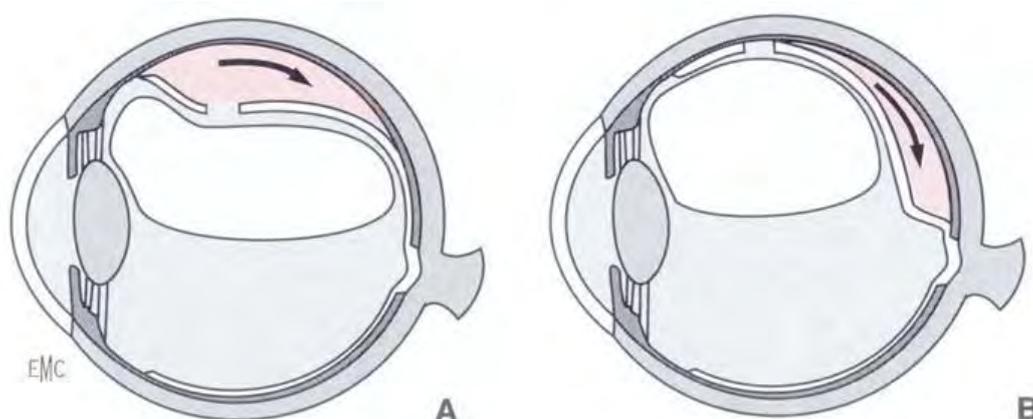


Figure 6 : La force de réapplication correspond à la capacité de déplacer le liquide sous-rétinien. Mathis, A, et V Pagot. 1995. "Tamponnements Internes." *Encycl. Méd. Chir., Ophtalmologie* ([21-248-A-29]): 1-29.

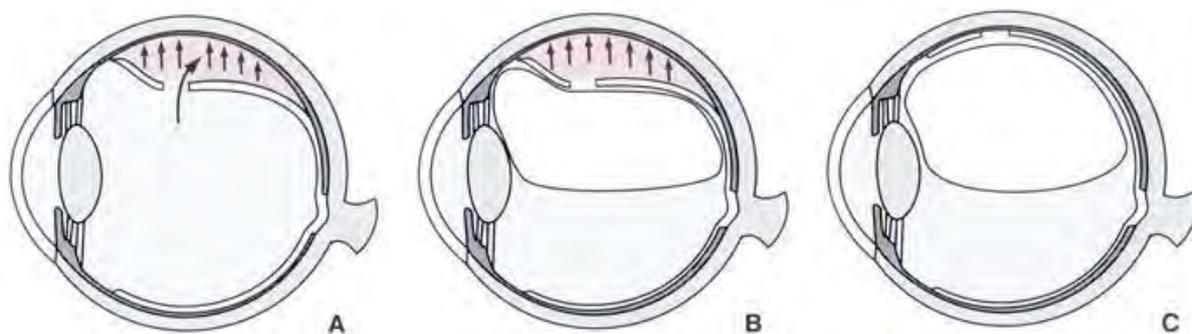


Figure 7 : Le pouvoir de tamponnement interne correspond à la capacité d'obturation des déchirures ; l'interruption du passage de liquide à travers la déchirure (B) permet la réapplication de la rétine soulevée grâce à la réabsorption du liquide sous-rétinien par l'épithélium pigmentaire (C). Mathis, A, et V Pagot. 1995. "Tamponnements Internes." *Encycl. Méd. Chir., Ophtalmologie ([21-248-A-29])*: 1-29.

5.4 Viscosité

La viscosité traduit la résistance d'un fluide à l'écoulement, c'est la force de frottement interne ou cisaillement entre les différentes couches du fluide. Lorsque la viscosité augmente, la capacité du fluide à s'écouler diminue. Ainsi, l'injection et le retrait d'un produit de tamponnement par une petite aiguille seront d'autant plus difficiles que sa viscosité sera élevée. Les forces de cisaillement engendrées lors de l'injection peuvent être telles qu'elles peuvent altérer la structure même du produit. Nous verrons plus loin que ce problème a causé l'abandon des recherches sur de nombreux produits de tamponnement en particulier sur les polymères réticulés (cross-linker). De plus, la viscosité est un facteur contributif à l'émulsification, c'est à dire à la tendance au produit à se disperser en de multiples gouttelettes au lieu de former une bulle unique³⁶. Plus basse est la viscosité du produit, plus faible est l'énergie requise pour entraîner sa dispersion. Les gouttelettes émulsionnées pourront dès lors passer, à travers la zonule vers le segment antérieur ainsi que par les déchirures rétiniennes vers l'espace sous-rétinien. Cependant, la viscosité n'est qu'un des nombreux facteurs influençant la dispersion d'un produit, la tension de surface joue également un rôle prépondérant.

6 Produits de tamponnement actuellement utilisés

Au fil des années, plusieurs matériaux, allant des gaz aux agents liquides, ont été découverts comme étant apte comme substitut vitréen et sont actuellement utilisés comme produit de tamponnement lors de la chirurgie vitréo-rétinienne.

Le Tableau 2 présente les produits de tamponnement qui ont été utilisés chez l'homme. Ils seront examinés en détail.

Type	Première utilisation	Produit	Remarque
Gaz	1911	Air	Durée d'action courte (48 h) Utilisé dans les échanges fluide/air
	1973	SF ₆	Durée d'action courte (15 jours); cataracte, HTO
	1980	C ₂ F ₆ , C ₃ F ₈	Durée d'action plus prolongée que le SF ₆ (30 à 60 jours); cataracte, HTO
	1982	Xénon	Durée d'action très courte (quelques heures)
Liquide	1912	Eau	Pas de propriété de tamponnement
	1948	Solutions salines	Utilisé dans les échanges et pour le rinçage
	1962	Huile de silicone	Tamponnement prolongé Problème de toxicité et émulsification
	1988	Perfluoro-n-octane perfluorodecalin	Outils peropératoire uniquement
	1992	Perfluorophénantrene	Outils peropératoire uniquement
	1999	Perfluorohexyloctane	Problème d'émulsification
	2003	Oxane HD®	idem huile de silicone, réaction inflammatoire, extraction difficile
	2005	Densiron-68®	idem huile de silicone, réaction inflammatoire, extraction difficile

Tableau 2 : Aperçu des principaux produits de tamponnement et substituts vitréens utilisés chez l'homme.

6.1 Les gaz

Le tamponnement gazeux est généralement considéré comme une bonne option chirurgicale pour traiter les décollements de rétine rhéomatogène simple. Le taux de réussite avoisine les 90%. Comme nous l'avons vu précédemment, les gaz possèdent la force de réapplication et le pouvoir de tamponnement le plus important parmi les produits de tamponnement actuellement utilisés. Le Tableau 3 résume les propriétés des gaz utilisés dans les procédures de rétinopexie pneumatiques.

Propriétés	Air	SF ₆	C ₂ F ₆	C ₃ F ₈
Délai d'expansion	Immédiat	2 jours	2-3 jours	2 jours
Taux d'expansion	1	2	3.25	4
Pourcentage des mélanges non expansifs	100%	20%	17%	14%
Longévité	2 jours	15 jours	30 jours	60 jours

Tableau 3 : Propriétés physiques des tamponnements internes gazeux

6.1.1 L'air

L'air a été le premier gaz à être injecté dans la cavité vitrénne. En 1911 Ohm l'utilisa comme produit de tamponnement chez 2 patients présentant un décollement de rétine rhéomatogène³⁸. En 1938, Rosengren combina à l'injection d'air l'application de diathermie et de drainage du fluide sous-rétinien³⁹. En 1969, Norton mis en évidence les avantages de cette technique pour le traitement des déchirures rétiniennes géantes⁴⁰. Depuis le milieu des années 1980, l'air a été utilisé avec succès dans plusieurs procédures de rétinopexie pneumatiques⁴¹⁻⁴³.

L'air est peu coûteux, facilement disponible et ne nécessite pas de retrait puisqu'il est réabsorbé dans la cavité vitrénne en seulement quelques jours. Son indice de réfraction de 1.0008 le rend optiquement incompatible avec une vision ambulatoire⁷. En conséquence, l'air a un usage assez limité, sur le très court terme en tant que produit de tamponnement.

De nos jours, l'air est utilisé dans les échanges liquide-air, dans les mélanges gazeux non expansifs ainsi que pour la rétinopexie pneumatique au cours de la procédure dite D-ACE (drainage, air, cryothérapie, explant) introduite par McLeod et ses collègues dans le milieu des années 1980⁴⁴.

6.1.2 L'hexafluorure de soufre et les gaz fluorés

En 1973, Norton expérimenta l'utilisation d'un gaz fluoré expansif à résorption lente, l'hexafluorure de soufre (SF₆)⁴⁰. Puis dans les années 1980 l'équipe de Lincoff⁴⁵ proposa l'utilisation des gaz expansifs perfluorocarbonés et notamment le perfluoroéthane (C₂F₆) et le perfluoropropane (C₃F₈).

Ces gaz sont incolores, inodores et non toxiques⁴⁶. Ils ont été approuvés pour la rétinopexie pneumatique par la Food and Drug Administration américaine en 1993⁷.

Injectés dans la cavité vitrénne, ils se dilatent par absorption de l'azote de la circulation sanguine et possèdent donc, contrairement à l'air, des propriétés d'expansion permettant un tamponnement interne prolongé. On peut les utiliser purs ou plus souvent en les combinant avec l'air pour obtenir un mélange gazeux non expansif.

Avec une durée d'action plus importante que l'air, les gaz fluorés permettent un tamponnement des déchirures supérieures avec un bon taux de réussite, dépassant les 90% en favorisant la formation d'adhérences chorio-rétiniennes de bonne qualité^{42,47}. L'efficacité du tamponnement inférieure est cependant limitée.

Comme l'air, les gaz fluorés possèdent un indice de réfraction faibles de 1.17 et une densité inférieure au vitré, ils ne permettent pas un tamponnement inférieur efficace⁷. En conséquence, le patient doit maintenir une position post-opératoire pendant plusieurs jours ce qui peut entraîner des problèmes d'observance et un tamponnement inefficace.

De plus, l'expansion du gaz majeure, par rapport à l'air, le risque d'hypertonie oculaire qui doit être prévenu par un traitement hypotonisant post-opératoire et une surveillance stricte du tonus oculaire dans les premiers jours post-opératoire⁷. Parfois le retrait d'une partie du gaz peut être nécessaire en cas d'expansion excessive. Bien qu'exceptionnelle, l'hypertonie incontrôlée peut provoquer une occlusion de l'artère centrale de la rétine avec perte de la fonction visuelle de façon définitive⁷. En conséquence, les hautes altitudes et les trajets en avion sont contre-indiqués jusqu'à résorption complète du gaz car une décompression rapide de la cabine pouvant produire une expansion de la bulle de gaz⁴⁸.

Par ailleurs, le protoxyde d'azote, utilisé couramment dans les anesthésies générales, devra être arrêté au moins 15 minutes avant l'injection de gaz prévue. Très soluble, il diffuse rapidement dans les gaz intraoculaires conduisant à une expansion de la bulle de gaz et à l'élévation de la pression intraoculaire.

Le survenue d'une cataracte sous capsulaire postérieure par dessiccation du cristallin est une autre complication de l'utilisation de gaz intra-vitréen. Elle est de survenue plus rapide avec les gaz fluorés qu'avec l'air et progressera vers une opacification cristallinienne permanente chez plus de 50% des patients⁴⁹.

Finalement, les gaz fluorés sont actuellement largement utilisés comme produits de tamponnement dans les décollements de rétine supérieur depuis le début des années 1990. Ce sont d'excellents produits de tamponnement à court terme mais ne sont pas compatibles avec un tamponnement prolongé⁷.

6.1.3 Autres gaz étudiés non utilisés

Au début des années 1980 Lincoff testa cinq gaz (l'argon, l'hélium, le xénon, le N₂O et le CO₂) dans les yeux de lapin pour évaluer leur longévité dans la cavité vitrénienne⁵⁰. Le Xénon, considéré comme le plus prometteur a été utilisé avec succès chez quatre patients pour le traitement de décollement de rétine⁵¹. Cependant, sa longévité extrêmement courte de seulement 3 heures nécessitait l'injection d'une solution aqueuse, en remplacement du gaz, pour assurer un tamponnement adéquat et éviter une hypotension oculaire. Ces gaz ne sont donc pas utilisés.

6.2 Les liquides

6.2.1 Solutions physiologiques

L'eau et les solutions physiologiques⁵² ont été les premiers liquides à être utilisés comme produits de tamponnement. Leur tension de surface très faible ne permet pas un tamponnement suffisant. Toutefois, les solutions physiologiques sont encore utilisées après le retrait des autres produits de tamponnement comme l'huile de silicone. En outre, les solutions physiologiques sont utilisées comme produit de rinçages intra-vitréen afin d'assurer l'élimination complète du perfluorocarbure liquide après son utilisation comme outil de réapplication peropératoire.

6.2.2 Huile de silicone

6.2.2.1 Historique

Stone⁵³ fut le premier à démontrer la bonne tolérance de l'huile de silicone dans la cavité vitrénne chez le lapin en 1958. Dans les années 1960, Cibis⁵⁴ introduisit son utilisation chez l'homme pour le traitement des décollements de rétine sans vitrectomie. Il rapporta de nombreuses complications post-opératoires. Scott⁵⁵ utilisa l'huile de silicone comme outil opératoire de visco-dissection en Grande-Bretagne. Puis c'est Haut⁵⁶, en France, qui fut le premier à l'utiliser comme produit de tamponnement interne après la vitrectomie. En Hollande Zivojnovic⁵⁷ popularisa la technique et contribua immensément à son utilisation. Ando⁵⁸ apporta une contribution majeure en suggérant la réalisation d'une iridectomie à 6h pour réduire le passage du silicone en chambre antérieure et ses complications. En 1992, une étude multicentrique randomisée, la Silicone Study⁵⁹, montra que l'huile de silicone était supérieure au SF6 et équivalente au gaz de perfluoropropane dans le traitement des décollements de rétine avec prolifération vitréo-rétinienne. Après cette étude, l'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour son utilisation comme produit de tamponnement interne, en 1994, déclencha sa commercialisation et son utilisation dans le monde entier.

6.2.2.2 Généralité

L'huile de silicone à usage ophtalmologique est un polymère synthétique appartenant à la classe des polydiméthylsiloxanes. Sa formule chimique est similaire à celle des caoutchoucs de silicone mais son polymère possède des chaînes plus courtes et non réticulée formant un liquide visqueux. Il s'agit d'une substance hydrophobe, immiscible dans l'eau, chimiquement stable et transparente. Ses propriétés physiques sont exposées dans le Tableau 4.

En raison de son indice de réfraction élevé de 1.4, l'huile de silicone entraîne des modifications rétractives. Chez le phake, la bulle de silicone suit la concavité de la surface postérieure du cristallin et entraîne une hypermétropisation d'environ 5 dioptries¹. Chez l'aphake, la partie antérieure de la bulle étant convexe, l'effet réfractif est au contraire une myopisation. Quant au pseudophake, l'effet réfractif dépend de la géométrie de l'implant. Ses modifications réfractives peuvent être corrigées par une correction optique.

La viscosité des huiles de silicones varie sur une gamme large (1000 à 5000 centistokes). Le produit de choix est souvent considéré comme l'huile à 1000 centistokes. Bien qu'une viscosité plus élevée permette de réduire le taux d'émulsification, l'augmentation de viscosité rend l'injection et le retrait plus difficile.

Contrairement aux gaz, l'huile de silicone permet un tamponnement interne prolongé à volume constant. L'absence de résorption spontanée imposera une seconde intervention chirurgicale pour en pratiquer l'ablation du fait des complications induites à long terme que nous aborderons plus loin.

Sa densité étant proche de celle du sérum, sa force de réapplication est faible, mais celle-ci restant inférieure à celle du plasma (0.971), elle permet un tamponnement préférentiel des déhiscences supérieures. Cette force de réapplication est seulement de 1/3 de celle d'une bulle de gaz mais est suffisante pour maintenir la rétine réappliquée si la vitrectomie a permis de libérer les forces de traction telles que les brides et les proliférations vitréo-rétiniennes⁶⁰. D'autres dérivés du silicone comme les fluorosilicones et les copolymères de silicone/fluorosilicone, de densités supérieures à l'eau, pourront être utilisés pour le tamponnement de la rétine inférieure.

Une des caractéristiques physiques les plus importantes des huiles de silicone qui explique son pouvoir de tamponnement important est sa tension de surface élevée dans l'eau. Il est donc important d'éviter que le sang et les débris chirurgicaux n'interfèrent au niveau de la surface de la bulle. Cette tension de surface avec l'eau empêche le passage de fluide dans l'espace sous-rétinien et permet à l'épithélium pigmentaire de réabsorber le liquide sous-rétinien.

Propriétés	HSS	PFCL	Densiron 68®	Oxane HD®
Densité spécifique (g/cm ³)	0.97	2	1.06	1.02
Indice de réfraction	1.40	1.27-1.33	1.39	1.39
Tension interfaciale (mN/m)	40	51-55	41	>40
Viscosité (centistoke)	1000-5000	1.4-2.8	1400	3300

Tableau 4 : Propriétés physiques des huiles de silicone standard (HSS), des huiles de silicones lourdes (Densiron 68® et Oxane HD®) et des PFCL.

6.2.2.3 Indications des huiles de silicone standard

Plusieurs études ont démontré que l'huile de silicone est efficace comme produit de tamponnement prolongé dans les décollements de rétine. Néanmoins, l'huile de silicone est associée à des complications post-opératoires importantes et son utilisation doit être réservée aux cas compliqués où le rapport bénéfice/risque est bien pesé ainsi que dans certaines indications spécifiques.

C'est le cas, entre autres, des décollements de rétine rhégmato-gène chronique, des proliférations vitréo-rétiniennes, des déchirures géantes, des rétinopathies diabétiques proliférantes, des traumatismes oculaires et des rétinites infectieuses⁶¹⁻⁶⁷. De plus, l'huile de silicone est habituellement employée, préférentiellement aux gaz, chez les patients ne pouvant respecter le positionnement post-opératoire ou nécessitant un trajet en avion⁴⁸.

En général, il est préférable de retirer l'huile de silicone, lors d'une seconde intervention chirurgicale, dans un délai de 6 à 8 semaines³⁵. Cependant, dans certains cas particuliers, comme dans la rétinopathie virale, il est préférable de laisser l'huile de silicone aussi longtemps que possible tant qu'il n'existe pas de complication notable⁶⁸.

Bien que dans la plupart des cas l'huile de silicone est bien tolérée par le tissu oculaire, son utilisation dans la chirurgie vitréo-rétinienne a été maintes fois critiquée et la controverse sur son utilisation comme substitut vitréen à long terme persiste. D'une part, l'huile de silicone est le seul produit de tamponnement à long terme actuellement utilisé. Elle peut être maintenue indéfiniment dans la cavité vitréenne sans perdre sa transparence tout en conservant sa stabilité chimique. D'autre part, il existe des preuves convaincantes que l'huile de silicone peut induire des complications à long terme graves.

6.2.2.4 Complications des huiles de silicone

Emulsification

L'émulsification est définie comme le fractionnement de la bulle d'huile de silicone en de multiples gouttelettes de taille variable. Elle est liée aux forces de cisaillement sur le pourtour de la bulle. Elle est d'autant plus élevée que la viscosité et la tension de surface sont basses. Elle est favorisée par la présence d'impureté, les mouvements oculaires et par les irrégularités de surface (brides vitréennes, membrane épitréiniennne)^{59,69}. Bien qu'une émulsification puisse survenir à tout moment, elle est plus fréquemment rencontrée lors des tamponnements prolongés. Lorsque l'huile de silicone émulsionnée migre en chambre antérieure, elle peut donner un aspect d'hypopion inversé (voir Figure 8).

Kératopathie et décompensation cornéenne

La mise en contact d'huile de silicone avec l'endothélium cornéen peut provoquer une décompensation cornéenne et une kératopathie en bandelette. Ses complications sont secondaires à la migration d'huile de silicone en chambre antérieure qui entraîne une perturbation de métabolisme endothélial et la précipitation de sels de calcium (voir Figure 9). Sternberg⁷⁰ retrouva une diminution de 40% de la densité des cellules endothéliales 6 jours après l'injection d'huile de silicone dans la chambre antérieure chez le lapin. La littérature rapporte une incidence des kératopathies pouvant atteindre 30% des patients après 6 mois de contact endothélial^{59,69}.

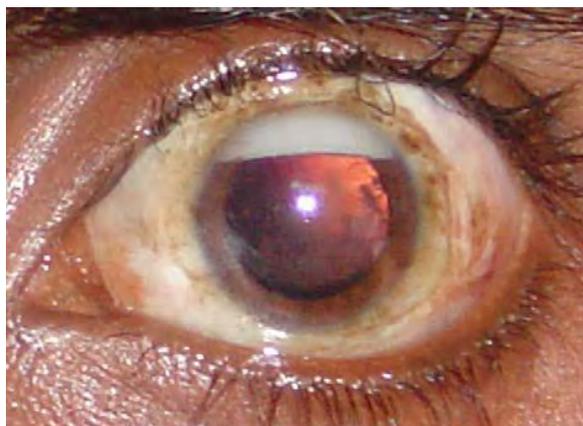


Figure 8 : L'émulsification et la migration de l'huile de silicone chambre antérieure produit un hypopion inversé

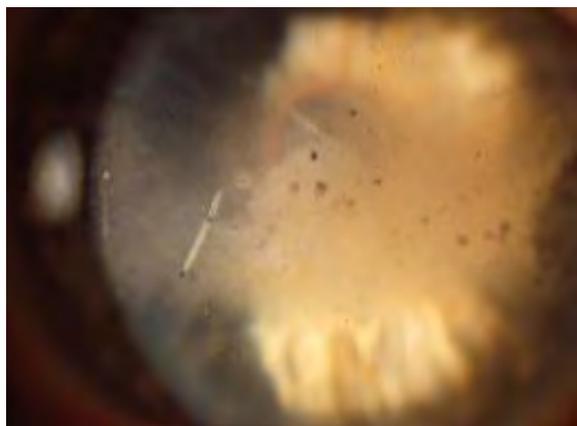


Figure 9 : Kératopathie en bandelette par précipitations de sels de calcium.

