

# L'efficacité de la thérapie combinée utilisant l'atropine et l'orthokératologie pour ralentir la progression de la myopie par rapport à celles de l'atropine et de l'orthokératologie en monothérapie — Une revue systématique

**Muhammad Qasim, BOptom, FCOptom, MPH,<sup>1</sup>**

**Malab Sana Balouch, MB, BS,<sup>2</sup>**

**Muhammad Shahbaz, BSc hons Optometry and Orthoptics, MCOptom.<sup>3</sup>**

**Jorge Jorge, BOptom, PhD,<sup>1</sup>**

**Paulo Fernandes, PhD<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Laboratoire de recherche clinique et expérimentale en optométrie (CEORLab), Centre de physique des universités de Minho et de Porto (CF-UM-UP), École des sciences, Université de Minho, Braga, Portugal

<sup>2</sup> Imperial College Charing Cross Hospital, Londres, Royaume-Uni

<sup>3</sup> Zeiss Vision Center par Optika 1, Pristina Kosovo

## Sommaire

Le taux d'incidence croissant de la myopie dans la population mondiale soulève des préoccupations quant à la manière de la gérer efficacement. Cette revue systématique évalue l'efficacité d'une thérapie combinée associant l'atropine et l'orthokératologie pour ralentir la progression de la myopie par rapport à celles de l'atropine et de l'orthokératologie en monothérapie. Nous avons consulté PubMed, Web of Science et d'autres bases de données pour rechercher des articles traitant de l'efficacité de la thérapie combinée. Les données ont été consultées le 22 août 2024 et collectées systématiquement à partir de huit études sur la thérapie combinée, six sur l'orthokératologie utilisée seule et cinq sur la monothérapie à l'atropine. Toutes les études portaient principalement sur les changements de la longueur axiale de l'œil des sujets ayant suivi les thérapies prescrites. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de Review Manager 5.4.1 et de Python, Pandas Scikit Learn, SciPy et Matplotlib pour la visualisation des données, la précision et l'efficacité afin d'obtenir des résultats de test valides. Notre analyse a révélé que la thérapie combinée entraînait une réduction moyenne de l'allongement axial de l'œil de 0,10 mm à 0,28 mm, surpassant ainsi de manière significative la monothérapie à l'atropine (0,17 mm à 0,87 mm) et l'orthokératologie seule (0,19 mm à 0,36 mm). La différence moyenne combinée dans les études de thérapie combinée (atropine + ortho-k) entre le groupe de traitement (thérapie combinée) et les groupes témoins (monothérapie) était de -0,10 mm (IC à 95 % : -0,12 à -0,07 mm,  $p < 0,00001$ ) et favorisait le groupe de traitement. Les résultats étaient homogènes et cohérents entre les différentes études sur la thérapie combinée. Cet article de revue met en évidence le potentiel de la thérapie combinée en tant qu'approche plus efficace de la gestion de la myopie, et recommande de l'envisager dans la pratique clinique afin d'atténuer le fardeau croissant de la myopie. Cependant, la variabilité des plans d'étude et la disponibilité limitée de données à long terme font ressortir le besoin de mener des recherches approfondies.

**MOTS CLÉS :** Gestion de la myopie, atropine, orthokératologie, thérapie combinée

## INTRODUCTION

Le taux d'incidence de la myopie a considérablement augmenté au cours des dernières décennies, ce qui en fait le trouble oculaire le plus courant dans le monde<sup>1,2</sup>. On prévoit que d'ici 2050, près de la moitié de la population mondiale sera myope<sup>3</sup>. L'incidence estimée de la myopie chez les enfants scolarisés dans certaines régions d'Asie de l'Est atteint déjà 90 %, tandis que plus de 30 % de la population européenne et américaine est myope<sup>4,5</sup>. Des études récentes ont montré que le taux d'incidence de la

myopie continue d'augmenter, en particulier chez les populations plus jeunes, certaines régions faisant état de tendances épidémiques. On a aussi relevé l'association entre divers facteurs et le développement de la myopie, notamment la prédisposition génétique, l'intensité de l'éducation, l'augmentation du travail de près et la réduction des activités de plein air, certaines études suggérant que des antécédents familiaux de myopie peuvent être le facteur prédictif le plus fort du développement de la myopie, même en tenant compte des facteurs environnementaux<sup>6</sup>. L'influence génétique est particulièrement forte dans les cas où les deux parents sont myopes, ce qui augmente considérablement le risque qu'un enfant soit myope par rapport à ceux dont les parents ne sont pas myopes<sup>7</sup>. Cette prédisposition génétique interagit avec des facteurs environnementaux comme l'intensité de l'éducation et le travail de près pour augmenter encore le risque de progression de la myopie<sup>7</sup>.