Cataracte

Comme au niveau de l'endothélium, le contact entre la bulle de silicone et la capsule postérieure obstrue la diffusion des nutriments et conduit rapidement au développement d'une cataracte sous-capsulaire postérieure. De 62.5% à 3 mois de tamponnement par l'huile de silicone, l'incidence passe à 100% au-delà du 6^{ième} mois⁷¹.

Glaucome

Plusieurs mécanismes conduisant à une hypertonie oculaire peuvent survenir lors de l'utilisation d'huile de silicone. En post-opératoire précoce, elle est fréquente et habituellement contrôlée par un traitement hypotonisant. Elle est parfois la conséquence d'un hyperremplissage et nécessite une évacuation partielle du produit. Elle peut également être la conséquence d'un bloc pupillaire qui doit être prévenu par la réalisation d'une iridectomie inférieure. En effet, l'huile de silicone étant plus légère que l'humeur aqueuse, l'iridectomie inférieure permettra à celle-ci de circuler des corps ciliaires à la chambre antérieure⁷².

Un glaucome chronique peut être observé lors d'un tamponnement prolongé dans 3.5% des cas^{59,69}. Son mécanisme est probablement secondaire à l'émulsification de l'huile de silicone à l'origine d'un blocage trabéculaire. Son incidence a diminué depuis l'utilisation d'huile de silicone plus purifiée.

Hypotonie

L'hypotonie chronique est également une complication associée à l'huile de silicone. Dans la Silicone oil study^{59,69}, la prévalence de l'hypotonie oculaire à 3 ans était plus faible dans le groupe silicone (18%) comparativement au groupe C₃F₈ (31%). Son développement est attribué à la prolifération vitréo-rétinienne antérieure. Dans ces cas, l'huile de silicone est laissée en place afin d'empêcher le développement d'une phtyose⁷³.

Membrane épirétinienne

La survenue d'une membrane épirétinienne est rapportée dans environ 30% des cas^{59,69}. Celle-ci doit être retirée lors de l'ablation de l'huile de silicone.

Bien que possédant d'excellentes propriétés optiques par sa transparence, d'excellentes propriétés mécaniques par sa tension de surface ainsi qu'une stabilité chimique indéniable, l'huile de silicone est associée à de nombreuses complications qui nécessitent son retrait et limite son utilisation au cas les plus complexes. L'huile de silicone doit donc être considérée comme un produit de dernier recours à utiliser en pesant bien le rapport bénéfice/risque. Ces considérations soulignent la nécessité de disposer d'un nouvel agent de tamponnement à long terme.

6.2.3 Huiles de silicone lourdes

Malgré leur bonne capacité de tamponnement, les huiles de silicone standard ne permettent pas un tamponnement inférieur de qualité. En effet, leur faible densité et l'impossibilité d'un remplissage complet de la cavité vitréenne laissent persister inévitablement une lame liquidienne inférieure⁷⁴. Ce compartiment liquidien résiduel peut favoriser la récurrence locale du décollement de rétine et l'apparition d'une prolifération vitréo-rétinienne inférieure⁷⁵. Pour pallier ces inconvénients, différents produits de tamponnement interne, plus lourds que l'eau, ont été introduits au début des années 2000.

Les alcanes semi-fluorés furent d'abord utilisés seuls⁷⁶. Malgré une bonne tolérance, le produit avait une forte tendance à l'émulsification. Vint alors, au même moment, l'idée de combiner un composé fluoré aux huiles de silicone standard. Le mélange tirait parti de la forte densité du composé fluoré et de la viscosité élevée de l'huile de silicone pour former un produit possédant un bon pouvoir de tamponnement et une faible tendance à émulsification, les huiles de silicones dites « lourdes » étaient nées. Deux produits sont actuellement utilisés, l'Oxane HD® et le Densiron 68®. Leurs propriétés physico-chimiques sont présentées dans le Tableau 4.

L'Oxane HD® a été le premier développé à la fin des années 1990 par une collaboration entre le laboratoire IMCRP, le laboratoire toulousain Chauvin Opsia et le service d'ophtalmologie du CHU de Toulouse^{77,78}. Il est formé d'un mélange d'huile de silicone de viscosité 5700 centistokes (89%) et d'un composé fluoré le RMN3 (11%). Le terme RMN3 reprenant les initiales des 3 « créateurs » du produit (Rico, Mathis, Novelli). Le chiffre 3 désignant la troisième génération de la molécule. Le Densiron 68®, commercialisé en 2005, provient d'un mélange d'une huile de silicone de 5000 centistokes (69,5%) et de F6H8 (30,5%).

Avec leurs densités élevées, ces 2 produits sont utiles pour tamponner les déchirures géantes inférieures⁷⁹, les rétinectomies inférieures et les proliférations vitréo-rétiniennes inférieures⁷⁵. Bien que palliant aux lacunes des huiles de silicone standard au niveau de la rétine inférieure, ils n'en présentent pas moins également les mêmes complications. De plus, les huiles de silicones lourdes se compliquent très souvent d'une réaction inflammatoire et leur extraction de la cavité vitréenne est plus difficile⁷⁵.

6.2.4 Les perfluorocarbones liquides : PFCL

Les perfluorocarbones sont des hydrocarbures dans lesquelles les atomes d'hydrogènes sont chimiquement remplacés par des atomes de fluor. Lorsqu'ils contiennent plus de cinq atomes de carbone, ils deviennent liquides à température ambiante.

Ces composés synthétiques ont la particularité de dissoudre de grandes quantités de gaz, comme l'O₂ et le CO₂ et ont été initialement développés en 1966 par Clark et Gollan comme substituts sanguins⁸⁰. Dans une expérience mémorable, ils ont démontré que les souris immergées dans du PFCL oxygéné pouvaient survivre plusieurs heures en respiration liquidienne (voir Figure 10). Les PFCL ont par la suite été utilisés pendant de nombreuses années au cours des angioplasties coronaires⁸¹.

Au point de vue ophtalmologique leurs propriétés physiques sont particulièrement intéressantes. Leur densité, plus élevée que l'eau, permet un tamponnement des déchirures inférieures. Leurs grandes transparences associées à une tension de surface élevée et une inertie chimique en font, apparemment, un excellent produit de tamponnement. Les propriétés physiques des principaux PFCL sont rapportées dans le Tableau 5.

Miyamoto⁸² fut le premier à l'étudier comme produit de tamponnement en injectant du perfluoro-éther dans la cavité vitréenne de lapins en 1984. Malheureusement le produit a été jugé inadapté en tant que substitut vitréen à long terme. Il induisait la formation de membranes pré-rétiniennes associées à une désorganisation rétinienne et un décollement de rétine sur les 6 yeux injectés. De plus, la rétine était parsemée de vacuoles de PFCL intra-rétinienne. Chang a obtenu des résultats similaires après injection d'un autre PFCL, le perfluoro-tributylamine⁸³.

Plus tard, fut également retrouvé une toxicité à long terme du perfluoro-n-octane⁸⁴, de la perfluoro-décane⁸⁵ et du perfluoro-phénanthrène⁸⁶. Cependant, si le PFCL était retiré avant 2 jours, ceux-ci n'induisaient pas de toxicité rétinienne irréversible.

L'attention des chercheurs fut dès lors dirigée sur l'utilisation des PFCL comme produit de tamponnement peropératoire de réapplication rétinienne. Depuis, de nombreuses études ont montré leurs utilités, entre autres, dans les décollements de rétine associée à une prolifération vitréo-rétinienne⁸⁷, dans les déchirures géantes⁸⁸ ainsi que dans la vitrectomie chez le diabétique⁸⁹. Les PFCL sont actuellement devenus un produit incontournable en chirurgie vitréo-rétinienne.



Figure 10 : Immergées pendant plus d'une heure, les souris survivent, sans air, en respirant un perfluorocarbure liquide équilibré avec de l'oxygène. Peyman, G A, and J A Schulman. 1995, *Vitreous Substitutes*, pages 135, Appleton & East Norwalk, Connecticut.

Propriétés	perfluoro-n-octane	perfluoro décane	perfluorophénanthrène
Formule chimique	C ₈ F ₁₈	C ₁₀ F ₁₈	C ₁₄ F ₂₄
Masse volumique (g/cm ₃)	1,73	1,93	2,02
Indice de réfraction (25°C)	1,28	1,31	1,33
Viscosité (cts, 25°C)	0,8	2,7	8
Tension de surface (dynes/cm)	54,2	55,3	51,3

Tableau 5 : Propriétés des perfluorocarbures liquides. Adapté de Peyman et al⁹⁰.

7 Vers un substitut vitréen idéal: polymères imitant les caractéristiques du vitré naturel

Les limites et les inconvénients des substituts vitréens actuellement utilisés ont conduit les recherches sur une large variété de matériaux afin de trouver un substitut vitréen artificiel idéal. Le Tableau 6 répertorie les différents produits qui ont été expérimentalement proposés depuis le milieu des années 1950 jusqu'à nos jours. Au meilleur de nos connaissances, aucun de ces produits n'a, à ce jour, été approuvé pour une utilisation clinique. Les recherches ont essentiellement tenté de reproduire le vitré naturel suivant deux approches.

D'abord les recherches tentèrent de reproduire la composition chimique du vitré dans l'espoir de répliquer sa structure et ses propriétés (biomimétisme structurel) ; c'est le cas des recherches sur les polymères naturelles et semi-synthétiques. Cette première approche échoua considérablement, les différentes études ont montré qu'il était impossible, à ce jour, de reproduire un vitré artificiel « naturel ».

Puis l'attention des recherches s'est alors progressivement dirigée vers le développement de polymères synthétiques, chimiquement différents du vitré mais avec lesquels on pouvait potentiellement imiter les propriétés physico-mécaniques avec une vision de biomimétisme de fonction.

7.1 Première approche : biomimétisme de structure et de composition avec les polymères naturelles et semi-synthétiques

7.1.1 Polymères naturels : transplantation de vitré

Les polymères naturels ont été les premiers utilisés comme substituts vitréens au début du XX^{ième} siècle. En 1906, Deutschmann injecta du vitré de veau et de lapin dans la cavité vitréenne de patients avec un succès modeste⁹¹. Cutler, en 1947, utilisa du vitré humain frais comme produit de tamponnement dans les décollements de rétine avec comme résultats : 20% de recollements complets, 40% de recollements partiels et 40% d'échecs⁹². En 1976, Shafer rapporta une série de 200 cas de transplantation de vitré humain pour le traitement de décollement de rétine avec un taux de recollement de 40%⁹³. Ces résultats furent comparables à ceux obtenus avec l'utilisation de solution saline beaucoup plus facilement accessible. Leur courte durée de vie dans la cavité vitréenne ne permettait pas un tamponnement suffisamment long pour permettre une réapplication complète. De plus, les complications post-opératoires étaient nombreuses : inflammation importante, cataracte, glaucome, rétinopathie. Les recherches se sont dirigées vers les polymères semi-synthétiques, à savoir, des polymères naturels modifiés⁹⁴.

Type	Première utilisation	Polymère	Receveur	Toxicité	Longévité	Non-absorbable Non-dégradable	Propriétés mécaniques favorables	implantation non traumatique	Injectable sans dégradation	Remarque	Références
Naturel	1906	Vitré animal	humain	non	CT	non	oui	oui	oui	Nombreuses complications	[81]
	1947	Vitré humain	humain	non	CT	non	oui	oui	oui	Nombreuses complications	[82-83]
Semi-synthétique	1961	AH	humain	non	CT	non	non	oui	oui	Dégradation rapide	[90-92]
	1966	Polygeline	lapin, humain	non	CT	non	oui	oui	oui	Dégradation rapide	[96-97]
	1966	AH/Collagène	lapin, singe	non	CT	non	oui	oui	oui	Nombreuses complications	[92, 99]
	1969	Collagène	lapin, singe, humain	oui	CT	non	oui	oui	non	Nombreuses complications	[85-88]
	1993	Hydrogel d'AH	lapin, singe	non	LT	oui	oui	oui	oui	Pas d'étude sur le tamponnement	[93-95]
	1998	Collagène méthylé	lapin	non	CT	non	oui	oui	oui	Tension de surface insuffisante	[89]
	2006	AH/ Gomme de gellane	in vitro	non	CT	non	non	oui	oui	Tension de surface insuffisante	[98]
	1954	PVP	lapin, humain	oui	CT	non	oui	oui	non	Faible durée de vie, toxicité	[102-103]
	1968	PA	lapin, in vitro	non	LT	oui	oui	oui	oui	Pas d'étude sur le tamponnement	[109-112]
	1968	PGMA	lapin	non	LT	oui	non	non	non	Implantation traumatisante	[113]
Synthétique	1976	Hydrogel PGMA	lapin	non	LT	oui	non	oui	non	Fragmentation à l'injection	[114]
	1971	PHEMA	lapin	non	LT	oui	N/D	non	non	Implantation traumatisante	[115-116]
	1984	PHEA	lapin	oui	LT	oui	oui	oui	oui	Toxicité importante	[84]
	1990	HPMC	lapin	non	CT	non	non	oui	oui	Tension de surface insuffisante	[117-118]
	1990	Pluronic F127	lapin	oui	CT	non	oui	oui	oui	Toxicité importante	[119]
	1991	PVA	lapin, singe	non	CT	non	oui	oui	oui	Pas d'étude sur le tamponnement	[120-126]
	1996	Hydrogel de PVP	lapin	non	CT	non	oui	oui	oui	Fragmentation à l'injection	[104-107]
	1995	PMAGME	lapin	oui	LT	oui	oui	oui	oui	Toxicité importante	[127]
	2000	Adcon-L hydrogel	lapin	oui	CT	non	oui	oui	oui	Toxicité importante	[128]
	2004	PVA-MA	in vitro	non	LT	non	non	non	oui	Rigidité trop importante	[129]
2011	Polyalkylimide	lapin	oui	LT	oui	N/D	N/D	oui	Toxicité importante	[130]	
2011	PEG	lapin	oui	LT	non	oui	oui	oui	Pas d'étude sur le tamponnement	[133, 134]	

AH : Acide Hyaluronique; PVP : Poly (1-vinyl-2-pyrrolidone); PA : Polyacrylamide; PGMA : Poly(glyceryl methacrylate); PHEMA : Poly(2-hydroxyethyl methacrylate); PHEA : Poly(2-hydroxyethyl acrylate);
 HPMC : Hydroxypropyl methylcellulose; PVA : Poly(vinyl alcohol); PMAGME : Poly(methyl 2- acrylamidoglycolate methyl ether); PVA-MA :Poly(vinyl alcohol methacrylate); PEG : Polyéthylène glycol;
 CT : court terme; LT : long terme; N/D : non disponible

Tableau 6 : Produits de tamponnements expérimentaux

7.1.2 Polymères semi-synthétiques

7.1.2.1 Gel de collagène

Le gel de collagène a été le premier polymère semi-synthétique utilisé comme substitut vitréen. Le choix du collagène semblait logique étant donné qu'il s'agit d'un des 2 constituants majeurs du vitré avec l'acide hyaluronique.

Au début des années 1960, les études préliminaires chez le lapin par Stenzel⁹⁵ puis chez le singe par Dunn⁹⁶ avaient montré que le collagène était bien toléré malgré une réponse inflammatoire transitoire. Dans les années 1970, Pruett évalua un gel de collagène dérivé de la peau de veau chez le singe⁹⁷. Injecté dans la cavité vitréenne, le collagène formait rapidement des opacités intra-vitréennes blanches associées à une hyalite et à la formation de précipités rétro-cornéens. La même réponse inflammatoire fut obtenue après injection de gel irradié mais celui-ci demeurait optiquement clair.

Après ces résultats, Pruett testa le gel de collagène irradié chez l'humain⁹⁸. Une réponse inflammatoire modérée était présente mais se résolvait après 2 semaines. Le gel était cependant fragmenté durant l'injection dans la cavité vitréenne et perdait ses propriétés mécaniques. Seulement 19% des rétines demeurèrent réappliquées et 13% des yeux retrouvèrent une vision quantitative. De plus, un tiers des patients rapportait des douleurs oculaires modérées à sévères. Les résultats n'étaient pas encourageants.

Plus récemment, en 1998, Liang⁹⁹ étudia un gel de collagène de type I/III méthylé possédant un indice de réfraction et une densité similaire au vitré naturel. Le gel, parfaitement toléré chez le lapin, demeurait clair et n'entraînait aucune réponse inflammatoire. L'analyse histologique et l'ERG réalisé à 6 mois montrait l'absence d'atteinte de la fonction rétinienne. Cependant, sa très faible tension de surface le rendait inapproprié comme produit de tamponnement.

7.1.2.2 Acide hyaluronique

L'acide hyaluronique et ses dérivés, comme le hyaluronate de sodium, ont été largement étudiés comme substitut vitréen chez l'humain depuis le début des années 1960¹⁰⁰. Le choix de l'acide hyaluronique, semblait tout à fait judicieux puisqu'il constitue le second composant principal du vitré.

En 1979, Pruett¹⁰¹ étudia son utilisation comme produit de tamponnement. L'acide hyaluronique utilisé était dérivé de crêtes de coq. Sur les 266 yeux opérés d'un décollement de rétine, seulement 18% avaient une rétine récolée avec une vision quantitative.

Plus récemment, Nakawaga¹⁰² évalua l'utilisation d'acide hyaluronique à différentes concentrations comme produit de tamponnement. Il montra que sa demi-vie dans la cavité vitréenne de seulement 2 jours le rendait inadapté comme produit de tamponnement.

7.1.2.3 Hydrogel d'acide hyaluronique réticulé

Au début des années 1990, Balazs mis au point un hydrogel d'acide hyaluronique réticulé en utilisant du formaldéhyde comme agent de réticulation¹⁰³. Les tests de tamponnement chez le singe et le lapin furent décevants. L'hydrogel pénétrait dans l'espace sous-rétinien au travers des déchirures en raison de sa faible tension de surface.

Très récemment, Su¹⁰⁴ a obtenu des résultats prometteurs en synthétisant un hydrogel d'acide hyaluronique oxydé, cette fois avec le dihydrazide adipique (DHA) comme agent de réticulation. L'hydrogel ainsi obtenu possède un indice de réfraction proche du vitré humain. Sur des tests *in vitro*, l'hydrogel a pu conserver sa structure plus de 35 jours. Le produit a été jugé non toxique sur les cultures cellulaires d'épithélium pigmentaire. De plus, l'hydrogel a été injecté dans la cavité vitréenne de lapins sans effets indésirables constatés lors des 3 semaines de suivi. Aucune étude sur ses propriétés de tamponnement n'a cependant été publiée.

Dans une approche similaire, Schramm¹⁰⁵ évalua également un polymère réticulé d'acide hyaluronique avec le DHA comme agent de réticulation. Contrairement à l'étude de Tao, les tests de biocompatibilité *in vitro* retrouvaient une toxicité du polymère. Il étudia également un polymère réticulé cette fois-ci par rayonnement UV. Les résultats furent encourageants. Le polymère était transparent et possédait un indice de réfraction similaire au vitré. Les tests de biocompatibilité cellulaire *in vitro* et *vivo* chez le lapin ne montraient pas de signe de toxicité pendant les 6 semaines de suivi.

Soluble dans l'eau ces polymères hydrophiles ne possèdent pas de tension de surface. Leur propriétés de tamponnement est basée sur leur propriétés d'induire une pression osmotique interne. Le gel se gonflerait en absorbant le liquide sous-rétinien et permettrait une réapplication rétinienne. Cette approche théorique séduisante n'a jamais, à notre connaissance, démontré son efficacité clinique. De plus, les propriétés de gonflement du gel doivent être calibrées afin d'éviter le risque d'hypertonie oculaire.

7.1.2.4 Polygeline

Dans les années 1960, Oosterhuis étudia l'utilisation du polygeline, un soluté de remplissage du plasma, comme produit de tamponnement chez le lapin¹⁰⁶ puis chez l'humain¹⁰⁷. Sa viscosité et son indice de réfraction de 1.3390 était proche de celle du vitré. Ses propriétés osmotiques lui permettaient de « réabsorber » le liquide sous-rétinien.

Le polygeline était bien toléré et réappliquait bien la rétine en fin d'intervention. Cependant, le produit se dégradait rapidement en quelques jours dans la cavité vitréenne rendant son action inefficace. Des tentatives pour augmenter sa durée de vie en y ajoutant de la gélatine, de l'agar-agar ou du poly (éthylène glycol) provoquaient une inflammation importante associée à une opacification vitréenne. Malgré une bonne biocompatibilité et des propriétés optiques compatibles, il n'y a pas eu d'autres études sur son utilisation comme produit de tamponnement.