### GESTION DE LA MYOPIE

Compte tenu de l'augmentation mondiale de l'incidence de la myopie, les chercheurs se sont concentrés sur la mise au point de techniques visant à ralentir sa progression. Ces méthodes comprennent des interventions optiques, des traitements pharmacologiques et des modifications environnementales. Les approches optiques, comme les lentilles de contact jetables quotidiennes et les lentilles à multiples segments de défocalisation (*Defocus Incorporated Multiple Segments*, DIMS), se sont révélées prometteuses pour contrôler la progression de la myopie. Les facteurs environnementaux, en particulier l'augmentation des activités de plein air, ont également été associés à une réduction des taux de progression chez les enfants<sup>8-11</sup>.

Parmi les traitements pharmacologiques, les gouttes ophtalmiques d'atropine se distinguent comme l'approche la plus efficace actuellement disponible<sup>12</sup>. De nombreuses études ont démontré l'efficacité de l'atropine pour ralentir l'augmentation de la longueur axiale<sup>13</sup>. L'orthokératologie (ortho-k), qui permet de remodeler la cornée pendant la nuit, s'est également révélée être une stratégie efficace pour contrôler la myopie<sup>14,15</sup>.

### ATROPINE

L'atropine est un agent pharmacologique largement étudié pour le contrôle de la myopie, principalement en raison de son action sur les récepteurs muscariniques<sup>16</sup>. Ces récepteurs, qui font partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G, sont répartis dans diverses structures oculaires, notamment l'épithélium pigmentaire rétinien, les fibroblastes scléaux, l'iris et le corps ciliaire<sup>17-19</sup>. On pense que les récepteurs muscariniques jouent un rôle important dans la croissance oculaire et le développement de la rétine, ce qui en fait des cibles clés dans la progression de la myopie<sup>20</sup>. Cependant, comme l'atropine n'est pas sélective dans le choix des récepteurs ciblés, elle a de nombreux effets secondaires.

Le mécanisme d'action de l'atropine dans le contrôle de la myopie implique le blocage des récepteurs de l'acétylcholine, en particulier des récepteurs muscariniques, ce qui conduit à l'inhibition de l'allongement du globe oculaire<sup>21</sup>. Cependant, certaines études émettent l'hypothèse que l'atropine peut exercer des effets sur des voies non muscariniques, notamment les récepteurs adrénergiques  $\alpha 2A$  et les récepteurs de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique, ce qui pourrait moduler davantage la croissance oculaire<sup>21,22</sup>. Outre son action sur les récepteurs, il a été démontré que l'atropine inhibe la production du facteur de croissance épidermique (EGF), un facteur qui stimule la croissance des fibroblastes scléaux, contribuant ainsi à ses effets anti-myopiques<sup>18,22</sup>.

Des études cliniques, dont les essais ATOM1 et ATOM2, qui ont fait date, ont démontré l'efficacité de l'atropine dans le contrôle de la progression de la myopie, des concentrations plus élevées (par exemple 1 %) produisant des effets plus forts, mais aussi davantage d'effets secondaires, tels que la photophobie et la vision trouble. L'intérêt s'est récemment porté sur l'atropine à faible dose (par exemple 0,05 %), qui offre un meilleur équilibre entre efficacité et réduction des effets secondaires<sup>12,13</sup>. Ces études soulignent le rôle de l'atropine comme l'un des traitements pharmacologiques les plus efficaces pour ralentir la progression de la myopie.