7.1.2.5 Mélange de gomme de gellane et d'acide hyaluronique

En 2006, Suri¹⁰⁸ étudia *in vitro* un mélange formé de gomme de gellane et d'acide hyaluronique comme substitut vitréen. La gomme gellane est un hétéropolyoside extracellulaire d'origine microbienne utilisé comme gélifiant dans l'industrie agro-alimentaire. L'addition de chlorure de calcium comme agent de réticulation aux deux produits permet d'obtenir la formation d'un hydrogel compact transparent.

Les tests de toxicité cellulaires *in vitro* sur des fibroblastes de souris montraient une très bonne biocompatibilité avec une viabilité cellulaire supérieure à 90% à 48 heures. Les propriétés rhéologiques et mécaniques de l'hydrogel étaient cependant insuffisantes en comparaison au vitré. De plus, le gel ne semblait pas souhaitable pour un tamponnement interne prolongé puisqu'il se dégradait en moins d'une semaine.

7.1.2.6 Mélange d'acide hyaluronique et de collagène

Une mention spéciale doit être faite à ce qui a fut appelé le « vitré reconstitué », un mélange de hyaluronate de sodium et de collagène. L'idée de base, proposée dans les années 1960 par Balazs et Sweeney¹⁰⁹, était fascinante puisqu'ils proposaient de reproduire la composition et la structure du vitré naturel. Après injection à basse température (10°C) dans la cavité vitrénne, le mélange subissait une gélification in situ. Les études in vivo révélèrent cependant des problèmes d'opacification et d'inflammation importante lors du suivi post-opératoire. En outre, le gel était complètement résorbé moins de 5 mois après son implantation. Plus récemment, Nakagawa¹⁰² injecta différents mélanges de hyaluronate de sodium et de collagène dans des yeux de lapins. Le mélange, très soluble dans l'eau, ne formait pas un gel mais plutôt une solution visqueuse avec pouvoir de tamponnement très faible incompatible avec son utilisation comme produit de tamponnement.

7.1.2.7 Autres polymères semi-synthétiques étudiés

Diverses solutions de polysaccharides comme le dextrane, le sulfate de dextrane, l'alginate de sodium, l'acide alginique et le chondroïtine sulfate, ont été étudiés comme substituts vitréens chez l'animal et chez l'homme dans les années 1960^{110,111}. Une réponse inflammatoire minime à modéré était habituellement présente mais, le plus souvent, le vitré subissait une opacification et les produits testés possédaient un très faible pouvoir de tamponnement.

7.2 Deuxième approche : biomimétisme fonctionnel avec les polymères synthétiques

Les problèmes rencontrés dans les études sur les polymères semi-synthétiques ont permis de tirer comme leçon qu'il n'était pas possible, à l'heure actuelle de reproduire le vitré avec sa composition chimique tout en conservant sa structure et ses propriétés mécaniques. Les recherches se sont donc orientés progressivement autour des polymères synthétiques capables de reproduire les propriétés fonctionnelles du vitré.

Il convient de souligner que les huiles de silicone sont d'un point de vue formel des polymères synthétiques, mais ceux-ci ont déjà été traités dans la section précédente consacrée aux produits de tamponnement utilisés actuellement.

7.2.1 PVP : Poly (1-vinyl-2-pyrrolidone)

Le PVP est utilisé comme adjuvant dans les plasmas sanguins en raison de sa bonne solubilité dans l'eau. Chronologiquement il fut le premier polymère synthétique à être testé comme substitut vitréen potentiel.

En 1954, Scuderi¹¹² injecta du PVP à différents taux de dilution dans la cavité vitrénne de lapins. L'analyse des pièces histologiques ne montra aucun signe de toxicité, par contre la cavité vitrénne s'opacifiait rapidement. En 1959, Hayano¹¹³ l'utilisa comme produit de tamponnement dans le décollement de rétine chez l'homme. Le PVP induisait peu de réaction inflammatoire et sa biocompatibilité semblait excellente mais sa durée de vie dans la cavité vitrénne était limitée³⁸.

Plus récemment, en 1996, Chirila¹¹⁴ proposa alors d'utiliser un hydrogel de PVP réticulé afin d'allonger sa durée de vie. Il effectua une sélection minutieuse d'hydrogels de PVP réticulé sur la base de leurs propriétés viscoélastiques. Le monomère VP était polymérisé et réticulé avec du divinylglycole comme agent de réticulation. L'hydrogel obtenu était transparent avec une densité et une viscosité semblables au vitré^{114,115}. Il présentait une fragmentation minimale lors de l'injection. Après implantation chez le lapin, la cavité vitrénne s'opacifiait, la rétine était parsemée de larges plages blanchâtres et une excavation papillaire se développait. Après un mois, 50% du produit avait disparu de la cavité vitrénne. L'hydrogel subissait une biodégradation par phagocytose¹¹⁶ comme le montrait l'analyse histologique qui retrouvait de nombreux macrophages remplis de vacuoles de polymères incorporés dans de large phagolysosomes.

Le monomère de VP fut également copolymérisé avec le méthacrylate de 2-hydroxyéthyle (HEMA) puis réticulé avec du divinylglycole et implanté dans des yeux de lapins¹¹⁷. Le produit obtenu était clair, transparent, insoluble dans l'eau et présentait des propriétés mécaniques proches de celles du vitré naturel. D'un point de vue clinique, aucun effet indésirable n'était rapporté après implantation, à l'exception d'une opacification vitrénne transitoire. Cependant, lors de l'injection, le polymère subissait une fragmentation importante, entraînant une perte de ses propriétés mécaniques

7.2.2 PA : Polyacrylamide

L'acrylamide est connue pour ses effets toxiques et cancérogènes mais le produit de sa polymérisation, le polyacrylamide en améliore fortement sa biocompatibilité. Il a été montré que l'IC50 (concentration tuant 50% des cellules) est augmenté de 160 fois par la polymérisation du monomère d'acrylamide¹¹⁸. Le PA est soluble dans l'eau, sa réticulation le rend insoluble.

En 1968, Muller-Jensen étudia son utilisation comme substitut vitrén sur des yeux de lapin vitrectomisé¹¹⁹. Le monomère d'acrylamide était polymérisé directement dans la cavité vitrénne sans utilisation d'agent de réticulation. En plus d'une irritation oculaire initiale, la cavité vitrénne s'opacifiait à de forte concentration. Cependant, l'étude histologique ne montra pas de dégénérescence rétinienne à 3 mois. Quelques années après, un PA réticulé fut également implanté chez le lapin¹²⁰. La polymérisation était obtenue in situ et les résultats cliniques retrouvaient une bonne tolérance avec une cavité vitrénne claire durant tout le suivi post-opératoire (14 mois).

Pendant de nombreuses années, aucune autre étude n'a été rapportée sur l'utilisation du PA comme substitut vitrén, mais récemment l'équipe de Ravi publia une série d'étude^{118,121,122} sur son utilisation comme substitut vitrén en utilisant du disulfure comme agent de réticulation. Cet agent de réticulation permettait une haute purification en diminuant fortement tous les monomères résiduels d'acrylamide connu pour leur toxicité. Les tests in vitro retrouvaient une bonne biocompatibilité. Aucune étude sur ses propriétés de tamponnement n'a depuis été réalisée.

7.2.3 PGMA : Poly (glycéryl méthacrylate)

A la fin des années 1960, Refojo étudia la biocompatibilité du PGMA comme substitut vitrén chez le lapin¹²³. Des fragments sphériques de PGMA déshydraté furent implantés dans la cavité

vitréenne à travers une petite incision de sclérotomie. Au contact avec le liquide vitréen, le PGMA déshydraté se gonflait pour atteindre en post-opératoire un volume 32 fois supérieur.

Les résultats étaient encourageants puisqu'aucune réaction inflammatoire ou complication post-opératoire n'étaient rapportées sur la période de suivi post-opératoire de 7 mois. En dépit de l'optimisme initial, Refojo reconnu plus tard que la procédure d'implantation d'un gel déshydraté avait deux inconvénients majeurs⁹⁴ : d'une part l'opération était trop traumatisante, et d'autre part, le temps de gonflement du gel (plusieurs heures) était incompatible avec un contrôle peropératoire du tamponnement.

Afin de contourner ces problèmes, Hogen-Esch utilisa en 1976 un hydrogel de PGMA injectable¹²⁴. Le gel pouvait absorber jusqu'à 96% d'eau et restait souple et suffisamment transparent. Bien qu'une légère perte de transmission de la lumière ait été retrouvée, l'indice de réfraction final de 1.3364 était encore très proche de celui du vitré naturel. Après implantation dans des yeux de lapins, les résultats cliniques étaient encourageants puisqu'aucune complication n'était rapportée. Par contre, le gel subissait une fragmentation majeure lors de l'injection et perdait ses propriétés viscoélastiques. Dès lors, plus aucune étude n'a depuis été rapportée sur l'utilisation du PGMA comme substitut vitréen.

7.2.4 PHEA : Poly (2-hydroxyethyl acrylate)

Au début des années 1980, le développement de l'hydrogel de PHEA par Chan⁹⁴ est un bon exemple d'une recherche complète et solide, réalisée dès les premiers stades de la purification du monomère jusqu'à l'étude histopathologique des yeux énucléés de lapins. Après polymérisation et réticulation de l'acrylate de 2-hydroxyéthyle, le gel formé était dialysé pendant un mois puis stérilisé à l'autoclave. L'hydrogel montrait d'excellentes propriétés physiques comme une forte transparence, une viscosité similaire au vitré naturel ainsi qu'une injection facile sans altération de ses propriétés mécaniques qui en faisait, théoriquement et expérimentalement, un substitut vitréen idéal. Le gel était injecté à la fois dans les segments antérieurs et postérieurs. Après injection dans la chambre antérieure, l'hydrogel entraînait une réaction fibrineuse importante associée à un œdème cornéen transitoire. Deux cas de glaucome étaient également rapportés. L'examen du fond d'œil mettait en évidence l'apparition de nombreuses zones d'atrophie chorio-rétinienne. L'examen histopathologique des yeux énucléés fournit une preuve supplémentaire que le PHEA n'était pas toléré. Il mettait en évidence de vastes zones de désorganisations rétinienne avec prolifération de cellules gliales. Ce produit n'est ainsi pas souhaitable comme substitut vitréen en dépit de ses excellentes qualités physiques.

7.2.5 PHEMA : Poly (2-hydroxyethyl méthacrylate)

Le PHEMA est un hydrogel solide inventé par Lim¹²⁵, en 1960, pour la fabrication des lentilles de contact souple. En 1971, Refojo implanta des particules solides de PHEMA dans la cavité vitréenne de lapins¹²⁶. L'hydrogel solide était bien toléré dans la cavité vitréenne sans subir de biodégradation. Cependant, l'implantation s'avérait difficile et traumatisante, ce qui furent abandonner les recherches sur son utilisation comme produit de tamponnement.

7.2.6 HPMC : Hydroxypropyl methylcellulose

L'HPMC est un polymère inerte biocompatible actuellement utilisé comme produit viscoélastique dans la chirurgie de la cataracte et comme lubrifiant oculaire. Dans l'industrie alimentaire, l'HPMC est utilisé comme épaississant en alternative à la gélatine et mieux connu sous le nom d'E464.

En 1990, l'équipe de Fernando-Vigo^{127,128} évalua une solution viscoélastique de HPMC comme substitut vitréen chez le lapin. L'HPMC injecté dans la cavité vitréenne diffusait en chambre antérieure et entraînait une hypotonie post-opératoire précoce. Le gel se dégradait rapidement et n'était plus détectable dans la cavité vitréenne après 10 semaines. De plus sa tension de surface était très basse. L'étude conclut que l'HPMC n'était pas souhaitable comme substitut vitréen.

7.2.7 Pluronic F127

Le Pluronic F127 est un agent émulsifiant et tensioactif largement utilisé dans l'industrie cosmétique pour dissoudre des composants hydrophobes dans l'eau. En ophtalmologie, on le retrouve dans les solutions de nettoyage des lentilles de contacts pour dissoudre le film lipidique.

Il possède des propriétés de thermo-gélification réversible. Liquide à basse température, il forme, au-dessus de 21°C, un gel clair de densité légèrement supérieure à l'eau (1.032). Malgré ses propriétés intéressantes, Davidorf¹²⁹ montra que le polymère induisait une toxicité rétinienne sévère chez le lapin. Les examens histologiques retrouvaient une atrophie rétinienne sévère deux semaines après l'implantation et l'ERG était plat dès le premier jour post-opératoire.

7.2.8 PVA : alcool polyvinylique

Le PVA est un polymère soluble dans l'eau qui est généralement obtenu par hydrolyse d'acétate de polyvinyle. En présence de borate de sodium, il forme un gel visqueux.

Au début des années 1990, Benlian¹³⁰ évalua un hydrogel de PVA comme substitut vitréen chez le lapin sur la base de ses propriétés optiques. Le gel de PVA possédait un index de réfraction similaire au vitré. Les résultats préliminaires après implantation chez le lapin étaient prometteurs : réaction inflammatoire nulle ou minime, cavité vitréenne parfaitement claire à 2 semaines, absence d'anomalie histologique rétinienne à 2 mois. Cependant, l'hydrogel avait tendance à former des agrégats.

Pendant plusieurs années, le groupe de Yamauchi étudia l'utilisation de l'hydrogel de PVA comme substitut vitréen¹³¹⁻¹³⁴. L'hydrogel était produit après irradiation gamma d'une solution aqueuse de 7% de PVA¹³¹. Après extraction aqueuse et stérilisation à l'autoclave, l'hydrogel d'une teneur en eau de 99%, était injecté in vivo dans des yeux de lapins. Aucune réaction inflammatoire n'était observée, mais les résultats n'étaient pas décrits en détail¹³². Dans une étude plus récente¹³³, en utilisant un grand nombre d'animaux et un groupe contrôle avec solution saline, l'équipe de Yamauchi constata une inflammation et une opacification vitréenne statistiquement plus significative dans le groupe injecté avec du PVA.

De plus, malgré ses excellentes propriétés optiques, l'hydrogel de PVA se dégradait rapidement pour devenir indiscernable en quelques semaines. Dans le seul article publié en anglais¹³⁴, Yamauchi résuma les conclusions de son groupe sur ses études sur l'hydrogel de PVA en le considérant comme un substitut vitréen approprié en dépit de quelques complications cliniques. L'étude manquait cependant de résultats sur sa biocompatibilité à long terme et surtout sur ses propriétés de tamponnement.

En 2006, Maruoka évalua l'injection d'hydrogel de PVA sur des yeux de macaques¹³⁵. Comme le groupe de Yamauchi, l'hydrogel était stérilisé à l'autoclave, gélifié par irradiation gamma puis injecté dans la cavité vitréenne. Le gel formé possédait une viscosité modérée et ne se fragmentait pas à l'injection. Durant la première semaine post-opératoire, une réaction inflammatoire avec hypertonie oculaire survenait mais celle-ci régressait au 3^{ième} mois post-opératoire. Les études histologiques des yeux énucléés retrouvaient des zones de vacuolisation du PVA au niveau de la rétine interne

En 2010, Leone étudia un hydrogel de PVA réticulé en utilisant comme agent de réticulation différente quantité de STMP¹³⁶. Le SMTP est utilisé dans l'industrie alimentaire pour lier l'amidon. Leone réalisa une caractérisation physique très complète des propriétés de l'hydrogel ainsi que de sa cytotoxicité in vitro. Les résultats montraient que l'hydrogel avec un rapport molaire STMP/PVA de 1/8 remplissait les conditions requises en termes de propriétés mécaniques et optiques. La biocompatibilité cellulaire in vitro était également excellente. Les hydrogels de PVA semblent donc être un candidat prometteur comme substitut vitréen, mais d'autres études devront être effectuées pour évaluer sa toxicité in vivo, stabilité à long terme ainsi que ses propriétés de tamponnement.

7.2.9 PMAGME: Poly (méthyl 2-acrylamidoglycolate méthyl éther)

En 1995, l'équipe de Chirila effectua une sélection rigoureuse parmi plusieurs polymères dérivés du MAGME comme substitut vitréen¹³⁷. Le PMAGME synthétisé avec 80% d'eau et sans agents de réticulation fut sélectionné pour des essais in vivo chez le lapin. Des complications post-opératoires graves ont été rapportées : décollements de rétine, inflammation sévère et atrophies du nerf optique. La cause de l'effet toxique est restée incertaine. Elle pourrait être due au polymère lui-même ou à la toxicité de monomère d'acrylamide résiduel. Les études in vitro utilisant des fibroblastes de souris avaient révélé un effet cytotoxique de l'hydrogel¹³⁷. Cette étude permit de démontrer pour la première fois, que des tests de cytotoxicité in vitro pouvaient être utilisés dans la sélection préliminaire des biomatériaux comme substituts vitréens potentiels.

7.2.10 Adcon-L hydrogel

Le gel Adcon-L est un hydrogel translucide obtenu à partir d'un mélange de sulfate de dextran et de collagène d'origine porcine. Il a été proposé au début des années 1990 pour réduire la fibrose épидurale lombaire post-opératoire¹³⁸. Malgré des résultats encourageants lors premières études, un taux important d'effets secondaires graves a rapidement été mis en avant (fuite de LCR, inhibition de la fusion osseuse lors d'ostéosynthèses)¹³⁹⁻¹⁴¹

Ses propriétés viscoélastiques et son effet inhibiteur potentiel sur la prolifération vitréo-rétinienne en faisant un candidat potentiel comme produit de tamponnement. En 2000, De Jong rapporta son utilisation sur cinq lapins vitrectomisés¹³⁸. Au premier jour post-opératoire tous

les lapins présentaient une réaction inflammatoire en chambre antérieure avec synéchie irido-cristallinienne. A 3 semaines, le gel avait totalement disparu de la cavité vitrénne et l'on notait l'apparition d'opacités cornéennes et cristalliniennes. L'ERG retrouvait une diminution de 50 % de l'amplitude de l'onde b liée à une toxicité rétinienne. Clairement, l'Adcon-L n'était pas un bon candidat comme substitut vitréen.

7.2.11 PVA-MA : Poly (vinyle alcool méthacrylate)

En 2004, Cavalieri¹⁴² étudia un hydrogel de PVA-MA contenant un photo-initiateur permettant une réticulation après irradiation à une longueur d'onde de 365 nm. Le degré de réticulation pouvait être adapté en faisant varier la concentration du photo-initiateur et le temps d'exposition au rayonnement.

Cette capacité de réticulation photo-induite, très attrayante, permettait d'envisager la formation du gel directement dans la cavité vitrénne avec l'utilisation d'une fibre. Le problème de la perte des propriétés mécaniques liées au cisaillement, lors de l'injection, était ainsi contourné.

Toutefois, le gel formé s'est avéré beaucoup trop rigide. De plus le temps de réticulation de plus d'une heure après 5 minutes d'irradiation en limitait l'utilisation clinique. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour réduire la rigidité de l'hydrogel de PVA-MA avant de l'envisager comme substitut vitré potentiel. L'idée d'une gélification in situ demeure, cependant, tout à fait intéressante.

7.2.12 Polyalkylimide

L'hydrogel de polyalkylimide, dérivé de l'acrylamide, forme un gel transparent et cohésif. Il est utilisé en chirurgie esthétique comme produit de comblement sous-cutané des rides et des cicatrices et connu sous le nom de Bio-Alcamid®. En 2011, Crafoord étudia son utilisation comme substitut vitréen chez le lapin vitrectomisé¹⁴³. L'hydrogel demeurait transparent pendant toute la période de suivi post-opératoire de 28 jours. Lors du suivi, cinq des six yeux présentaient un œdème rétinien associé à des altérations de l'épithélium pigmentaire. L'ERG retrouvait un effondrement de la réponse de l'onde b des photorécepteurs. Les examens histologiques confirmaient la toxicité en montrant une dégénérescence rétinienne centrale sévère.

7.2.13 PEG : Polyéthylène glycol

Le PEG est obtenu par la polymérisation de l'oxyde d'éthylène, substance cancérigène et mutagène qui est aussi, entre autres, à la base du fameux gaz moutarde¹⁴⁴. Le polymère obtenu est stable, transparent, soluble dans l'eau et possède la propriété d'absorber de grandes quantités d'eau. Ces propriétés le font utiliser en médecine pour ramollir les selles, c'est les macrogols. En 2007, Duvvuri l'utilisa comme vecteur pour la délivrance intra-vitrénne de gancyclovir dans le traitement des rétinites à CMV, la tolérance était bonne¹⁴⁵. En 2011, Pritchard évalua l'utilisation d'un hydrogel de PEG comme substitut vitréen chez le lapin vitrectomisé¹⁴⁶.

L'hydrogel utilisé présentait un indice de réfraction et des propriétés mécaniques compatibles pour un tamponnement rétinien. Le suivi post-opératoire retrouva un décollement de rétine chez 3 des 7 yeux injectés. Aux 40^{èmes} jours post-opératoires l'hydrogel s'était complètement résorbé

de la cavité vitrénne, laissant place à un précipité blanc dans l'ensemble des yeux étudiés (voir Figure 11). L'ERG était altéré sur 5 des 7 yeux étudiés.