### ORTHOKÉRATOLOGIE

En 1962, George Jessen a introduit le concept d'« ortho-focus » lors d'une réunion de l'International Society of Contact Lens Specialists. Jessen a proposé de remodeler la cornée au fil du temps à l'aide de lentilles rigides en polyméthacrylate de méthyle (PMMA) afin d'éliminer le besoin de lunettes ou de verres correcteurs. Cette idée a jeté les bases de l'orthokératologie moderne (ortho-k), une technique qui permet de remodeler temporairement la cornée à l'aide de lentilles de contact rigides spécialement conçues pour réduire les erreurs de réfraction<sup>23,24</sup>.

Les lentilles modernes d'ortho-k utilisent des matériaux hautement perméables à l'oxygène et des conceptions à géométrie inversée, qui permettent un remodelage cornéen plus rapide et plus efficace<sup>25</sup>. Ces lentilles aplatissent la cornée centrale tout en accentuant la cornée périphérique, créant ainsi une zone de vision centrale claire et induisant une défocalisation périphérique myope. On pense que cette défocalisation périphérique réduit le stimulus d'augmentation de la longueur axiale, qui est un facteur clé dans la progression de la myopie<sup>26,27</sup>.

De nombreuses études cliniques ont démontré l'efficacité de l'ortho-k pour ralentir la progression de la myopie, en particulier chez les enfants, chez qui des réductions de l'allongement axial de l'œil allant jusqu'à 50 % ont été rapportées<sup>28</sup>. Malgré ses avantages, l'ortho-k n'est pas sans risques. Une bonne hygiène des lentilles, la conformité du patient et un suivi régulier sont essentiels au maintien de l'innocuité et de l'efficacité du traitement.

#### **EFFET DE L'ATROPINE À FAIBLE DOSE SUR LE CONTRÔLE DE LA MYOPIE**

Wei et coll. ont mené l'étude ATOM 1 à Singapour, avec pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'atropine à 1 % dans le contrôle de la myopie sur une période de 2 ans. Ils ont constaté une réduction significative de l'allongement axial de l'œil par rapport au groupe témoin<sup>30</sup>. Par la suite, en 2012, Chia et coll. ont évalué l'efficacité de trois concentrations différentes d'atropine (0,5 %, 0,1 % et 0,01 %) dans le contrôle de la myopie, comparé leurs résultats avec ceux de l'étude ATOM 1 et constaté que des concentrations plus élevées d'atropine étaient plus efficaces pour contrôler la progression de la myopie (équivalent sphérique) et l'augmentation de la longueur axiale<sup>31</sup>. Dans l'étude antérieure, des concentrations plus élevées d'atropine (0,5 %, 1,0 %) et de pirenzépine (2,0 %) se sont avérées plus efficaces pour contrôler la progression de la myopie à court terme, tandis que dans l'étude à long terme qui a suivi, une concentration plus faible (0,01 %) a montré une efficacité durable et moins d'effets secondaires, ce qui la rend préférable pour une utilisation prolongée<sup>32,33</sup>.

Yam et coll. ont mené une étude à grande échelle pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de concentrations plus faibles d'atropine (0,05 %, 0,025 % et 0,01 %) par rapport à un groupe placebo. Au total, 438 participants ont été suivis pendant un an, et les données ont démontré que l'atropine à 0,05 % était la plus efficace pour contrôler la progression de la myopie<sup>34</sup>. Cette étude a été prolongée de deux ans, puis de trois ans, et les données ont confirmé que l'atropine à 0,05 % était la dose optimale pour contrôler la myopie à long terme<sup>35,36</sup>.

#### **EFFET DE L'ORTHOKÉRATOLOGIE SUR LE CONTRÔLE DE LA MYOPIE**

De nombreuses études cliniques ont confirmé l'efficacité de l'orthokératologie nocturne moderne (ortho-k) pour ralentir la progression de la myopie chez les enfants. L'une des premières études importantes a été menée par Cho et coll. Ils ont mené une étude pilote de deux ans montrant que les enfants du groupe de traitement ortho-k présentaient une augmentation de la longueur axiale significativement moindre par rapport à ceux des groupes témoins<sup>37</sup>. Un essai clinique randomisé de deux ans a corroboré ces résultats en 2012<sup>38</sup>.

Dans une étude réalisée en 2013, Chen et coll. ont démontré que l'ortho-k ralentissait l'augmentation de la longueur axiale de 52 % par rapport à un groupe témoin, ce qui met en évidence son efficacité dans la réduction de la progression de la myopie<sup>15</sup>. De même, Charm et coll. ont constaté que les lentilles ortho-k à réduction partielle (RP) réduisaient la progression de la myopie de 63 % par rapport au port de lunettes chez les enfants<sup>39</sup>.

L'efficacité et la sécurité à long terme ont également été confirmées par Hiraoka et coll. Dans leur étude, ceux-ci ont démontré que l'utilisation prolongée des lentilles ortho-k donnait des résultats positifs, notamment un contrôle durable de l'augmentation de la longueur axiale et une faible incidence d'effets indésirables<sup>40</sup>. De même, une étude de Jakobsen et coll. ont confirmé ces résultats dans une cohorte scandinave où les enfants utilisant des lentilles ortho-k présentaient une augmentation de la longueur axiale significativement plus faible que les enfants portant des lentilles unifocales<sup>41</sup>.

Prises dans leur ensemble, ces études fournissent des données solides permettant de conclure que l'orthokératologie est un traitement efficace pour ralentir la progression de la myopie chez les enfants, avec des réductions de l'allongement axial de l'œil allant de 50 à 63 % selon l'étude. La défocalisation périphérique induite par les lentilles d'orthokératologie a probablement joué un rôle clé dans la réduction du stimulus de croissance axiale, ce qui est essentiel dans la gestion de la progression de la myopie.

## EFFET DE L'ATROPINE À FAIBLE DOSE EN COMBINAISON AVEC L'ORTHOKÉRATOLOGIE DANS LE CONTRÔLE DE LA MYOPIE

Comme nous l'avons vu plus haut, de nombreuses études ont démontré l'efficacité de l'atropine et de l'orthokératologie (ortho-k) en monothérapie dans le contrôle de la myopie. Cependant, certains chercheurs ont combiné les deux formes de thérapies, Kinoshita et coll. étant les premiers à avoir évalué l'efficacité de la thérapie combinée (ortho-k avec atropine à 0,01 %) en 2018. Leur étude a duré un an et a révélé que la thérapie combinée était significativement plus efficace pour contrôler la myopie que la monothérapie (ortho-k uniquement)<sup>42</sup>. Elle a été suivie de près par une étude de Tan et al. en 2019, qui a donné des résultats différents. Ils ont découvert que l'ajout d'atropine à 0,01 % ne permettait pas d'obtenir de meilleurs résultats chez les patients qui étaient auparavant sous monothérapie ortho-k. Ils ont toutefois conclu que des recherches plus poussées et un essai plus long (au moins deux ans) étaient nécessaires pour évaluer de façon approfondie l'efficacité de la thérapie combinée<sup>43</sup>.

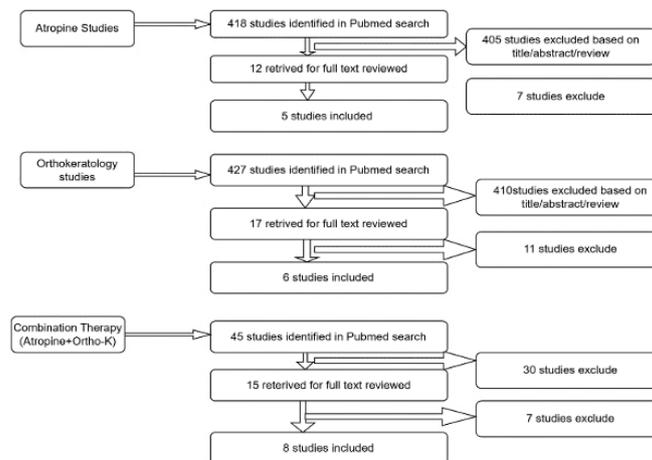
Contrairement à l'étude de Tan et coll., les données d'une étude plus robuste de Chen et coll. ont démontré une réduction de l'allongement axial de l'œil chez les patients utilisant une thérapie combinée (ortho-k avec atropine à 0,01 %) par rapport à la même population de patients sous monothérapie ortho-k. Il est toutefois important de noter qu'ils ont ajouté de l'atropine au traitement des patients dont la myopie progressait plus rapidement et qui suivaient déjà un traitement ortho-k<sup>44</sup>. Vincent et coll.<sup>45</sup> et Yu et coll.<sup>46</sup> ont également constaté que la thérapie combinée (ortho-k avec atropine à 0,01 %) était considérablement plus efficace pour contrôler l'augmentation de la longueur axiale et donc la myopie que l'ortho-k seule. Le tableau 1 présente un résumé des principaux résultats de ces études, y compris les réductions de l'allongement axial de l'œil. Ces résultats montrent que la thérapie combinée utilisant l'atropine et l'ortho-k est plus efficace que la monothérapie pour contrôler la myopie, en particulier chez les patients dont la progression est plus rapide<sup>42-49</sup>.