En 2013, Tao étudia l'utilisation de différents mélanges de polymère de PEG permettant une gélification in situ dans la cavité vitrénne¹⁴⁷. La majorité des mélanges étudiés se sont avérés toxiques et ont provoqué le développement d'une opacification vitrénne importante associée à une inflammation rétiniénne. Le mélange le plus prometteur, étudié sur 2 lapins demeurait clair sans signe de toxicité rétiniénne rapporté pendant les 9 mois de suivi. La présence d'opacité blanche dans la cavité vitrénne était cependant notée. De plus, le gel extrait de la cavité vitrénne était beaucoup plus dilué que prévu. Les auteurs évoquèrent alors la possible dégradation du gel ou une gélification incomplète pour expliquer cette dilution. Finalement, avant l'injection, le polymère proposé nécessitait d'être mélangé pendant six heures afin d'éviter la formation de résidu toxique. Malgré des conclusions optimistes, ce produit de tamponnement nous semble loin d'être abouti.

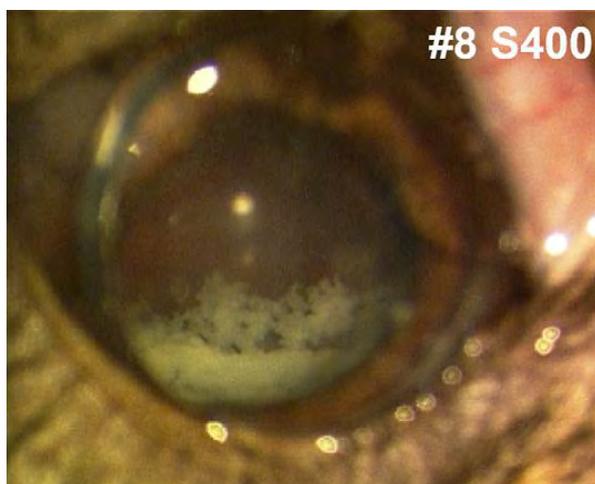


Figure 11 : Les yeux injectés par du PEG présentait, dès le 6^{ème} jour post-opératoire, de nombreux précipités blancs intra-vitréens. Pritchard, Christopher D, et al. 2011, "Evaluation of viscoelastic poly(ethylene glycol) sols as vitreous substitutes in an experimental vitrectomy model in rabbits." *Acta biomaterialia* 7(3): 936–43.

8 Autres approches de tamponnement rétinien

Afin de permettre un tamponnement rétinien, il semble naturel de remplacer le gel vitréen, retiré lors de la vitrectomie, par un « autre » gel. Les recherches actuelles sur ce « gel » de remplacement sont orientées principalement vers les polymères synthétiques. Or, comme nous l'avons vu, l'œil est un milieu en équilibre fragile et la recherche d'un produit parfaitement biocompatible est complexe. Ces constatations ont amené les chercheurs à proposer deux approches différentes. La première consiste en l'utilisation d'une colle biologique pour recoller localement les déchirures. La seconde est l'utilisation d'un implant vitréen gonflable.

8.1 Colle biologique

Plusieurs colles biologiques à base de fibrine¹⁴⁸, de cyanoacrylate¹⁴⁹, de composé d'hydrogel¹⁵⁰, de protéine de moules¹⁵¹, de TGF¹⁵² ou de membrane bio résorbable¹⁵³ ont été étudiées chez le lapin afin de permettre la formation d'adhérences chorio-rétiniennes mécaniques temporaires ou permanentes. Cependant, aucun de ces matériaux n'a été considéré comme idéal, car ne réunissant pas les caractéristiques requises : faible toxicité, facilité d'utilisation, force d'adhérence suffisante et faible réaction inflammatoire.

Récemment, en 2013, l'équipe de Yamamoto¹⁵⁴ a étudié l'utilisation de gélatine associée à une enzyme microbienne synthétique, la transglutaminase, enzyme utilisé dans l'industrie alimentaire pour ses propriétés gélifiantes. Le produit a été expérimenté pour permettre l'adhérence d'une déchirure traumatique inférieure chez des lapins vitrectomisés après réapplication avec du perfluorocarbure liquide sans faire de cryoapplication. Le produit permettait de recouvrir de façon adhérente la déchirure pendant quelques jours avant de se résorber complètement en une semaine (voir Figure 12). Les examens post-opératoires retrouvaient une réaction inflammatoire modérée, l'ERG n'était pas altéré. Au niveau histologique, une atrophie rétinienne localisée se formait en regard de la gélatine. Bien que ne s'agissant pas d'un produit de tamponnement, ces colles biologiques pourraient permettre une alternative aux produits de tamponnement à court terme que constituent les gaz dans certaines indications (déchirure inférieures, positionnement impossible). Cependant, d'autres études sont nécessaires sur l'étude de leur toxicité à long terme.

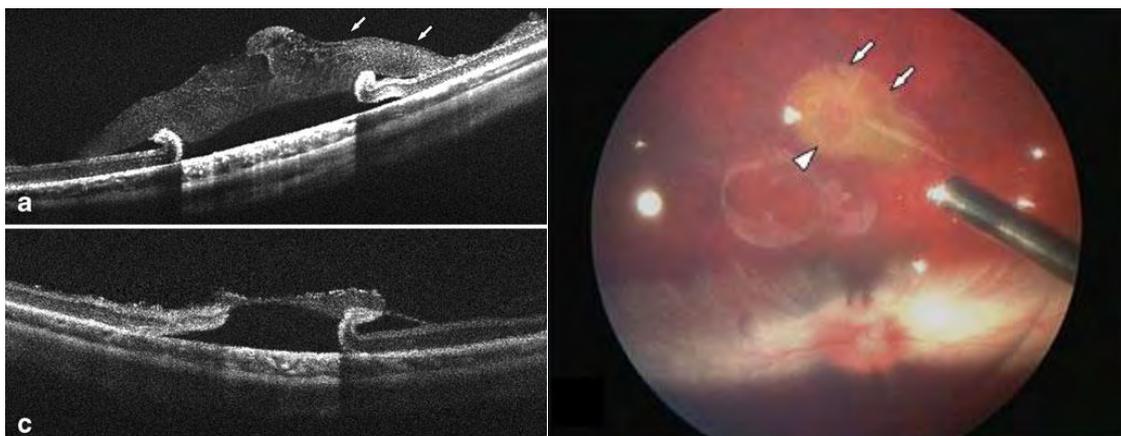


Figure 12 A droite : OCT rétinien après application de colle biologique. **a** Au premier jour post-opératoire la colle recouvre totalement la déchirure. **b** Au troisième jour post-opératoire la majorité de la colle s'est résorbée. A gauche : Vue peropératoire de l'injection de colle biologique sur une déchirure. Yamamoto et al, Feasibility of using gelatin-microbial transglutaminase complex to repair experimental retinal detachment in rabbit eyes. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology, 2013, 251(4): 1109–14.

8.2 Implant vitréen gonflable

Face au constat d'échec sur la tolérance des produits de tamponnement, l'équipe de Gao¹⁵⁵ étudie, depuis 2008, la conception d'un implant vitréen gonflable (voir Figure 13A). L'idée originale, dans la même lignée que les implants mammaires, se base sur le développement d'un sac de silicone flexible dans lequel serait injecté un produit de tamponnement. La réapplication est assurée par la pression ajustable du sac qui occupe la totalité de la cavité vitréenne, obstruant ainsi l'espace dans lequel peut survenir un décollement de rétine. N'entrant pas en contact avec la cavité vitréenne, le produit injecté dans le sac n'entraînerait pas de toxicité. Le dispositif a été implanté chez le lapin en utilisant comme produit de remplissage du sérum physiologique, du PEG¹⁵⁶, du PVA¹⁵⁷ et de l'huile de silicone¹⁵⁸. Les résultats retrouvaient une bonne tolérance de l'implant avec l'absence de rétinopathie, de décompensation de l'endothélium cornéen et de toxicité rétinienne. Le développement d'une cataracte était cependant rapide et systématique, d'où la nécessité de laisser l'œil aphake. Une implantation secondaire n'est pas pour l'instant envisagée.

L'implant vitréen fut également implanté chez 3 hommes sélectionnés présentant un décollement de rétine sévère jugé difficilement traitable par tamponnement d'huile de silicone. L'un des patients présentait une rupture sclérale avec un décollement rétinien et choroïdien. Les deux autres patients avaient été victimes d'un traumatisme oculaire avec décollement de rétine, les tentatives de réapplication rétinienne par huile de silicone étant en situation d'échec. Les résultats anatomiques montraient une rétine recollée pendant la période de suivi de 12 mois. Les résultats sur l'acuité visuelle furent plus modestes avec une acuité visuelle à « voit bouger la main ». Cette nouvelle approche est intéressante mais pose plusieurs problèmes. D'une part, l'implant nécessite une large sclérectomie de 3.5 mm (voir Figure 13B). L'explantation en cas de problème n'est pas envisagée et pourrait s'avérer difficile. D'autre part, se pose le problème de la gestion entre accollement rétinien et hypertonie oculaire. Finalement les ERG réalisés, en fin de suivi, étaient fortement altérés mais la baisse du signal était probablement liée à un effet isolant de l'enveloppe de silicone plutôt qu'à une altération rétinienne.

Nous pensons que ce dispositif implantable pourrait être, à terme, utile dans le traitement des décollements de rétine dans les cas particulièrement complexes considérés comme chirurgicalement intraitable actuellement.

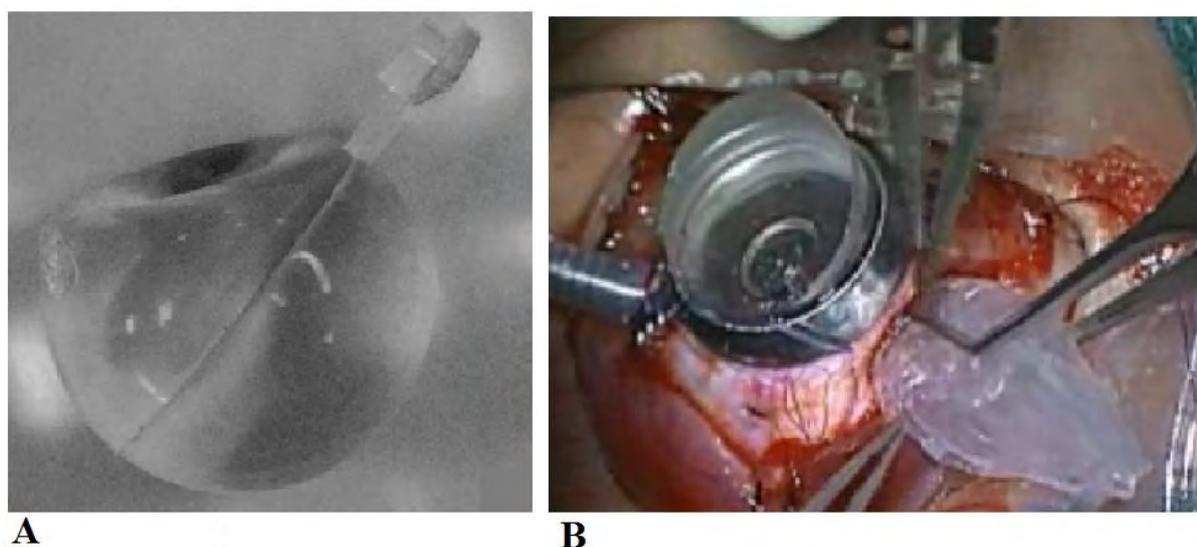


Figure 13 : **A** : Photographie de l'implant vitréen. **B** : Vue opératoire de l'implantation intra-vitréenne. Lin, X. et al. Preliminary efficacy and safety of a silicone oil-filled foldable capsular vitreous body in the treatment of severe retinal detachment. *Retina*. 32, 729–741, (2012).

9 Introduction de l'étude

Dans cette étude, nous nous proposons d'évaluer les propriétés d'un nouveau produit de tamponnement à base de triglycérides à chaînes moyennes sur des yeux de porcs vitrectomisés. Après avoir présenté le produit utilisé, nous aborderons les résultats préliminaires déjà obtenus. Dans les sections suivantes nous décrirons l'étude en tant que tel avec la méthodologie habituelle consacrée : méthodes, résultats, discussion et conclusion.

9.1 Présentation du produit

Les triglycérides sont des glycérides dans lesquels les trois groupements hydroxyle du glycérol sont estérifiés par des acides gras. On les appelle triglycérides à chaînes moyennes (TCM) lorsque les acides gras sont formés de 6 à 12 atomes de carbones (C6 à C12). Ils sont composés principalement d'acide caprylique (C8) et caprique (C10) avec une contribution mineure d'acide caproïque (C6) et d'acide laurique (C12)¹⁵⁹.

9.1.1 Composition chimique

La Figure 14 et le Tableau 7 illustrent la composition chimique de ses principaux composants. Les TCM sont produits classiquement par le fractionnement et la distillation des acides gras provenant d'huiles de noix de coco ou de l'huile de palme puis mélangé avec de la glycérine pour former un triglycéride. Le gel semi-synthétique obtenu est optiquement clair. Selon le fabricant il est connu sous plusieurs noms différents (Neobee M-51®, Captex 302® et Miglyol 812®). Dans cette étude, nous avons utilisé le Miglyol 812®, marque déposée par la compagnie Clionova® et conditionné par la compagnie Novogali®.

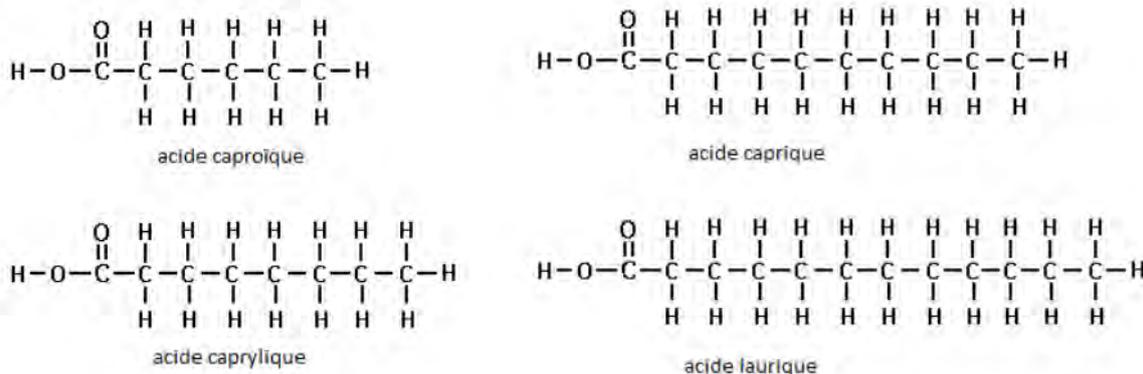


Figure 14 : Formule chimique des différents triglycérides à chaînes moyennes du Miglyol 812®

Composition	Miglyol 812®
Acide caproïque (C6)	< 2 %
Acide caprylique (C8)	50-65%
Acide caprique (C10)	30-45%
Acide laurique (C12)	< 2 %

Tableau 7 : Composition chimique du Miglyol 812®

9.1.2 Utilisation

Les TCM ont été introduits cliniquement dans les années 1950. Ils étaient utilisés initialement comme substituts aux triglycérides à chaîne longue dans le traitement des troubles de l'absorption des lipides. Depuis ce temps, les TCM sont utilisés dans une grande variété de formulations pharmaceutiques. Ils sont en outre utilisés pour l'enrobage de certains comprimés ou gélules, pour la réalisation de solutions destinées à une administration par voie intraveineuse¹⁶⁰ ainsi que dans la préparation de suppositoires. Enfin, ils sont largement utilisés dans le domaine de la cosmétologie pour la préparation de pommades et crème¹⁶¹.

Plus récemment des études ont également montré des résultats prometteurs sur l'utilisation des TCM dans les maladies neuro-dégénératives (par exemple la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson) et l'épilepsie à travers l'utilisation d'un régime cétogène^{162,163}.

9.1.3 Toxicité

Les TCM ont fait l'objet de nombreuses études toxicologiques, aiguës et chroniques, tant chez l'animal que l'humain, sur leurs utilisations par les voies d'administration orale, cutanée, intrapéritonéale, respiratoire et intramusculaire. Les résultats de l'ensemble de ces études ont permis de conclure à une toxicité très faible et ce quelle que soit la voie d'administration¹⁶¹.

Au point de vue ophtalmologique, sur les six études réalisées sur l'irritation oculaire locale chez le lapin, une seule a rapporté la survenue d'une rougeur conjonctivale très légère et passagère chez certains lapins de l'étude¹⁶¹. Les autres études concluaient à l'absence de signe d'irritation sur une période allant jusqu'à 72 jours sur la plus longue période de suivi.

Plus récemment les TCM ont fait l'objet d'un développement pour leur utilisation dans le domaine de l'ophtalmologie, d'abord comme topique pour le traitement du syndrome sec¹⁶⁴, puis en injection intra-vitréenne pour la délivrance prolongée de corticoïde dans la cavité vitréenne¹⁶⁵. Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans ces 2 études.

9.1.4 Conservation et stabilité

D'un point de vue pratique, les TCM ne sont pas altérés par la chaleur et ne nécessitent pas d'être conservés au frais, même sous les climats tropicaux. Il est recommandé de les conserver à 25°C et de ne pas les soumettre à des températures au-dessus de 40°C pendant une période prolongée. A basse température, ils ont tendance à cristalliser partiellement, ce phénomène est complètement réversible¹⁶⁶.

Les TCM sont stérilisables à l'autoclave à 170°C pendant une heure. Conservés à l'abri de la lumière, dans un milieu sec, les TCM demeurent stables pendant plusieurs années. Il est recommandé de les conserver dans un emballage fait des matériaux suivants : polyéthylène, polypropylène, verre, métal. Ils ne doivent pas être en contact avec du polystyrène car celui-ci se fragilise à leur contact¹⁶⁶.

9.1.5 Propriétés physico-chimiques

Le Tableau 8 présente les principales caractéristiques physico-chimiques des TCM, des huiles de silicone et du vitré humain. Les TCM présentent une densité, un indice de réfraction et une tension de surface similaire aux huiles de silicone standards. La différence importante se situant au niveau de sa viscosité nettement inférieure aux huiles de silicone, entre 30 et 150 fois inférieure. Comme nous l'avons vu précédemment, la viscosité n'est pas une propriété physique intervenant dans le pouvoir de tamponnement d'un produit. Cette faible viscosité devrait permettre une injection et un retrait plus facile que les huiles de silicone mais augmente théoriquement le risque d'émulsification. La relation entre ces deux paramètres demeure cependant complexe et non linéaire¹⁶⁷. Quant à la toxicité intraoculaire des TCM à grand volume dans la cavité vitréenne, celle-ci a été évaluée précédemment par notre équipe. Nous rapportons plus bas les résultats de cette étude réalisée chez le lapin.

Propriétés	Miglyol 812	Vitré humain	H. de silicone	Densiron 68	Oxane HD
Densité (g/cm ³)	0.94	1.01	0.94	1.02	1.06
Indice de réfraction	1.45	1.33	1.40	1.40	1.39
Viscosité (cts)	28.6 – 34.9	1.3-4.8	1000 – 5000	3300	1400
Tension de surface (mN/m)	31.1	ND	40	40	40.9

Tableau 8 : Propriétés physiques du Miglyol 812®, du vitré humain et des huiles de silicone.

9.2 Test de séparation de phase et de dispersion

Le pouvoir de séparation de phase entre les TCM et le vitré de porc a été étudié préalablement *in vitro* afin d'évaluer le risque d'émulsification des TCM dans la cavité vitréenne¹⁶⁸. Les résultats étaient comparés avec les huiles de silicone standard (Oxane 1300 et Oxane 5700) et lourde (Oxane HD).

Le vitré de porc était placé dans des éprouvettes et mélangé avec la même quantité d'huile de silicone ou de TCM. Les éprouvettes étaient par la suite mélangées énergiquement de façon manuelle. La Figure 15 montre les résultats obtenus avant et après agitation, ainsi qu'après 15 jours pour les différents produits testés.

On peut y observer que le TCM réalise une séparation de phase nette avec le vitré de porc avant l'agitation. Après agitation, le TCM se mélange partiellement avec le vitré donnant un aspect blanc. Après 15 jours, une séparation de phase quasi complète est obtenue.

Quant aux huiles de silicone, celles-ci forment un mélange visqueux sans séparation de phase immédiate. Après 15 jours, de grosses bulles de silicone demeurent dispersées dans le vitré. Ces résultats préalables laissent à penser que le risque de dispersion et d'émulsification des TCM est probablement faible.