### MÉTHODES

Nous avons effectué une recherche bibliographique approfondie dans PubMed en utilisant les termes « myopia control », « atropine », « orthokeratology » et « atropine with orthokeratology in combination ». Les études ont été prises en compte si elles étaient disponibles en texte intégral, rédigées en anglais et axées sur le contrôle de la myopie.

Deux auteurs ont examiné indépendamment les titres et les résumés pour en déterminer la pertinence, et ont résolu leurs divergences en discutant avec d'autres experts. Les données ont été extraites de cinq études sur l'atropine, six sur l'orthokératologie et huit sur la thérapie combinée (atropine + ortho-k). Nous avons également effectué une recherche manuelle des références. Le processus de sélection de l'étude est illustré dans l'organigramme. Toutes les études d'observation admissibles ont été incluses dans cette revue afin d'évaluer l'efficacité de ces traitements dans le contrôle de la progression de la myopie.

Figure 1 : Diagramme illustrant la procédure de collecte des données



## ANALYSE STATISTIQUE

Nous avons évalué l'efficacité de diverses options de traitement pour contrôler la myopie en utilisant des analyses statistiques complètes des études sur la monothérapie à l'atropine, l'orthokératologie et les thérapies combinées que nous avons sélectionnées. Le résultat principal mesuré était la variation de la longueur axiale (LA) en millimètres (mm).

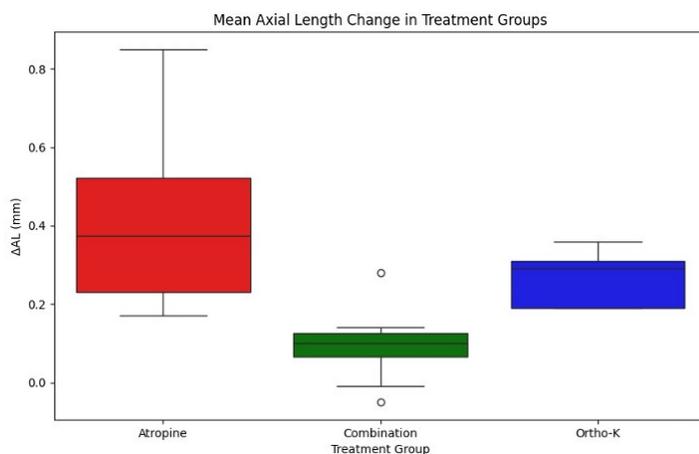
Nous avons effectué l'analyse des données à l'aide de Python, en tirant parti de bibliothèques comme Pandas pour la manipulation des données, SciPy pour les tests statistiques, sci-kit-learn pour l'analyse de régression et Matplotlib pour la visualisation. Ces outils ont fourni une suite complète d'analyses de données efficaces et précises. Nous avons également utilisé Review Manager 5.4.1 pour analyser l'efficacité de la thérapie combinée (atropine + ortho-k) dans le contrôle de la myopie.

Nous avons évalué et confirmé la normalité des données. Nous avons utilisé les analyses ANOVA à un facteur et Kruskal-Wallis pour évaluer les différences de  $\Delta LA$  entre les groupes atropine, orthokératologie et traitement combiné. Nous avons effectué une analyse a posteriori en utilisant le test HDS de Tukey pour examiner les comparaisons par paires produites par l'analyse. Pour la méta-analyse des études sur le traitement combiné (tableau 3), nous avons calculé les différences moyennes regroupées de  $\Delta LA$  et évalué l'hétérogénéité à l'aide des statistiques  $I^2$ ,  $Tau^2$  et  $Chi^2$ . Pour assurer l'homogénéité, nous avons procédé à une analyse de sensibilité.