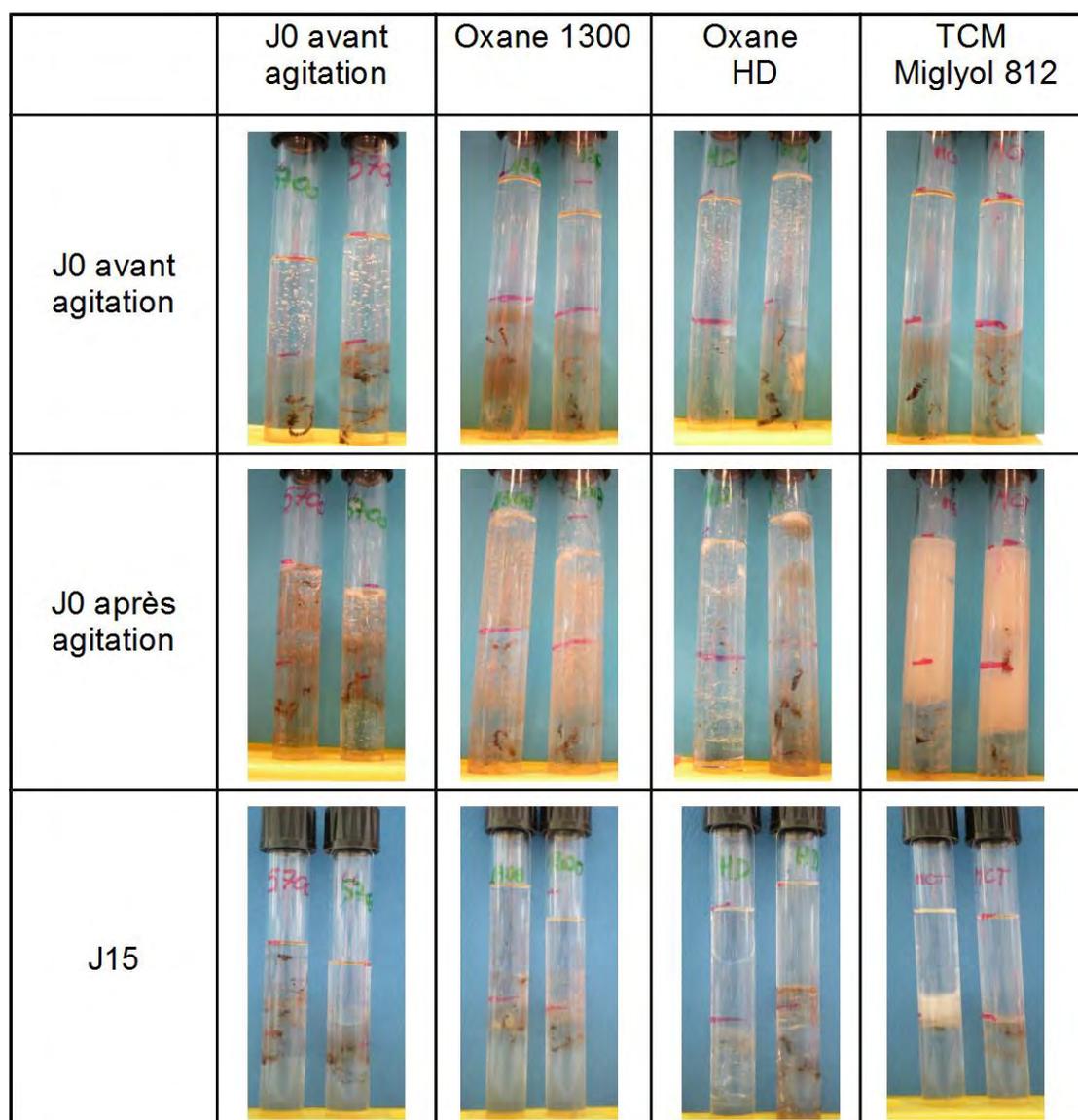


Figure 15 : Test d'émulsification de l'huile de silicone et des TCM sur le vitré de porc, rapport interne. Utilisé avec l'autorisation de Santen SAS¹⁶⁸

9.3 Étude préalable de toxicité rétinienne des TCM¹⁶⁹

En préliminaire à cette étude, notre équipe avait étudié la toxicité intra-vitréenne des TCM injectés, à grand volume, dans la cavité vitréenne de 28 lapins vitrectomisés.

Méthode

Un examen ophtalmologique était effectué toutes les semaines jusqu'au sacrifice des lapins à trois mois. Les yeux de lapins étaient ensuite préparés pour examen histologique. Les résultats étaient analysés sur la base de la toxicité rétinienne retrouvée sur l'analyse histologique comme critère de jugement principal. Étaient également étudiés le degré d'émulsification du produit, la présence d'une réaction inflammatoire et le développement d'une cataracte.

Toxicité rétinienne

Les résultats de l'ensemble des examens histologiques retrouvaient des rétines de morphologie normale sans signe de réaction inflammatoire. De plus, aucune anomalie histologique n'était retrouvée au niveau de vaisseaux rétiens ou choroïdiens ainsi que de la choroïde, de la sclère et du nerf optique. Les résultats étaient similaires sur l'examen en microscopie électronique avec une rétine structurellement normale sans aucun signe de toxicité.

Émulsification

Le TCM est resté transparent tout au long de la période postopératoire. 2 cas (7.4%) d'émulsification du TCM dans la cavité vitréenne ont été rapportés. L'émulsification était due à une injection trop rapide du produit durant la chirurgie et était présente en peropératoire. Celle-ci régresa progressivement jusqu'à disparaître à la troisième semaine de suivi postopératoire.

Réaction inflammatoire

Lors de la période de suivi postopératoire, il n'était pas noté de signe d'irritation conjonctivale ou de réaction inflammatoire en chambre antérieure.

Treize yeux avaient présenté une réaction inflammatoire généralement minime correspondant à la présence de quelques cellules inflammatoires dans le vitré résiduel. Cette inflammation a progressivement diminué au cours du suivi postopératoire et n'a jamais atteint le segment antérieur.

Cataracte

Dans la période du suivi postopératoire, aucun cas de cataracte attribué à la présence du TCM n'a été noté. Deux yeux ont développé des opacités sous-capsulaires postérieures suite à un contact avec le cristallin lors de la sclérectomie en peropératoire. Ces opacités sont demeurées localisées et n'empêchaient pas la visualisation du fond.

Au vu de ces résultats préliminaires, nous pensons que les triglycérides à chaîne moyenne présentent toutes les caractéristiques essentielles d'un agent de tamponnement intraoculaire (tension de surface, clarté optique, indice de réfraction, stabilité moléculaire à long terme et l'absence de toxicité biologique connue). Ces résultats nous ont amenés à poursuivre nos études sur le TCM et à étudier ses propriétés de tamponnement chez le porc qui représente, comme nous l'avons vu précédemment, un meilleur modèle que le lapin. Nous décrivons dans la partie suivante de ce travail notre étude sur les propriétés de tamponnement des TCM chez le porc vitrectomisé.

10 Objectifs de l'étude

10.1 Objectif principal : Apprécier le pouvoir de tamponnement interne du produit

Le pouvoir de tamponnement interne d'un produit correspond à sa capacité d'obturation d'une déchirure rétinienne. Ce pouvoir sera jugé cliniquement sur la tendance du produit à former une bulle unique durant toute la période de tamponnement de 45 jours, sans qu'il soit noté de passage sous-rétinien.

10.2 Objectifs secondaires

10.2.1 Apprécier le degré d'émulsification du produit

Une analyse du degré d'émulsification sera réalisée régulièrement par examen clinique de la cavité vitréenne de l'animal.

10.2.2 Apprécier la tolérance intraoculaire du produit

Le produit de tamponnement interne sera laissé en place sur une période de 45 jours. Il convient donc de s'assurer de l'innocuité du produit sur les tissus oculaires. La tolérance du produit sera évaluée par la réalisation d'un examen biomicroscopique en ophtalmoscopie binoculaire indirecte à J15 et J45 et par une étude histologique en microscopie optique au moment du sacrifice des animaux soit à J45.

10.2.3 Apprécier la facilité d'utilisation avec les perfluorocarbones liquides

La facilité d'utilisation avec les perfluorocarbones liquides sera évaluée par le niveau de visualisation de l'interface TCM-perfluorocarbone liquide au cours de la réalisation d'un échange TCM-perfluorocarbone liquide peropératoire.

11 Matériels et méthodes

11.1 Sélection des animaux et protocole de l'étude

Le protocole expérimental a préalablement été approuvé par le comité local d'éthique pour l'expérimentation animale de Midi-Pyrénées et est conforme à la résolution de l'ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) sur l'utilisation des animaux pour la recherche en ophtalmologie.

Dix porcs ont été utilisés pour les fins de l'étude. L'œil droit a été opéré tandis que l'œil gauche servait de témoin. Après réalisation d'une vitrectomie postérieure la plus complète possible, 3 groupes d'animaux ont été définis. La Figure 16 résume la répartition des groupes du protocole expérimental ainsi que les critères de jugements utilisés.

Dans le groupe 1, constitué de 5 yeux, une déchirure rétinienne équatoriale supérieure, d'au moins un diamètre pupillaire, a été réalisée à l'aide d'un vitréotome. Un décollement de rétine était ensuite initié par l'injection d'une solution isotonique par une aiguille de 20 gauges au

niveau de la déchirure. La rétine était ensuite réappliquée soit par un échange fluide-air (3 yeux), soit par l'injection de perfluorocarbone liquide (2 yeux). Le TCM était ensuite injecté dans la cavité vitréenne lors d'un échange air-TCM ou perfluorocarbone liquide-TCM. L'intervention ce terminait par la réalisation d'une cryoapplication trans-sclérale (-80°C) de la déchirure jusqu'au blanchiment rétinien.

Dans le groupe 2, constitué de 4 yeux, le TCM était directement injecté après la vitrectomie par un échange fluide-air-TCM. Finalement, le groupe 3 est constitué d'un œil dans lequel nous avons injecté de l'huile de silicone standard à des fins comparatives.

11.2 Produits de tamponnements utilisés

Le TCM utilisé dans notre étude est le Miglyol® 812. Celui-ci a été conditionné par le laboratoire NOVOGALI sous la forme d'un flacon de 10 centilitres stérile. Ont également été utilisés de l'huile de silicone standard et du perfluorocarbone liquide de marque FCI.

11.3 Opération chirurgicale

Toutes les opérations ont été réalisées par deux chirurgiens expérimentés en chirurgie vitréo-rétinienne (voir Figure 18). Après anesthésie générale, sous une combinaison de kétamine et de xylazine, l'œil droit des porcs a été dilaté et anesthésié localement par l'instillation de collyre de tropicamide, de phényléphrine chlorhydrate et de tétracaïne.

Trois voies d'abord à la pars plana (20 gauges) furent réalisées pour les fins de la vitrectomie. Les interventions ont été réalisées à l'aide du système Accurus® (Alcon, FortWorth, TX) et d'une lentille autostatique biconcave (FCI). Après désinsertion conjonctivale au limbe sur 360°, une première incision de sclérectomie a été réalisée en temporal inférieur pour introduire le terminal d'infusion. Deux autres sclérectomies étaient ensuite réalisées en temporal et nasal supérieur pour permettre l'introduction des instruments chirurgicaux. La vitrectomie était débutée dans la partie antérieure et centrale de la cavité vitréenne, suivie de la réalisation d'un décollement postérieur du vitré. Puis la vitrectomie était complétée en périphérie à l'aide d'une indentation sclérale au coton-tige. Cette étape n'a pas pu être parfaitement complète étant donné le risque de contact cristallinien.

Une fois la vitrectomie terminée, nous avons réalisé, chez les porcs du groupe 1, une déchirure rétinienne équatoriale supérieure d'environ un diamètre pupillaire à l'aide du vitréotome (voir Figure 17B). Puis un décollement de rétine était déclenché en injectant du sérum physiologique par la déchirure, à l'aide d'une aiguille de 20 gauges. La rétine était par la suite réappliquée lors d'un échange fluide-air (voir Figure 17A) ou perfluorocarbone-air. L'intervention se poursuivait par une cryoapplication trans-sclérale de la déchirure jusqu'au blanchiment rétinien. Le TCM était ensuite injecté manuellement dans la cavité vitréenne par une canule de perfusion branchée sur une seringue de 10cc.

Chez les porcs du groupe 2, l'injection du TCM était réalisée, après la vitrectomie, lors un échange fluide-air. Il en est de même pour le porc du groupe 3 chez qui nous avons injecté de l'huile de silicone. L'intervention se terminait par la suture des sclérectomies et de la conjonctive et l'application de sterdex® (dexaméthasone, oxytétracycline). Aucun traitement post-opératoire n'a par la suite été administré.

11.4 Suivi post-opératoire

Le suivi post-opératoire a été évalué par un examen du segment antérieur à la lampe à fente portable et par un fond d'œil à l'ophtalmoscope indirect avec une lentille standard de 20 dioptries à J15 et J45. De plus, des photographies couleurs du fond d'œil et du segment antérieur ont été réalisées avec un rétinographe portable pour recueil iconographique.

11.5 Critères de jugement

Le critère de jugement principal utilisé a été l'évaluation d'un éventuel passage sous rétinién du TCM à J15 et J45. Ce critère a été évalué uniquement sur les yeux du groupe 1. L'état rétinién a été noté de la façon suivante : 0 correspondant à une rétine à plat, 1 à un décollement de rétine, A pour une absence de passage sous-rétinién de TCM et B pour un passage de TCM en sous-rétinién.

Les critères de jugement secondaires utilisés ont été le degré d'émulsification, l'inflammation, le développement d'une cataracte, la toxicité du produit et la visibilité de l'interface perfluorocarbène-TCM.

Nous avons défini 3 grades **d'émulsifications** : grade 0 correspondant à l'absence d'émulsification, grade 1 correspondant à la présence de gouttelette dans la cavité vitréenne n'empêchant pas la visualisation du fond d'œil et grade 2 empêchant la visualisation du fond d'œil.

La **réaction inflammatoire** a également été classifiée en 3 grades : grade 0 par l'absence de réaction inflammatoire, grade 1 par la présence de cellules inflammatoires et grade 2 par la présence d'une membrane cyclitique pour le segment antérieur ou de voiles vitréens pour le segment postérieur.

L'apparition d'une **cataracte** en post-opératoire a été classée de la façon suivante : grade 0 pour absence de cataracte, grade 1 pour cataracte sous-capsulaire postérieure et grade 2 pour cataracte cortico-nucléaire.

L'évaluation de la **toxicité** du produit a été étudiée sur le résultat de l'analyse des coupes histologique rétiniennes sur les yeux de porcs du groupe 2 (sans décollement de rétine). Nous n'avons pas réalisé d'étude histologique sur les porcs du groupe 1 afin que le décollement de rétine provoqué ne puisse biaiser les résultats de l'analyse.

L'évaluation de la **visibilité** de l'interface perfluorocarbène liquide-TCM a été classée en visible et non visible.

11.6 Sacrifice des animaux et préparation des tissus pour examen histologique

Tous les porcs ont été sacrifiés à J45 sous anesthésie générale. Les yeux droits et gauches des 4 porcs du groupe 2 (TCM) ainsi que l'œil droit du groupe 3 (silicone) ont été énucléés avec repérage de la rétine supérieure puis fixés dans du formol à 10%, l'œil gauche servant de témoin. Au laboratoire d'histologie, les tissus ont ensuite été inclus dans de la paraffine et colorés à l'hématoxyline et à l'éosine pour examen par microscopie optique. Les analyses ont été réalisées par le laboratoire d'anatomopathologie du Pr Brousset de l'hôpital Purpan du CHU de Toulouse.

Protocole expérimental

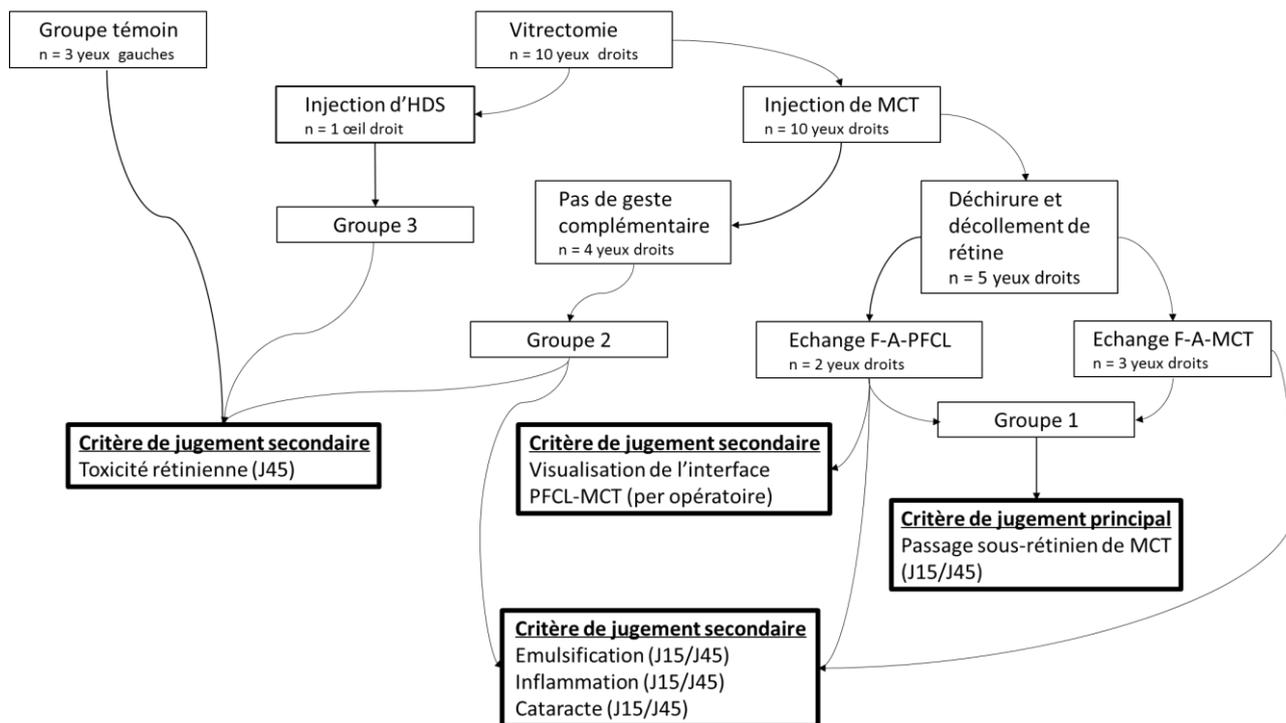


Figure 16 : Répartition des groupes dans l'étude et critères de jugement principal et secondaires utilisés.

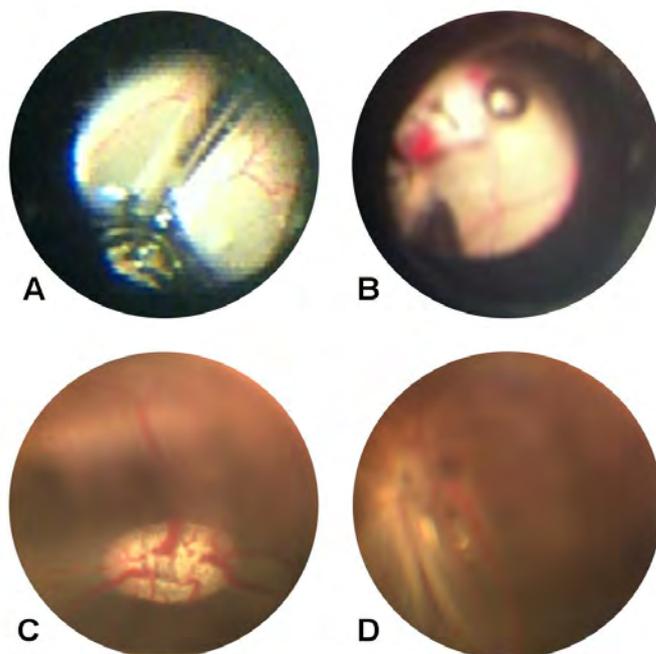


Figure 17 : Vue opératoire. **A** Echange fluide- air. **B** Déchirure rétinienne traumatique. **C** Rétine à plat. **D** Décollement de rétine.



Figure 18 : En haut à gauche : Intubation et anesthésie générale. En haut à droite : Vitrectomie trois voies. En bas : Vue générale du bloc opératoire.

12 Résultats

Le Tableau 9 résume l'ensemble des résultats des examens post-opératoires réalisés chez les 10 sujets de l'étude. Tous les porcs ont été opérés à l'œil droit conformément au protocole expérimental à l'exception du porc no 4 qui a été opéré à l'œil gauche en raison de la présence d'une opacité cornéenne à l'œil droit rendant la chirurgie impossible. Les porcs ont tous bénéficié d'un examen du segment antérieur et d'un fond d'œil à J15 et J45.

Une hémorragie minimale par l'ouverture de sclérectomie est survenue chez 2 porcs du groupe 1 (no 1 et 4) en fin de vitrectomie. Ces hémorragies n'ont pas empêché la poursuite de l'intervention et l'injection de TCM chez ces 2 porcs. La cavité vitrénne n'était pas hémorragique en fin d'intervention.

Il est également noté un saignement consécutif à la réalisation de la déchirure rétinienne chez le porc no 3. Ce saignement n'a pas empêché l'injection du TCM et la réalisation d'une cryoapplication sur la déchirure. La cavité vitrénne était claire en fin d'intervention.

Chez le porc no 4, un contact cristallinien per opératoire a conduit au développement d'une cataracte sous-capsulaire postérieur progressive au cours du suivi. Bien que ne nuisant pas l'examen réalisé à J15 (rétine à plat), il n'a pas été possible de visualiser correctement le segment postérieur à J30. Ce porc a été exclu des analyses du critère de jugement principal (capacité de tamponnement) et des critères de jugement secondaire concernant le degré d'émulsification d'inflammation du segment postérieur.

12.1 Passage sous-rétinien du produit de tamponnement

L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée sur 4 des 5 yeux du groupe 1 après exclusion du porc no 4.