## RÉSULTATS

Les statistiques descriptives des trois groupes de traitement ont montré que la variation moyenne de la longueur axiale dans le groupe à faible dose d'atropine était de  $0,4125 \pm 0,3228$  mm ( $n = 12$ ), ce qui indique une réduction modérée. La variation moyenne de la longueur axiale dans le groupe orthokératologie était de  $0,2680 \pm 0,2366$  mm ( $n = 6$ ), et le groupe combiné a obtenu une variation moyenne de la longueur axiale de  $0,0963 \pm 0,1394$  mm ( $n = 8$ ). Ces résultats suggèrent que l'approche thérapeutique combinée peut permettre une réduction plus efficace de la progression de la myopie par rapport à l'atropine en monothérapie ou à l'orthokératologie. [Insérer la figure 2, suivie des tableaux 1, 2 et 3.]

Figure 2 : Longueur axiale moyenne dans les groupes de monothérapie et de thérapie combinée



Les tests de normalité ont montré une distribution normale dans tous les groupes atropine, orthokératologie et thérapie combinée. L'ANOVA à un facteur a révélé une différence statistiquement significative de  $\Delta LA$  entre ces groupes ( $F = 8,36$ ,  $p = 0,002$ ). Un test non paramétrique de Kruskal-Wallis a permis de confirmer la signification des différences ( $H = 13,99$ ,  $p < 0,001$ ) et de valider les résultats. Pour déterminer les paires de groupes de traitement qui présentent des différences moyennes significatives, nous avons utilisé le test HDS de Tukey. Les résultats ont révélé des différences significatives de  $\Delta LA$  entre les trois groupes de traitement. La thérapie combinée a permis d'observer un  $\Delta LA$  significativement plus faible que l'atropine (différence moyenne =  $0,3163$ ,  $p = 0,017$ ). Cependant, il n'y avait pas de différence significative dans la  $\Delta LA$  entre l'atropine et l'orthokératologie ( $p = 0,489$ ) ni entre l'orthokératologie et la thérapie combinée ( $p = 0,328$ ), ce qui confirme la supériorité de la thérapie combinée dans la myopie.

**Tableau 1 :** Monothérapie à l'atropine dans le contrôle de la myopieLégende :  $\Delta$ LA (mm) : variation de la longueur axiale moyenne, ES : équivalent sphérique, ortho-k : orthokératologie

Auteur	Sujets (n)	Durée de l'étude (années)	Concentration d'atropine	Groupe de traitement		Groupe témoin	
				$\Delta$ LA (mm)	$\Delta$ ES (D)	$\Delta$ LA (mm)	$\Delta$ ES (D)
Chia A et coll. (ATOM2) 2012 [31]	400	2	0,01 %	0,41+0,32	-0,49+0,63	Cette étude a été réalisée pour comparer les résultats de l'étude ATOM-1	
Chia A et coll. 2015 [32]	400	5	0,1 %	0,85+0,53	-1,83+1,16		
			0,01 %	0,75+0,48	-1,38+0,98		
Yam JC et coll. (LAMP1) 2019 [34]	438	1	0,05 %	0,20+0,25	-0,27+0,61		
			0,025 %	0,29+0,20	-0,46+0,45		
			0,01 %	0,36+0,29	-0,59+0,61		
Yam JC et coll. (LAMP2) 2020 [35]	383	2	0,05 %	0,39+0,35	-0,55+0,86		
			0,025 %	0,50+0,33	-0,85+0,73		
			0,01 %	0,59+0,38	-1,12+0,85		
Yam JC et coll. (LAMP3) 2022 [36]	326	3	0,05 %	0,17+0,14	-0,28+0,42	0,33+0,17	-0,68+0,49
			0,025 %	0,20+0,15	-0,35+0,37	0,29+0,14	-0,57+0,38
			0,01 %	0,24+0,18	-0,38+0,49	0,29+0,15	-0,55+0,40

**Tableau 2 :** Monothérapie par orthokératologie (ortho-k) dans le contrôle de la myopieLégende :  $\Delta$ LA (mm) : variation de la longueur axiale moyenne, ES : équivalent sphérique, ortho-k : orthokératologie, ND non déclaré