Deux yeux présentaient une rétine à plat avec une bonne cicatrisation de la cryothérapie (Figure 17C) à J15 et J45. Un œil qui était totalement à plat à J15 présentait un décollement de rétine inférieur sans passage sous rétinien de TCM à J45. Un œil présentait un décollement de rétine inférieur à J15 puis un décollement de rétine total sans passage sous rétinien de TCM à J45 (voir Figure 17D). Dans ces 2 cas la déchirure, trop inférieure, n'était pas en contact avec le TCM et le décollement n'a pas été attribué au passage du produit de tamponnement dans l'espace sous-rétinien.

On rapporte ainsi 0% de passage du TCM dans l'espace sous-rétinien et 50% de décollement de rétine non imputable aux produits de tamponnement.

Groupe	J0			Examen à J15					Examen à J30					
	N°	Tamponnement	Interface TCM/PFCL	Inflammation SA	Cataracte	Inflammation SP	Emulsification	Etat Rétine	Inflammation SA	Cataracte	Inflammation SP	Emulsification	Etat rétine	Examen anatomopathologique
groupe 1 Vitrectomie Déchirure Cryoapplication Echange fluide / air	1	Echange air /TCM	/	0	0	0	0	1A	0	0	0	0	1A	/
	2	Echange air /TCM	/	0	0	1	0	0A	0	0	2	1	1A	/
	3	Echange air /TCM	/	0	0	1	0	0A	0	1	1	0	0A	/
	4	Echange PFCL - TCM	Visible	0	1	?	0	0A	1	1	?	?	?	/
	5	Echange PFCL -TCM	Visible	0	0	2	0	0A	0	0	0	0	0A	/
groupe 2 Vitrectomie	6	Echange air /TCM	/	0	0	0	0	0A	0	0	0	0	0A	Normal macrophages tatoués
	7	Echange air /TCM	/	0	0	0	0	0A	0	0	0	0	0A	Normal macrophages tatoués
	8	Echange air /TCM	/	0	0	0	0	0A	0	0	0	1	0A	Normal
	9	Echange air /TCM	/	0	0	0	0	0A	0	0	1	0	0A	Inflammation rétine interne
groupe 3 Vitrectomie	10	Echange air /HDS	/	0	0	2	0	0A	0	0	0	0	0A	Normal macrophages tatoués
	T1													Normal
	T2													Normal
	T3													Normal

Tableau 9 : Résultats expérimentaux exprimés en grade tel que défini préalablement.

Etat rétinien : 0 (rétine à plat), 1 (détachement de rétine), A (absence de passage sous-rétinien), B (passage de TCM en sous-rétinien).

Emulsifications : grade 0 (absence), grade 1 (émulsification et fond d'oeil visible) et grade 2 (émulsification et fond d'oeil non visible).

Inflammation : grade 0 (absence), grade 1 (cellules inflammatoires), grade 2 (membrane cyclitique ou d'un voile vitréen).

Cataracte : grade 0 (cataracte), grade 1 (cataracte sous-capsulaire postérieure), grade 2 (cataracte cortico-nucléaire).

12.2 Réaction inflammatoire du segment antérieur

Au cours du suivi post-opératoire, un œil a présenté une réaction inflammatoire de grade 1 au contrôle à J45. Celle-ci s'est présentée par la présence d'une synéchie irido-cristallinienne inférieure sans effet tyndall (voir Figure 21). Il s'agissait de l'œil du porc no 4, victime d'une cataracte traumatique peropératoire. Les huit autres yeux n'ont pas présenté de signe inflammatoire au cours de la période de suivi (grade 0).

Cette absence de réaction inflammatoire du segment antérieur était également présente sur les yeux témoins, non injectés, ainsi que sur l'œil injecté avec de l'huile de silicone (grade 0). On rapporte ainsi 0% d'inflammation antérieur à J15 et 11% (1/9) à J45.

12.3 Réaction Inflammatoire du segment postérieur

L'analyse de ce critère de jugement secondaire a été réalisée sur 8 yeux après exclusion du porc no 4. Sur les 4 yeux injectés par du TCM sans réalisation de déchirure (groupe 2), un seul œil a présenté une inflammation minimale du segment postérieur au contrôle à J45 (grade 1). En ce qui concerne le groupe 1 (injection TCM après déchirure) nous avons retrouvé en fin de suivi à J45, deux yeux sans inflammation du segment postérieur (25% de grade 0), un œil avec une inflammation minimale (12.5% de grade 1) et un œil avec une inflammation modérée (12.5% de grade 1).

Au total dans les 2 groupes, en fin de suivi nous avons donc 3 yeux sur 8 (37.5%) ayant présenté une inflammation, minimale à modérée du segment postérieur n'empêchant pas la bonne visualisation de la rétine.

Il est à noter que l'œil injecté avec de l'huile de silicone présentait une inflammation modérée de grade 2 à J15 qui n'a pas été retrouvée à J45 (grade 0).

12.4 Cataracte

L'analyse de ce critère de jugement secondaire a été réalisée sur les 9 yeux injectés avec du TCM (groupe 1 et groupe 2). Deux yeux ont développé une cataracte sous capsulaire postérieure dont la topographie fait évoquer son origine traumatique peropératoire. Le premier cas concernait le porc no 4 constaté en peropératoire. Le second cas (porc no 8), s'est développé de façon localisée au cours du suivi post-opératoire. Sa topographie localisée, fortement évocatrice d'une origine traumatique, n'a pas été considérée comme imputable à la présence du TCM. De plus, sa localisation limitée n'a pas empêché la bonne visualisation du fond d'œil. Nous concluons donc à 0% d'effet caractogène imputable à la présence au TCM.

12.5 Toxicité rétinienne

L'analyse de ce critère de jugement secondaire a été réalisée sur les 4 yeux du groupe 2. 3 yeux gauches non opérés ont été également analysés comme témoins ainsi que l'œil droit du groupe 3 injecté avec de l'huile de silicone.

L'analyse au microscope des coupes histologiques rétiniennes des 4 yeux n'a pas retrouvé d'inclusion du TCM au sein des différentes cellules de la rétine neurosensorielle (voir Figure 19). L'ensemble des échantillons ne présentait aucun signe de souffrance rétinienne ou de toxicité.

Quelques infiltrats lymphocytaires péri-vasculaires superficiels (fibres optiques et cellules ganglionnaires) ont été retrouvés sur un œil. Celui-ci avait présenté une inflammation minimale du segment postérieur lors du suivi. Ces infiltrats correspondaient à la réaction inflammatoire observée cliniquement (voir Figure 20).

De plus, quelques macrophages tatoués de fer, correspondant à une hémorragie rétinienne minimale, ont été observés chez 2 porcs du groupe 2 ainsi que sur l'œil du groupe 3 (silicone). A noter qu'il n'existait pas de signe de toxicité rétinienne sur l'œil traité avec de l'huile de silicone ainsi que sur les 3 yeux gauches témoins.

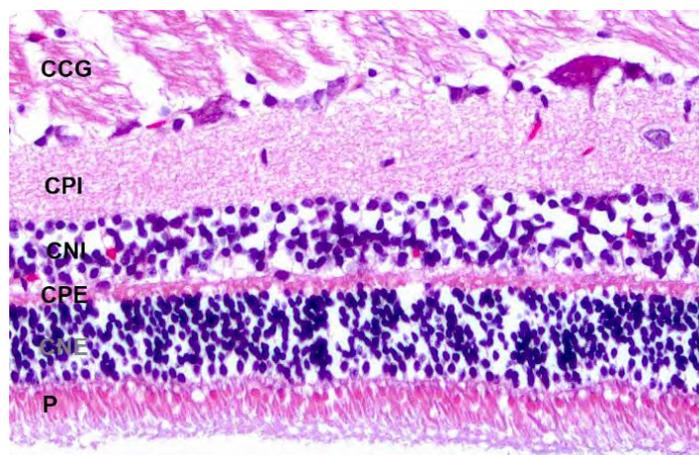


Figure 19 : Rétine de morphologie normale. CCG : couche des cellules ganglionnaires. CPI et CPE: couche plexiforme interne et externe. CNI et CNE : couche nucléaire interne et externe. P : photorécepteurs

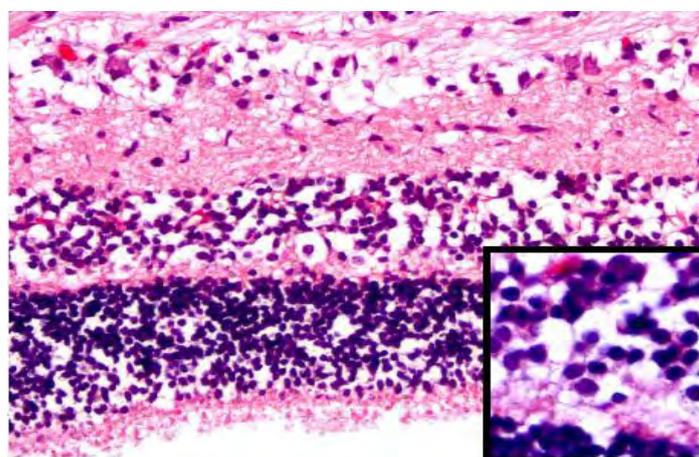


Figure 20 : Inflammation rétinienne avec présence de quelques infiltrats lymphocytaires et de macrophages tatoués.



Figure 21 : *Synéchie irido-cristallienne*



Figure 22 : *Gouttelettes d'émulsification du TCM*

12.6 Degré d'émulsification du produit

L'analyse de ce critère de jugement secondaire a été réalisée sur 8 yeux après exclusion du porc no 4. Le TCM injecté dans la cavité vitrénne est demeuré clair durant toute la période du suivi post-opératoire. La présence d'une émulsification a été évaluée par un examen approfondi du fond d'œil à J15 et J45.

L'examen du fond d'œil à J15 n'a pas mis en évidence d'émulsification du TCM sur l'ensemble des yeux étudiés. Lors du second examen à J45, nous avons noté quelques bulles d'émulsification de grade 1 sur deux yeux (25%). Un œil appartenait au groupe 1 et le second au groupe 2. Dans ces 2 cas était notée la persistance d'une bulle de grand volume associée à la formation de quelques microbulles satellites (voir Figure 22). Cette émulsification minimale n'a pas empêché la visualisation du fond d'œil. A noter que l'œil du groupe 3 (silicone) n'a pas présenté d'émulsification.

12.7 Visualisation de l'interface perfluorocarbure liquide-TCM

L'analyse de ce critère de jugement secondaire a été réalisée sur les 2 yeux du groupe 1 chez lesquels le PFCL a été utilisé pour réappliquer la rétine avant l'injection du TCM. Dans ces 2 cas l'interface PFCL-TCM était bien visualisée permettant un retrait complet du perfluorocarbure liquide.

13 Discussion

La recherche sur les produits de tamponnement est un domaine stimulant et attrayant en ophtalmologie. Des nombreux produits testés, très peu ont pu franchir le pas vers leur utilisation clinique chez l'homme.

Un produit de tamponnement idéal devrait être capable de reproduire à la fois les propriétés mécaniques et physiques du vitré. Ses propriétés viscoélastiques doivent permettre de maintenir la pression intraoculaire dans une fourchette physiologique tout en permettant un soutien et un tamponnement rétinien.

Dans le même temps, le produit de tamponnement doit permettre le mouvement des ions et des électrolytes et la diffusion de l'oxygène, des nutriments et des métabolites. Comme le vitré natif, le produit de tamponnement idéal doit être optiquement clair et transparent et posséder un indice de réfraction et une densité similaire à celui du vitré naturel. Sa transparence post-opératoire doit être maintenue sans subir d'opacification.

Ses propriétés de tamponnement devraient être stables à long terme. Sa manipulation doit permettre son retrait aisé de la cavité vitréenne en laissant le minimum de gouttelettes résiduelles.

En outre, il doit être biologiquement et chimiquement inerte et ne doit pas induire de réactions toxiques et inflammatoires. Le produit de tamponnement idéal doit posséder une faible viscosité permettant son injection par une petite aiguille sans subir d'altération de ses propriétés mécaniques par les forces de cisaillement induites. Sa manipulation pendant la chirurgie doit être aisée et être compatible avec l'utilisation des perfluocarbones liquides.

Une fois injecté, il ne devrait pas se dégrader ou s'émulsifier en petites gouttelettes avec les risques de perte de ses propriétés de tamponnement, de phagocytose et de réponse immunologique.

Pour des raisons pratiques, le substitut vitréen idéal doit être facilement disponible, stable au stockage, stérilisable et disponible à un prix raisonnable.

Aucun produit de tamponnement actuel ne permet de répondre à ce cahier des charges. Ainsi, il est clair que la conception et le développement d'un substitut vitréen est une question complexe et que son développement nécessite une collaboration étroite entre chimistes, génie des matériaux, physiciens, biologistes et chirurgiens ophtalmiques.

La première étape dans la recherche d'un produit de tamponnement est, mises à part ses propriétés optiques et mécaniques compatibles, l'évaluation de sa biocompatibilité. Cette étape cruciale conditionne sa possibilité d'utilisation chez l'homme. De nombreux produits de tamponnement expérimentaux non pas franchi cette première étape. C'est le cas, entre autres, des polymères de PVP, de PHEA, de PMAGME, de PEG, de polyalkilimide, du pluronic F127 et de l'hydrogel Adcon-L, et ce, malgré leurs propriétés optiques et viscoélastiques théoriquement compatibles.

Une fois cette étape franchie, le produit doit démontrer sa capacité de tamponnement rétinien. Le produit doit non seulement posséder initialement les propriétés viscoélastiques nécessaires (tension de surface, viscosité) mais celles-ci doivent être stables à long terme en utilisation

clinique. Cette seconde étape n'a été franchie par aucun produit expérimental si l'on exclut les produits actuellement utilisés que constituent les huiles de silicone et les gaz. La perte des propriétés viscoélastiques par la simple injection à travers une petite aiguille a signé l'abandon des recherches sur le PGMA, le PVP et le PHEMA. Ce problème est particulièrement important pour les hydrogels de polymères réticulés, réticulation ayant pour but paradoxalement de renforcer leur cohésion et leur longévité.

Pour contourner ce problème les chercheurs ont tenté de développer des polymères « intelligents » ayant la capacité de se gélifier in situ dans la cavité vitrénne en réponse à un stimulus thermique ou photosensible. L'idée est attrayante mais n'est pas opérationnelle à l'heure actuelle, le contrôle de la gélification in situ est complexe. De plus, se pose le problème du retrait du produit de tamponnement qui risque de s'avérer compliqué. En effet, même si idéalement il semble séduisant de disposer d'un produit de tamponnement permanent son retrait de la cavité vitrénne peut être nécessaire si une ré-intervention s'avère indispensable pour traiter la formation de nouvelle prolifération vitréo-rétienne, de membrane épitrénienne, de récurrence du décollement de rétine, d'hémorragie intra-vitrénne ou d'endophtalmie.

Dans cette étude, nous avons évalué un nouveau produit de tamponnement formé de triglycéride à chaînes moyennes. Ce produit présente des propriétés viscoélastiques théoriquement compatibles pour un tamponnement rétinien. Il est optiquement clair et transparent avec un indice de réfraction et une densité semblables aux huiles de silicone standard, permettant un tamponnement optimal de la rétine supérieure. Sa viscosité, très basse, est équivalente à celle des PFCL, connue pour leur appréciable facilité d'injection et de retrait.

La première étape de non-toxicité a été franchie dans une étude préliminaire que nous avons réalisée chez le lapin vitrectomisé. Les résultats encourageants nous ont conduits à la présente étude d'évaluation de ses capacités de tamponnement en choisissant le porc comme modèle animal. Le vitré de porc possédant des caractéristiques plus proches de l'humain que le lapin.

Propriété de tamponnement

Cette évaluation a été réalisée en observant la capacité du produit de tamponnement à obturer une déchirure rétinienne en formant une bulle unique sans qu'il soit noté de passage sous-rétinien.

Sur les 4 yeux ayant servi à l'évaluation de la capacité de tamponnement, 2 présentaient une rétine à plat associés à un tamponnement de la déchirure par la bulle de TCM. Les 2 autres yeux présentaient un décollement de rétine sans qu'il soit noté de passage sous-rétinien de TCM. Pour ces 2 cas, il est important de souligner que l'apparition du décollement de rétine n'est pas liée à un passage de TCM sous la rétine mais à un défaut de tamponnement de la déchirure par le produit. En effet, la localisation trop inférieure de la déchirure associée à une bulle de faible volume n'a pas permis un contact entre la bulle et la déchirure (voir Figure 23). Ce défaut de tamponnement n'est ainsi pas consécutif aux propriétés physico-chimiques du produit qui n'a pu pleinement jouer son rôle.

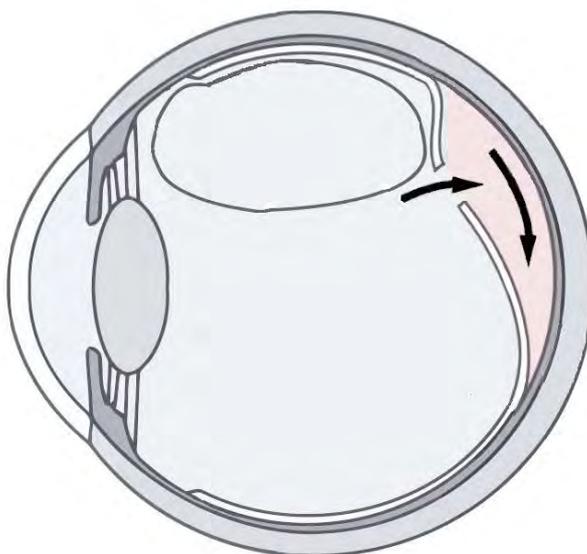


Figure 23 : Défaut de tamponnement par la conjoncture d'une déchirure trop postérieure et d'une bulle de tamponnement de faible volume.

Réaction inflammatoire

Un seul des neuf yeux injectés (11%) par du TCM a présenté des signes inflammatoires au niveau du segment antérieur, caractérisé par la présence d'une synéchie irido-cristallinienne sans tyndall associé. Cette œil avait été victime d'une cataracte traumatique peropératoire. Cette synéchie est probablement réactionnelle au traumatisme opératoire plutôt qu'à la présence du TCM et diffère nettement des 30-40% de réactions inflammatoires antérieures que l'on peut retrouver avec l'utilisation des huiles de silicone lourde¹⁷⁰.

Au niveau du segment postérieur, 3 yeux sur 8 (37.5%) ont présenté une inflammation minimale à modérée au cours de la période de suivi. Il en fut de même pour l'œil injecté avec de l'huile de silicone. Ce taux de réaction inflammatoire est comparable à ce que l'on peut retrouver dans la littérature après une vitrectomie sans injection de produit de tamponnement (32%)¹⁷¹. De plus, il est important de tenir compte du fait que les porcs n'ont pas bénéficié d'un traitement anti-inflammatoire post-opératoire.

Cataracte

Deux yeux ont développé une cataracte sous capsulaire postérieure consécutive à un traumatisme peropératoire résultat d'un contact entre le cristallin et le vitréotome. Ces 2 cataractes ne sont pas liées à la présence du TCM dans la cavité vitréenne. Ces résultats sont comparables à ce que nous avons retrouvé chez le lapin¹⁶⁹. La formation d'une cataracte post-opératoire après tamponnement par huile de silicone est fréquente et rapportée dans la littérature à un taux variant de 30% à 100% des cas en fonction de la durée d'exposition⁷¹. Ce taux est cependant à relativiser si on le compare au 60% de cas de cataracte rapporté à 2 ans après une vitrectomie^{172,173}. Comme nous l'avons vu précédemment, la physiopathologie du développement de la cataracte post-vitrectomie est probablement liée à l'augmentation d'exposition du cristallin à l'oxygène⁸. Bien que les effets des TCM sur le transport de l'oxygène dans la cavité vitréenne soient inconnus, nos résultats ne semblent pas indiquer que les TCM induisent un effet caractogène supplémentaire.

Toxicité rétinienne

Les TCM étant plus légers que l'eau (densité de 0,94-0,95 g/cm³), leur contact est maximal au niveau de la rétine supérieure. Les analyses histologiques ont donc été réalisées au niveau de la rétine supérieure au 45^{ème} jour post-opératoire. L'analyse au microscope optique des coupes histologiques n'a pas mis en évidence de signe de dégénérescence rétinienne tant au niveau architectural que cellulaire sur les yeux injectés par du TCM. Ces résultats étaient comparables aux yeux témoins.

Plus précisément, il n'a pas été mis en évidence de signe de toxicité au niveau de la couche des photorécepteurs et des cellules ganglionnaires après 45 jours d'exposition au TCM intra-vitréen. Quelques infiltrats lymphocytaires ont été retrouvés sur un œil qui avait présenté cliniquement une inflammation du segment postérieur. Ces phénomènes semblent correspondre à des séquelles liées à l'intervention et à aucun processus évolutif. Ces résultats de non toxicité sont concordants avec ceux obtenus chez le lapin. Bien que nous n'ayons pas également retrouvé de signe de toxicité sur l'œil injecté avec de l'huile de silicone, plusieurs études histologiques ont mis en évidence, dans plus de 20% des cas, une inclusion de l'huile de silicone dans les couches rétiniennes¹⁷⁴⁻¹⁷⁸. Ces inclusions étaient retrouvées sous la forme de vacuoles lipidiques associées à la présence d'une réaction inflammatoire granulomateuse évocatrice d'une réaction à corps étranger. De telles inclusions non pas été mises en évidence sur les 4 yeux de porcs de notre étude ainsi que sur les 28 yeux de lapins que nous avons étudiés précédemment. Il semble donc que les TCM n'induisent pas de réaction inflammatoire qui est l'un des mécanismes potentiels évoqués à l'origine des complications de l'utilisation des huiles de silicone.

Emulsification

La faible viscosité d'un produit de tamponnement est considérée comme un facteur important d'émulsification¹⁷⁹⁻¹⁸¹. Etant donné que les TCM possèdent une faible viscosité nous pouvions nous attendre à retrouver un taux élevé d'émulsification. Nous avons observé une émulsification mineure dans 2 des 8 yeux étudiés (25%). Dans les 2 cas, la cavité vitrénne contenait une bulle de TCM de grand volume associée à quelques microbulles satellites. La cavité vitrénne demeurait claire et n'empêchait pas une bonne visualisation du fond d'œil, facteur important à prendre en considération pour son utilisation comme produit de tamponnement.

Dans notre étude préliminaire chez le lapin, nous avons également retrouvé un faible taux d'émulsification des TCM (18.5%). Ces résultats sont en concordance avec la bonne qualité de séparation de phase des TCM retrouvée expérimentalement, malgré leur faible viscosité. Bien que la viscosité joue probablement un rôle important dans le risque d'émulsification, elle ne demeure qu'un des nombreux paramètres influençant la dispersion d'un produit.

En effet, rappelons que par définition, la viscosité est une mesure de la résistance à l'écoulement d'un fluide en mouvement. Son influence est donc majeure lors de l'injection d'un produit à travers une aiguille de faible diamètre. La faible viscosité des TCM permet donc une injection et un retrait bien plus aisé que les huiles de silicone, particulièrement appréciable à l'ère des voies d'abord de 25 gauges dont le diamètre interne est de seulement 0.26 mm.

Utilisation avec les PFCL

L'utilisation de PFCL comme outils peropératoires a été un avancement majeur en chirurgie vitréo-rétinienne. Leur forte densité associée à une tension de surface élevée les rend particulièrement indispensables, entre autres, dans les décollements de rétine associées à une prolifération vitréo-rétinienne, dans les déchirures géantes ainsi que dans la vitrectomie chez le diabétique. Nous avons expérimenté leur utilisation avec les TCM lors d'un échange PFCL-TCM chez 2 porcs du groupe 1. Lors de l'échange, l'interface entre les 2 produits était parfaitement visible, permettant un retrait complet du PFCL. Les TCM permettent donc, comme les huiles de silicone, une utilisation aisée avec les PFCL. En ce qui concerne les produits de tamponnement expérimentaux, nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'expérimentation de leur utilisation avec les PFCL.

Autres propriétés

En plus d'un avantage sur les huiles de silicone en termes de toxicité et de sécurité d'utilisation, les TCM possèdent également d'autres propriétés potentielles supplémentaires. En effet les TCM sont utilisés dans de nombreuses préparations pharmaceutiques comme vecteur médicamenteux pour leur remarquable capacité d'émulsion des molécules insolubles dans l'eau ou instable. On peut ainsi envisager l'utilisation des TCM comme réservoir de médicaments à libération prolongées dans la cavité vitréenne. Par exemple, l'utilisation d'agents anti-prolifératifs pourrait permettre de réduire le risque de récurrence de décollement de rétine par prolifération vitréo-rétinienne. De plus, les TCM possèdent la capacité d'être spontanément résorbés de la cavité vitréenne à très faible volume. En effet, dans une étude sur leur utilisation comme vecteur médicamenteux, une hydrolyse très lente (~ 0.1 ml par année) des TCM en acide gras et en glycérol a été retrouvée sans que ce métabolisme n'entraîne de réaction inflammatoire¹⁶⁵. Cette hydrolyse, à faible volume, est insuffisante pour envisager une résorption spontanée du produit mais peut cependant permettre l'élimination complète des résidus de TCM après son retrait de la cavité vitréenne. En effet, après le retrait des huiles de silicone, la persistance de gouttelettes résiduelles de silicone est l'une des causes des complications à long terme liée à leur utilisation (glaucome secondaire par obstruction trabéculaire, kératopathie, rétinopathie). L'élimination spontanée des résidus de TCM pourrait permettre de réduire ces complications à long terme.

Finalement, au même titre que les fluorosilicones, la structure moléculaire des TCM permet chimiquement le remplacement de ses atomes d'hydrogène par des atomes de fluor plus lourds. Ce qui permet d'envisager la création de TCM plus lourds que l'eau avec ses avantages dans le traitement des déchirures inférieures.

14 Conclusion

Les limites et les inconvénients des produits de tamponnement actuellement utilisés ont conduit à la recherche de nombreux produits de remplacement. La dernière évolution dans le domaine remonte à il y a plus de dix ans avec l'introduction des huiles de silicone lourde. Cette dernière évolution, sans enlever les effets indésirables des huiles de silicone, a transféré ses limitations de tamponnement inférieur à la rétine supérieure.

Dans cette étude nous avons évalué un nouveau produit de tamponnement constitué de triglycérides à chaînes moyennes. Celui-ci présente des propriétés physico-chimiques le rapprochant d'un produit de tamponnement idéal. Le produit est optiquement clair, stable et non toxique.

Nos résultats obtenus pour le tamponnement des déchirures chez le porc vitrectomisé sont encourageants. Lorsque la bulle de tamponnement est suffisamment large pour recouvrir une déchirure, le produit offre un tamponnement efficace de celle-ci sans passage de produit dans l'espace sous-rétinien.

Au niveau de sa tolérance intraoculaire, les résultats retrouvaient l'absence de signe de toxicité rétinienne histologique ainsi que l'induction d'une réponse inflammatoire limitée et transitoire. Sa faible viscosité en fait un produit facilement injectable sans induction d'une émulsification majorée. Sa bio-résorption spontanée à faible volume pourrait permettre, après son extraction de la cavité vitréenne, de limiter la persistance de gouttelettes résiduelles à l'origine des nombreuses complications liées à l'utilisation des huiles de silicone.

Ces résultats encourageants nous amènent à poursuivre nos recherches sur ce produit. Une étude pilote chez l'homme est en cours de soumission afin d'évaluer son efficacité et sa tolérance en situation clinique réelle.

15 Références bibliographiques

1. Brasseur, G. in *Rapport SFO* (Elsevier Masson) 1–493 (2003).
2. Weber, H., Landwehr, G., Kilp, H. & Neubauet, H. The Mechanical Properties of the Vitreous of Pig and Human Donor Eyes. *Ophthalmic Research* **14**, 335–343 (1982).
3. Boettner, E. A. & Reimer Walter, J. Transmission of the Ocular Media. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **1**, 776–783 (1962).
4. Coleman, D. J. Unified model for accommodative mechanism. *American journal of ophthalmology* **69**, 1063–79 (1970).
5. Sebag, J. Structure, Function, and Age-Related Changes of the Human Vitreous. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* **225**, 89–93 (1987).
6. Cunha-Vaz, J. G. The blood-ocular barriers: past, present, and future. *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology* **93**, 149–57 (1997).
7. Kleinberg, T. T., Tzekov, R. T., Stein, L., Ravi, N. & Kaushal, S. Vitreous substitutes: a comprehensive review. *Survey of ophthalmology* **56**, 300–23 (2011).
8. Shui, Y.-B. *et al.* The gel state of the vitreous and ascorbate-dependent oxygen consumption: relationship to the etiology of nuclear cataracts. *Archives of ophthalmology* **127**, 475–82 (2009).
9. Sebag, J. Imaging vitreous. *Eye* **16**, 429–39 (2002).
10. Sebag, J. Seeing the invisible: the challenge of imaging vitreous. *Journal of biomedical optics* **9**, 38–46 (2004).
11. Sebag, J. Anatomie et physiologie du vitré et de l'interface vitréorétinienne. *Encycl. Méd. Chir., Ophtalmologie* **5**, 1–25 (2008).
12. Bishop. Structural Macromolecules and Supramolecular Organisation of the Vitreous Gel. *Progress in Retinal and Eye Research* **19**, 323–344 (2000).
13. Morner CT. Untersuchung der proteinsubstanzin in der lichtbrechenden medien des auges. *ZF Physiol Chem* **18**, 61–106 (1894).
14. Pirie, A., Schmidt, G. & Waters, J. W. Ox vitreous humour. 1.-The residual protein. *The British journal of ophthalmology* **32**, 321–39 (1948).
15. Matoltsy, A. G., Gross, J. & Grignolo, A. A Study of the Fibrous Components of the Vitreous Body of the Electron Microscope. *Experimental Biology and Medicine* **76**, 857–860 (1951).

16. Ponsioen, T. L. *et al.* Human retinal Müller cells synthesize collagens of the vitreous and vitreoretinal interface in vitro. *Molecular vision* **14**, 652–60 (2008).
17. Bettelheim, F. A. & Balazs, E. A. Light-scattering patterns of the vitreous humor. *Biochimica et biophysica acta* **158**, 309–12 (1968).
18. Meyer, K. & Palmer, J. W. The polysaccharide of the vitreous humor. *J. Biol. Chem.* **107**, 629–634 (1934).
19. Itakura, H., Kishi, S., Kotajima, N. & Murakami, M. Decreased vitreal hyaluronan levels with aging. *Ophthalmologica* **223**, 32–5 (2009).
20. DiMattio, J. A comparative study of ascorbic acid entry into aqueous and vitreous humors of the rat and guinea pig. *Investigative ophthalmology & visual science* **30**, 2320–31 (1989).
21. Grabner, G., Boltz, G. & Förster, O. Macrophage-like properties of human hyalocytes. *Investigative ophthalmology & visual science* **19**, 333–40 (1980).
22. Lazarus, H. S. & Hageman, G. S. In situ characterization of the human hyalocyte. *Archives of ophthalmology* **112**, 1356–62 (1994).
23. Gärtner, J. Electron-microscopic study on the fibrillar network and fibrocyte--collagen interactions in the vitreous cortex at the ora serrata of human eyes with special regard to the role of disintegrating cells. *Experimental eye research* **42**, 21–33 (1986).
24. Asakura, A. [Histochemistry of hyaluronic acid of the bovine vitreous body by electronmicroscopy]. *Nippon Ganka Gakkai zasshi* **89**, 179–91 (1985).
25. Lund-Andersen, H. & Sander, B. in *Adler's physiology of the eye* (Kaufman Paul L. & Alm, A.) 164–181 (Elsevier Health Sciences, 2011).
26. Chirila, T. V, Tahija, S., Hong, Y., Vijayasekaran, S. & Constable, I. J. Synthetic polymers as materials for artificial vitreous body: review and recent advances. *Journal of biomaterials applications* **9**, 121–37 (1994).
27. Bettelheim, F. A. & Wang, T. J. Dynamic viscoelastic properties of bovine vitreous. *Experimental eye research* **23**, 435–41 (1976).
28. Lee, B., Litt, M. & Buchsbaum, G. Rheology of the vitreous body. Part I: Viscoelasticity of human vitreous. *Biorheology* **29**, 521–33
29. O'Malley, C. in *Advances in vitreous surgery*. (Thomas, C. C.) 17–33 (Springfield, 1976).
30. McLeod, D. & Leaver, P. K. Trampolines and triangles. The surgical pathology of the vitreous. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom* **97**, 225–31 (1977).

31. Gaudric, A. *et al.* Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology* **117**, 744–51 (1999).
32. Sebag, J. & Balazs, E. A. Pathogenesis of cystoid macular edema: an anatomic consideration of vitreoretinal adhesions. *Survey of ophthalmology* **28 Suppl**, 493–8 (1984).
33. Wong, H. C., Sehmi, K. S. & McLeod, D. Abortive neovascular outgrowths discovered during vitrectomy for diabetic vitreous haemorrhage. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* **227**, 237–40 (1989).
34. Machemer, R. The development of pars plana vitrectomy: a personal account. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* **233**, 453–68 (1995).
35. Giordano, G. G. & Refojo, M. F. Silicone oils as vitreous substitutes. *Progress in Polymer Science* **23**, 509–532 (1998).
36. Jousseaume, A. M. & Wong, D. The concept of heavy tamponades—chances and limitations. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* **246**, 1217–24 (2008).
37. Foster, W. J. Internal Osmotic Pressure as a Mechanism of Retinal Attachment in a Vitreous Substitute. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers* **21**, 221–235 (2006).
38. Bains, F. The use of polymers in the treatment of retinal detachment: current trends and future perspectives. *Polymers* **2**, 286–322 (2010).
39. Rosengren, B. Results of treatment of detachment of the retina with diathermy and injection of air into the vitreous. *Acta Ophthalmologica* **16**, 573–579 (2009).
40. Norton, E. W., Aaberg, T., Fung, W. & Curtin, V. T. Giant retinal tears. I. Clinical management with intravitreal air. *Transactions of the American Ophthalmological Society* **67**, 374–93 (1969).
41. Algvere, P. V., Gjötteberg, M., Olivestedt, G. & Fittur, S. Results of pneumatic retinopexy with air. *Acta ophthalmologica* **70**, 632–6 (1992).
42. Marcus, D. M., D'Amico, D. J. & Mukai, S. Pneumatic Retinopexy Versus Scleral Buckling for Repair of Primary Rhegmatogenous Retinal Detachment. *International Ophthalmology Clinics* **34**, 97–108 (1994).
43. Sebag, J. & Tang, M. Pneumatic retinopexy using only air. *Retina* **13**, 8–12 (1993).
44. Gilbert, C. & McLeod, D. D-ACE surgical sequence for selected bullous retinal detachments. *The British journal of ophthalmology* **69**, 733–6 (1985).
45. Lincoff, H. *et al.* Intravitreal longevity of three perfluorocarbon gases. *Archives of ophthalmology* **98**, 1610–1 (1980).

46. Norton, E. W. Intraocular gas in the management of selected retinal detachments. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* **77**, 85–98 (1973).
47. McAllister, I. L. *et al.* Comparison of pneumatic retinopexy with alternative surgical techniques. *Ophthalmology* **95**, 877–83 (1988).
48. Dieckert, J. P. *et al.* Air travel and intraocular gas. *Ophthalmology* **93**, 642–5 (1986).
49. Chang, S., Lincoff, H. A., Coleman, D. J., Fuchs, W. & Farber, M. E. Perfluorocarbon gases in vitreous surgery. *Ophthalmology* **92**, 651–6 (1985).
50. Lincoff, A., Lincoff, H., Solorzano, C. & Iwamoto, T. Selection of xenon gas for rapidly disappearing retinal tamponade. *Archives of ophthalmology* **100**, 996–7 (1982).
51. Lincoff, H. & Kreissig, I. Application of xenon gas to clinical retinal detachment. *Archives of ophthalmology* **100**, 1083–5 (1982).
52. Grafton, E. G. & Guyton, J. S. The value of injecting saline into the vitreous as an adjunct to diathermy operations for retinal detachment. *American journal of ophthalmology* **31**, 299–303 (1948).
53. Stone, W. Alloplasty in surgery of the eye. *The New England journal of medicine* **258**, 486–90 contd (1958).
54. Cibis, P. A., Becker, B., Okun, E. & Canaan, S. The use of liquid silicone in retinal detachment surgery. *Archives of ophthalmology* **68**, 590–9 (1962).
55. Scott, J. D. A rationale for the use of liquid silicone. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom* **97**, 235–7 (1977).
56. Haut, J., Ullern, M., Boulard, M. L. & Cedah, A. [Use of intraocular silicone after vitrectomy as treatment of massive retractions of the vitreous body (preliminary note)]. *Bulletin des sociétés d'ophtalmologie de France* **78**, 361–5
57. Živojnović, R. *Silicone Oil in Vitreoretinal Surgery*. (Springer Netherlands, 1987). doi:10.1007/978-94-009-3321-7
58. Beekhuis, W. H., Ando, F., Zivojnović, R., Mertens, D. A. & Peperkamp, E. Basal iridectomy at 6 o'clock in the aphakic eye treated with silicone oil: prevention of keratopathy and secondary glaucoma. *The British journal of ophthalmology* **71**, 197–200 (1987).
59. The Silicone Study Group. Vitrectomy with silicone oil or sulfur hexafluoride gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of a randomized clinical trial. Silicone Study Report 1. *Archives of ophthalmology* **110**, 770–9 (1992).
60. Petersen, J. The physical and surgical aspects of silicone oil in the vitreous cavity. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* **225**, 452–6 (1987).

61. Billington, B. M. & Leaver, P. K. Vitrectomy and fluid/silicone-oil exchange for giant retinal tears: results at 18 months. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* **224**, 7–10 (1986).
62. Cox, M. S., Trese, M. T. & Murphy, P. L. Silicone oil for advanced proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* **93**, 646–50 (1986).
63. Glaser, B. M. Treatment of giant retinal tears combined with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* **93**, 1193–7 (1986).
64. Lucke, K. H., Foerster, M. H. & Laqua, H. Long-term results of vitrectomy and silicone oil in 500 cases of complicated retinal detachments. *American journal of ophthalmology* **104**, 624–33 (1987).
65. Yeo, J. H., Glaser, B. M. & Michels, R. G. Silicone oil in the treatment of complicated retinal detachments. *Ophthalmology* **94**, 1109–13 (1987).
66. Sell, C. H., McCuen, B. W., Landers, M. B. & Machemer, R. Long-term results of successful vitrectomy with silicone oil for advanced proliferative vitreoretinopathy. *American journal of ophthalmology* **103**, 24–8 (1987).
67. Gonvers, M. Temporary silicone oil tamponade in the treatment of complicated diabetic retinal detachments. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* **228**, 415–22 (1990).
68. Trigui, A., Gharbi, J., Hamdi, S., Mahfoudh, K. H. & Feki, J. [Long-term use of silicone oil: indications and tolerance]. *Journal français d'ophtalmologie* **36**, 117–23 (2013).
69. The Silicone Study Group. Vitrectomy with silicone oil or perfluoropropane gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of a randomized clinical trial. Silicone Study Report 2. *Archives of ophthalmology* **110**, 780–92 (1992).
70. Sternberg, P., Hatchell, D. L., Foulks, G. N. & Landers, M. B. The Effect of Silicone Oil on the Cornea. *Archives of Ophthalmology* **103**, 90–94 (1985).
71. Barać, J., Katusić, D., Ivancić, D., Sisljagić, V. & Bradvica, M. Effect of intraocular silicone oil on ocular tissue. *Collegium antropologicum* **29 Suppl 1**, 51–4 (2005).
72. Ando, F. Intraocular hypertension resulting from pupillary block by silicone oil. *American journal of ophthalmology* **99**, 87–8 (1985).
73. Saxena, S. & Gopal, L. Fluid vitreous substitutes in vitreo retinal surgery. *Indian journal of ophthalmology* **44**, 191–206 (1996).
74. Fawcett, I. M., Williams, R. L. & Wong, D. Contact angles of substances used for internal tamponade in retinal detachment surgery. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* **232**, 438–44 (1994).

75. Pagot-Mathis, V. Les huiles de silicone lourdes : caractéristiques et applications pratiques. *Les cahiers d'ophtalmologie* **100**, 1–6 (2006).
76. Zeana, D., Becker, J., Kuckelkorn, R. & Kirchhof, B. Perfluorohexyloctane as a long-term vitreous tamponade in the experimental animal. Experimental perfluorohexyloctane substitution. *International ophthalmology* **23**, 17–24 (1999).
77. Mathis, A. *et al.* Étude expérimentale de la tolérance intraoculaire d'un nouveau liquide fluorocarboné en chirurgie vitréorétinienne. in *103e congrès de la Société Française d'Ophtalmologie* 68 (Masson, 1997).
78. Pagot-Mathis, V., Benouaich, X., Mathis, A., Rico-Lattes, I. & Dumoulin, A. Tamponnement interne par huile de silicone lourd (Oxane HD®) dans les décollements de rétine complexes. *Journal français d'ophtalmologie* **29**, 137–145 (2006).
79. Auriol, S., Pagot-Mathis, V., Mahieu, L., Lemoine, C. & Mathis, A. Efficacy and safety of heavy silicone oil Densiron 68 in the treatment of complicated retinal detachment with large inferior retinectomy. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* **246**, 1383–9 (2008).
80. Clark, L. C. & Gollan, F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* **152**, 1755–6 (1966).
81. Peyman, G. A. & Schulman, J. A. *Vitreous Substitutes*. 214 (1995).
82. Miyamoto, K., Refojo, M. F., Tolentino, F. I., Fournier, G. A. & Albert, D. M. Perfluoroether liquid as a long-term vitreous substitute. An experimental study. *Retina* **4**, 264–8
83. Chang, S., Zimmerman, N. J., Iwamoto, T., Ortiz, R. & Faris, D. Experimental vitreous replacement with perfluorotributylamine. *American journal of ophthalmology* **103**, 29–37 (1987).
84. De Queiroz, J. M., Blanks, J. C., Ozler, S. A., Alfaro, D. V & Liggett, P. E. Subretinal perfluorocarbon liquids. An experimental study. *Retina* **12**, S33–S39 (1992).
85. Orzalesi, N., Migliavacca, L., Bottoni, F. & Miglior, S. Experimental short-term tolerance to perfluorodecalin in the rabbit eye: a histopathological study. *Current Eye Research* **17**, 828–835 (1998).
86. Matteucci, A. *et al.* Biocompatibility assessment of liquid artificial vitreous replacements: relevance of in vitro studies. *Survey of Ophthalmology* **52**, 289–299 (2007).
87. Chang, S., Ozmert, E. & Zimmerman, N. J. Intraoperative perfluorocarbon liquids in the management of proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* **106**, 668–674 (1988).