Auteur	Sujets (n)	Durée de l'étude (années)	Traitement par ortho-k		Groupe témoin	
			$\Delta$ LA (mm)	$\Delta$ ES (D)	$\Delta$ LA (mm)	$\Delta$ ES (D)
Cho P et coll. 2005 [37,38]	35	2	0,29+0,27	ND	0,54+0,27	ND
Cho P et coll. 2012 [38]	78	2	0,36+0,24	ND	0,63+0,26	ND
Chen C et coll. 2013 [15]	58	2	0,31+0,27	ND	0,64+0,31	ND
Charm J et coll. 2013 [39]	52	2	0,19+0,21	0,13	0,51+0,32	1,00
Hiraoka T et coll. 2018 [40]	92	10	ND	-1,26+0,98	ND	-1,79+1,24
Jakobsen TM et coll. 2021 [41]	47	1,5	0,19+0,18	ND	0,43+0,23	ND

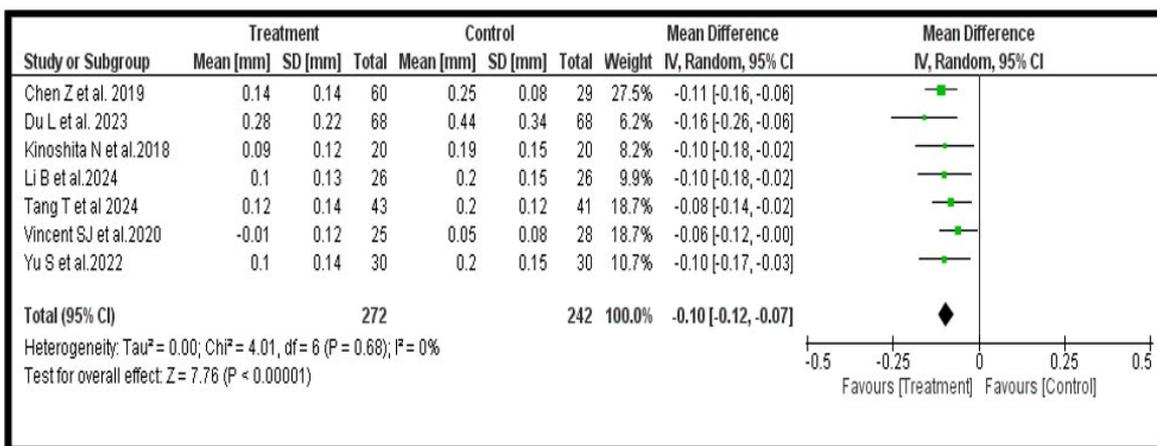
Nous avons effectué la méta-analyse sur les données des études de thérapie combinée (atropine + ortho-k) (tableau 3) pour déterminer l'efficacité du groupe de traitement dans le contrôle de la progression de la myopie en termes de variation de la LA. La différence moyenne combinée dans les études de thérapie combinée (atropine + ortho-k) entre le groupe de traitement (thérapie combinée) et le groupe témoin (monothérapie) était de -0,10 mm (IC à 95 % : -0,12 à -0,07 mm,  $p < 0,00001$ ) et favorisait le groupe de traitement. L'hétérogénéité était élevée  $I^2 = 94$  %. Nous avons ensuite effectué une analyse de sensibilité pour réduire l'hétérogénéité. Après avoir supprimé une étude (Tan Q et coll. 2019), nous avons obtenu des résultats homogènes ( $I^2 = 0$  %). L'analyse de l'hétérogénéité n'a révélé aucune variabilité importante entre les études incluses ( $\text{Tau}^2 = 0,00$ ,  $\text{Chi}^2 = 4,01$ ,  $\text{df} = 6$ ,  $p = 0,68$ ,  $I^2 = 0$  %), comme le montre le graphique en forêt au tableau 4 ci-dessous.