88. Mathis, A., Pagot, V., Gazagne, C. & Malecaze, F. Giant retinal tears. Surgical techniques and results using perfluorodecalin and silicone oil tamponade. *Retina* **12**, S7–S10 (1992).
89. Mathis, A., Pagot, V., Idder, A. & Malecaze, F. Use of perfluorodecalin during vitrectomy in diabetics. *Journal francais d'ophtalmologie* **16**, 584–590 (1993).
90. Peyman, G. A., Schulman, J. A. & Sullivan, B. Perfluorocarbon liquids in ophthalmology. *Survey of ophthalmology* **39**, 375–95
91. Deutschmann, R. Zur Operativen Behandlung der Netzhautablosung. *Klein Monastbl Augenheilkd* 364–370 (1906).
92. Cutler, N. L. Vitreous transplantation. *Transactions - American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology*. **51**, 253–9 (1947).
93. Shafer, D. M. Human vitreous transplantation. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* **58**, 25–33 (1976).
94. Chan, I. M., Tolentino, F. I., Refojo, M. F., Fournier, G. & Albert, D. M. Vitreous substitute. Experimental studies and review. *Retina* **4**, 51–9 (1984).
95. Stenzel, K. H., Dunn, M. W., Rubin, A. L. & Miyata, T. Collagen gels: design for a vitreous replacement. *Science* **164**, 1282–3 (1969).
96. Dunn, M. W., Stenzel, K. H. & Rubin, A. L. Collagen Implants in the Vitreous. *Archives of Ophthalmology* **82**, 840–844 (1969).
97. Pruett, R. C., Calabria, G. A. & Schepens, C. L. Collagen Vitreous Substitute: I. Experimental Study. *Archives of Ophthalmology* **88**, 540–543 (1972).
98. Pruett, R. C., Schepens, C. L. & Freeman, H. M. Collagen Vitreous Substitute: II. Preliminary Clinical Trials. *Archives of Ophthalmology* **91**, 29–32 (1974).
99. Liang, C. *et al.* An evaluation of methylated collagen as a substitute for vitreous and aqueous humor. *International ophthalmology* **22**, 13–8 (1998).
100. Hruby, K. [Hyaluronic acid as vitreous body substitute in retinal detachment]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde und für augenärztliche Fortbildung* **138**, 484–96 (1961).
101. Pruett, R. C., Schepens, C. L. & Swann, D. A. Hyaluronic acid vitreous substitute. A six-year clinical evaluation. *Archives of ophthalmology* **97**, 2325–30 (1979).
102. Nakagawa, M., Tanaka, M. & Miyata, T. Evaluation of collagen gel and hyaluronic acid as vitreous substitutes. *Ophthalmic research* **29**, 409–20 (1997).
103. Larsen, N. E., Pollak, C. T., Reiner, K., Leshchiner, E. & Balazs, E. A. Hylan gel biomaterial: dermal and immunologic compatibility. *Journal of biomedical materials research* **27**, 1129–34 (1993).

104. Su, W.-Y. *et al.* An injectable oxidated hyaluronic acid/adipic acid dihydrazide hydrogel as a vitreous substitute. *Journal of biomaterials science Polymer edition* **22**, 1777–1797 (2011).
105. Schramm, C. *et al.* The cross-linked biopolymer hyaluronic acid as an artificial vitreous substitute. *Investigative ophthalmology & visual science* **53**, 613–21 (2012).
106. Oosterhuis, J. A., van Haeringen, N. J., Jeltjes, I. G. & Glasius, E. Polygeline as a vitreous substitute. I. Observations in rabbits. *Archives of ophthalmology* **76**, 258–65 (1966).
107. Oosterhuis, J. A. Polygeline as a vitreous substitute. II. Clinical results. *Archives of ophthalmology* **76**, 374–7 contd (1966).
108. Suri, S. & Banerjee, R. In vitro evaluation of in situ gels as short term vitreous substitutes. *Journal of biomedical materials research. Part A* **79**, 650–64 (2006).
109. Balazs, E. A. & Sweeney, D. B. The replacement of the vitreous body in the monkey by reconstituted vitreous and by hyaluronic acid. *Bibliotheca ophthalmologica : supplementa ad ophthalmologica* **70**, 230–2 (1966).
110. Gombos, G. M. & Berman, E. R. Chemical and clinical observations on the fate of various vitreous substitutes. *Acta ophthalmologica* **45**, 794–806 (1967).
111. Kishimoto, M., Yamanouchi, U., Mori, S. & Nakamori, F. [Experimental study on the substitute of the vitreous body]. *Nippon Ganka Gakkai zasshi* **68**, 1145–58 (1964).
112. Scuderi, G. [Experimental vitreous transplantation: attempted partial replacement with homologous vitreous, heterologous liquor and polyvinylpyrrolidone solutions]. *Annali di ottalmologia e clinica oculistica* **80**, 213–20 (1954).
113. Hayano, S. & Yoshino, T. Local application of polyvinylpyrrolidone (PVP) for some ocular diseases. *Rinsho Ganka [J. Clin. Ophthalmol]* **13**, 449–453 (1959).
114. Hong, Y. *et al.* Crosslinked poly(1-vinyl-2-pyrrolidinone) as a vitreous substitute. *Journal of biomedical materials research* **30**, 441–8 (1996).
115. Hong, Y., Chirila, T. V, Cuypers, M. J. & Constable, I. J. Polymers of 1-vinyl-2-pyrrolidinone as potential vitreous substitutes: physical selection. *Journal of biomaterials applications* **11**, 135–81 (1996).
116. Hong, Y. *et al.* Biodegradation in vitro and retention in the rabbit eye of crosslinked poly(1-vinyl-2-pyrrolidinone) hydrogel as a vitreous substitute. *Journal of biomedical materials research* **39**, 650–9 (1998).
117. Chirila, T. V. & Hong, Y. Poly(1-vinyl-2-pyrrolidinone) hydrogels as vitreous substitutes: a rheological study. *Polymer International* **46**, 183–195 (1998).

118. Hamilton, P. D., Aliyar, H. A. & Ravi, N. Biocompatibility of thiol-containing polyacrylamide polymers suitable for ophthalmic applications. *Polym Prep* **45**, 495–496 (2004).
119. Müller-Jensen, K. & Köhler, H. [An attempt to replace the vitreous body by polyacrylamide]. *Bericht über die Zusammenkunft. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft* **68**, 181–4 (1968).
120. Müller-Jensen, K. Polyacrylamide as an alloplastic vitreous implant. *Albrecht von Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* **189**, 147–58 (1973).
121. Swindle KE, Hamilton PD, R. N. Advancements in the development of artificial vitreous humour utilizing polyacrylamide copolymers with disulfide crosslinkers. *Polym Prep* 59–60 (2006).
122. Swindle, K. E., Hamilton, P. D. & Ravi, N. In situ formation of hydrogels as vitreous substitutes: Viscoelastic comparison to porcine vitreous. *Journal of biomedical materials research. Part A* **87**, 656–65 (2008).
123. Daniele, S., Refojo, M. F., Schepens, C. L. & Freeman, H. M. Glyceryl methacrylate hydrogel as a vitreous implant. An experimental study. *Archives of ophthalmology* **80**, 120–7 (1968).
124. Hogen-Esch, T. E., Shah, K. R. & Fitzgerald, C. R. Development of injectable poly(glyceryl methacrylate) hydrogels for vitreous prosthesis. *Journal of biomedical materials research* **10**, 975–6 (1976).
125. Wichterle, O. & Lim, D. Hydrophilic Gels for Biological Use. *Nature* **185**, 117–118 (1960).
126. Refojo, M. F. Polymers in ophthalmic surgery. *Journal of biomedical materials research* **5**, 113–9 (1971).
127. Fernandez-Vigo, J., Sabugal, J. F., Diaz Rey, A., Concheiro, A. & Martinez, R. Molecular weight dependence of the pharmacokinetic of hydroxypropyl methylcellulose in the vitreous. *Journal of ocular pharmacology* **6**, 137–42 (1990).
128. Fernandez-Vigo, J., Refojo, M. F. & Verstraeten, T. Evaluation of a viscoelastic solution of hydroxypropyl methylcellulose as a potential vitreous substitute. *Retina* **10**, 148–52 (1990).
129. Davidorf, F. H. *et al.* Ocular toxicity of vitreal pluronic polyol F-127. *Retina* **10**, 297–300 (1990).
130. Benlian W, Zhang J, H. W. in *Polymers and biomaterials*. 397–400 (Elsevier Scientific, 1991).
131. Yamauchi, A., Matsuzawa, Y., Nishioka, K., Hara, Y. & Kamiya, S. PVA hydrogel for vitreous replacement. *Kobunshi Ronbunshu* **34**, 261–266 (1977).

132. Hara, Y., Nishioka, K., Kamiya, S., Yamauchi, A. & Matsuzawa, Y. Replacement of Vitreous by PVA Hydrogel for Albino Rabbit. *J. Ophthalmol. Jpn* **28**, 576 (1977).
133. Hara, Y. *et al.* The effect of PVA (polyvinyl alcohol) hydrogel on the retinas of albino rabbits. *Folia Ophthalmol Jpn* **35**, 1340–1344 (1984).
134. Yamauchi, A. in *Polymer Gels* (DeRossi, D., Kajiwara, K., Osada, Y. & Yamauchi, A.) 127–134 (Springer US, 1991). doi:10.1007/978-1-4684-5892-3
135. Maruoka, S. *et al.* Biocompatibility of polyvinylalcohol gel as a vitreous substitute. *Current eye research* **31**, 599–606 (2006).
136. Leone, G. *et al.* PVA/STMP based hydrogels as potential substitutes of human vitreous. *Journal of materials science. Materials in medicine* **21**, 2491–500 (2010).
137. Chirila, T. V *et al.* Synthetic hydrogel as an artificial vitreous body. A one year animal study of its effects on the retina. *Cells and Materials* **5**, 83–96 (1995).
138. De Jong, C., Bali, E., Libert, J. & Caspers-Velu, L. ADCON-L hydrogel as a vitreous substitute: preliminary results. *Bulletin de la Société belge d'ophtalmologie* 71–5 (2000).
139. Zou, X., Li, H., Egund, N., Lind, M. & Bünger, C. Inhibition of spinal fusion by use of a tissue ingrowth inhibitor. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* **13**, 157–63 (2004).
140. Le, A. X. *et al.* Unrecognized durotomy after lumbar discectomy: a report of four cases associated with the use of ADCON-L. *Spine* **26**, 115–7; discussion 118 (2001).
141. Hieb, L. D. & Stevens, D. L. Spontaneous postoperative cerebrospinal fluid leaks following application of anti-adhesion barrier gel: case report and review of the literature. *Spine* **26**, 748–51 (2001).
142. Cavalieri, F., Miano, F., D'Antona, P. & Paradossi, G. Study of gelling behavior of poly(vinyl alcohol)-methacrylate for potential utilizations in tissue replacement and drug delivery. *Biomacromolecules* **5**, 2439–46 (2004).
143. Crafoord, S., Andreasson, S. & Ghosh, F. Experimental vitreous tamponade using polyalkylimide hydrogel. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* **249**, 1167–74 (2011).
144. INRS. *Oxyde d'éthylène. Fiche toxicologique no 70*. 1–9 (2012).
145. Duvvuri, S., Janoria, K. G., Pal, D. & Mitra, A. K. Controlled delivery of ganciclovir to the retina with drug-loaded Poly(d,L-lactide-co-glycolide) (PLGA) microspheres dispersed in PLGA-PEG-PLGA Gel: a novel intravitreal delivery system for the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics* **23**, 264–74 (2007).

146. Pritchard, C. D. *et al.* Evaluation of viscoelastic poly(ethylene glycol) sols as vitreous substitutes in an experimental vitrectomy model in rabbits. *Acta biomaterialia* **7**, 936–43 (2011).
147. Tao, Y. *et al.* Evaluation of an in situ chemically crosslinked hydrogel as a long-term vitreous substitute material. *Acta biomaterialia* **9**, 5022–30 (2013).
148. Coleman, D. J. *et al.* A biologic tissue adhesive for vitreoretinal surgery. *Retina* **8**, 250–6 (1988).
149. Hida, T., Sheta, S. M., Proia, A. D. & McCuen, B. W. Retinal toxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rabbit. *Retina* **8**, 148–53 (1988).
150. Sueda, J. *et al.* Intraocular use of hydrogel tissue adhesive in rabbit eyes. *Japanese journal of ophthalmology* **51**, 89–95
151. Liggett, P. E., Cano, M., Robin, J. B., Green, R. L. & Lean, J. S. Intravitreal biocompatibility of mussel adhesive protein. A preliminary study. *Retina* **10**, 144–7 (1990).
152. Smiddy, W. E. *et al.* Transforming growth factor beta. A biologic chorioretinal glue. *Archives of ophthalmology* **107**, 577–80 (1989).
153. Teruya, K. *et al.* Patching retinal breaks with Seprafilm in experimental rhegmatogenous retinal detachment of rabbit eyes. *Eye* **23**, 2256–9 (2009).
154. Yamamoto, S. *et al.* Feasibility of using gelatin-microbial transglutaminase complex to repair experimental retinal detachment in rabbit eyes. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* **251**, 1109–14 (2013).
155. Gao, Q. *et al.* A new strategy to replace the natural vitreous by a novel capsular artificial vitreous body with pressure-control valve. *Eye* **22**, 461–8 (2008).
156. Chen, H. *et al.* Functional evaluation of a novel vitreous substitute using polyethylene glycol sols injected into a foldable capsular vitreous body. *Journal of biomedical materials research. Part A* (2013). doi:10.1002/jbm.a.34560
157. Feng, S. *et al.* A novel vitreous substitute of using a foldable capsular vitreous body injected with polyvinylalcohol hydrogel. *Scientific reports* **3**, 1838 (2013).
158. Wang, P. *et al.* Biocompatibility and retinal support of a foldable capsular vitreous body injected with saline or silicone oil implanted in rabbit eyes. *Clinical & ...* **40**, e67–75 (2012).
159. Bach, A. C. & Babayan, V. K. Medium-chain triglycerides: an update. *The American journal of clinical nutrition* **36**, 950–62 (1982).
160. Ruppin, D. C. & Middleton, W. R. Clinical use of medium chain triglycerides. *Drugs* **20**, 216–24 (1980).

161. Traul, K. A., Driedger, A., Ingle, D. L. & Nakhasi, D. Review of the toxicologic properties of medium-chain triglycerides. *Food and chemical toxicology* **38**, 79–98 (2000).
162. Mensink, R. P., Zock, P. L., Kester, A. D. M. & Katan, M. B. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *The American journal of clinical nutrition* **77**, 1146–55 (2003).
163. Neal, E. G. & Cross, J. H. Efficacy of dietary treatments for epilepsy. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association* **23**, 113–9 (2010).
164. Mastromarino, A., Papadia, M., Amico, V., Giuffrida, S. & Rolando, M. The Effect of Medium Chain Triglycerides-Containing Tear Substitute on the Dynamics of Lipid Layer Interference Patterns (DLIP) in Dry Eye Patients. *ARVO Meeting Abstracts* **46**, 2043 (2005).
165. Daull, P., Paterson, C. A., Kuppermann, B. D. & Garrigue, J.-S. A preliminary evaluation of dexamethasone palmitate emulsion: a novel intravitreal sustained delivery of corticosteroid for treatment of macular edema. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics* **29**, 258–69 (2013).
166. Sasol Germany GmbH. Product information : Miglyol. 1–7
167. Verdier, C. The influence of the viscosity ratio on polymer droplet collision in quiescent blends. *Polymer* **42**, 6999–7007 (2001).
168. Schmitt, M. *Internal Report : Emulsification test of silicon oil in pigs vitreous*. 1–5 (2013).
169. Auriol, S., Mahieu, L., Brousset, P., Malecaze, F. & Mathis, V. Safety of medium-chain triglycerides used as an intraocular tamponading agent in an experimental vitrectomy model rabbit. *Retina* **33**, 217–23 (2013).
170. Frumar, K. D., Gregor, Z. J., Carter, R. M. & Arden, G. B. Electrophysiological responses after vitrectomy and intraocular tamponade. *Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom* **104 (Pt 2)**, 129–132 (1985).
171. Jaffe, G. J. *et al.* Risk factors for postvitrectomy fibrin formation. *American journal of ophthalmology* **109**, 661–7 (1990).
172. Blodi, B. A. & Paluska, S. A. Cataract after vitrectomy in young patients. *Ophthalmology* **104**, 1092–5 (1997).
173. Van Effenterre, G. *et al.* [Is vitrectomy cataractogenic? Study of changes of the crystalline lens after surgery of retinal detachment]. *Journal français d'ophtalmologie* **15**, 449–54 (1992).

174. Shaikh, S., Egbert, P. R., Goldblum, R. S. & Wieland, M. R. Granulomatous local cell reaction to intravitreal silicone. *Archives of ophthalmology* **118**, 1133–4 (2000).
175. Betis, F., Leguay, J. M., Gastaud, P. & Hofman, P. Multinucleated giant cells in periretinal silicone granulomas are associated with progressive proliferative vitreoretinopathy. *European journal of ophthalmology* **13**, 634–41
176. Parmley, V. C., Barishak, Y. R., Howes, E. L. & Crawford, J. B. Foreign-body giant cell reaction to liquid silicone. *American journal of ophthalmology* **101**, 680–3 (1986).
177. Knorr, H. L., Seltsam, A., Holbach, L. & Naumann, G. O. [Intraocular silicone oil tamponade. A clinico-pathologic study of 36 enucleated eyes]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* **93**, 130–8 (1996).
178. Heidenkummer, H. P., Messmer, E. M. & Kampik, A. [Recurrent vitreoretinal membranes in intravitreal silicon oil tamponade. Morphologic and immunohistochemical studies]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* **93**, 121–5 (1996).
179. Williams, R. L., Day, M., Garvey, M. J., English, R. & Wong, D. Increasing the extensional viscosity of silicone oil reduces the tendency for emulsification. *Retina (Philadelphia, Pa.)* **30**, 300–4 (2010).
180. Crisp, A., de Juan, E. & Tiedeman, J. Effect of silicone oil viscosity on emulsification. *Archives of ophthalmology* **105**, 546–50 (1987).
181. Heidenkummer, H. P., Kampik, A. & Thierfelder, S. Experimental evaluation of in vitro stability of purified polydimethylsiloxanes (silicone oil) in viscosity ranges from 1000 to 5000 centistokes. *Retina (Philadelphia, Pa.)* **12**, S28–32 (1992).

SAKR Frédéric

2013 TOU3 1579

**SAFETY AND EFFICIENCY OF MEDIUM-CHAIN
TRIGLYCERIDES USED AS AN NEW INTAOCULAR
TAMPONADING AGENT IN AN EXPERIMENTAL RETINAL
DETACHMENT PIG MODEL**

RESUME EN ANGLAIS :

Vitreous tamponade materials currently used in complicated retinal detachments have limitations and drawbacks for which the need for a new product is required. In this study we evaluated the efficacy and safety of medium chain triglycerides used as a new vitreous tamponading agent on an experimental pig model of retinal detachment. The results showed that the product could seal the retinal breaks effectively. In terms of tolerance, the product induces a transient and limited inflammatory reaction in a third of cases, did not lead to development of cataracts and showed no sign of retinal toxicity. A pilot study in humans is under submission to assess its efficacy and safety in real clinical situation.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES : triglycérider, Miglyol 812, vitreous substitute, tamponading agent, silicone oil, retinal detachment, safety, efficiency, pig

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde, BP 7202, 31073, Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Vincent SOLER

SAKR Frédéric

2013 TOU3 1579

**EVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE D'UN
NOUVEAU PRODUIT DE TAMPONNEMENT INTERNE
COMPOSE DE TRIGLYCERIDES A CHAINES MOYENNES SUR
UN MODELE DE DECOLLEMENT DE RETINE REALISE CHEZ
LE PORC**

RESUME EN FRANÇAIS :

Les produits de tamponnement actuellement utilisés dans les décollements de rétine compliqués présentent des limites et inconvénients pour lesquels la nécessité d'un nouveau produit de tamponnement s'impose. Dans cette étude nous avons évalué l'efficacité et la tolérance d'un nouveau produit de tamponnement formé de triglycérides à chaînes moyennes sur un modèle expérimental de décollement de rétine chez le porc vitrectomisé. Les résultats ont montré que le produit pouvait tamponner les déchirures rétinienne de façon efficace. En terme de tolérance, le produit induisait une réaction inflammatoire transitoire et limitée dans un tiers des cas, n'entraînait pas de développement de cataracte et ne montrait pas de signe de toxicité rétinienne. Une étude pilote chez l'homme est en cours de soumission afin d'évaluer son efficacité et sa tolérance en situation clinique réelle.

TITRE EN ANGLAIS :

Safety and efficiency of medium-chain triglycerides used as an new intraocular tamponading agent in an experimental retinal detachment pig model.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES : triglycéride, miglyol 812, produit de tamponnement, substitut vitréen, huile de silicone, décollement de rétine, efficacité, tolérance, modèle animal, porc

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073
Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Vincent SOLER