Tableau 3 : Thérapie combinée (atropine + ortho-k) dans le contrôle de la myopie

Légende : ΔLA (mm) : variation de la longueur axiale moyenne, ES : équivalent sphérique, ortho-k : orthokératologie,

Auteur	Sujets (n)	Durée de l'étude (années)	Groupe de traitement		Groupe témoin	
			Thérapie combinée	Δ LA (mm)	Thérapie	Δ LA (mm)
Kinoshita N et coll.2018 [42]	20+20	1	0,01 % AT + ortho-k	0,09+0,12	ortho-k	0,19+0,15
Tan Q et coll. 2019 [43]	30+34	1	0,01 % AT + ortho-k	-0,05+0,05	ortho-k	-0,02+0,03
Chen Z et coll. 2019[44]	60+29	2	0,01 % AT + ortho-k	0,14+0,14	ortho-k	0,25+0,08
Vincent SJ et coll.2020 [45]	25+28	0,5	0,01 % AT + ortho-k	-0,01+0,12	ortho-k	0,05+0,08
Yu S et coll.2022 [46]	30+30	1	0,01 % AT + ortho-k	0,10+0,14	ortho-k	0,20+0,15
Du L et coll. 2023[47]	68+68	2	0,01 % AT + ortho-k	0,28+0,22	ortho-k	0,44+0,34
Tang T et coll. 2024 [48]	43+41	1	AT + ortho-k	0,12+0,14	ortho-k	0,20+0,12
Li B et coll., 2024 [49]	26+26	1	0,01 % AT + ortho-k	0,10+0,13	ortho-k	0,20+0,15

Tableau 4 : Graphique en forêt montrant la méta-analyse des études sur le contrôle de la myopie



## DISCUSSION

L'objectif principal de cet article était d'évaluer l'efficacité de l'orthokératologie et de l'atropine pour ralentir la progression de la myopie, et il a été très clairement établi que la thérapie combinée — l'utilisation concomitante de l'atropine et de l'orthokératologie — était de loin supérieure dans le contrôle de l'augmentation de la longueur axiale comparativement à la monothérapie par atropine ou orthokératologie. L'efficacité accrue de la thérapie combinée suggère un effet synergique qui pourrait redéfinir les stratégies actuelles de contrôle de la myopie. Le fait d'associer la capacité pharmacologique de l'atropine à inhiber l'augmentation de la longueur axiale aux effets de remodelage mécanique des lentilles d'orthokératologie pourrait entraîner un effet combiné qui réduit de manière optimale la progression de la myopie, offrant ainsi une intervention plus efficace pour les patients présentant un risque élevé de progression rapide de la myopie. Il est également important de noter que les thérapies combinées associant l'atropine et d'autres interventions optiques, telles que les lentilles de contact multifocales ou bifocales, ont montré une efficacité similaire pour ralentir la progression de la myopie<sup>48</sup>. La comparaison de ces différentes approches pourrait guider les cliniciens dans le choix de l'intervention la plus appropriée en fonction des facteurs propres au patient.

L'atropine est un agent anticholinergique qui bloque également la production de facteurs de croissance épidermiques qui, autrement, contribueraient à l'allongement du globe oculaire, réduisant ainsi la progression de la myo-

pie<sup>17</sup>. De nombreuses études ont démontré l'efficacité de l'atropine dans le contrôle de la myopie. Ainsi, elle s'impose comme une option pharmacologique de premier plan pour la gestion de la myopie<sup>31-36</sup>. Une analyse de 10 essais contrôlés randomisés a révélé que l'atropine ralentit significativement la progression de la myopie (DM = -0,80) et l'augmentation de la longueur axiale (DM = -0,26) par rapport aux témoins<sup>50</sup>.

Bien que nous n'ayons constaté aucune différence significative dans les effets indésirables entre l'ortho-k et les témoins dans la méta-analyse, il est important de surveiller le risque de complications, en particulier la kératite microbienne, qui a été associée à l'utilisation de lentilles de contact pendant la nuit. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer le profil de sécurité de la thérapie combinée.

Huang et coll. ont exploré les effets de l'association de lentilles à multiples segments de défocalisation (DIMS) et d'atropine pour le contrôle de la myopie, et ont observé une augmentation de la longueur axiale (LA) moyenne sur 1 an de 0,28 + 0,24 mm pour le groupe combiné (atropine + ortho-k) contre 0,41 + 0,22 mm pour le groupe DIMS seul et 0,52 + 0,22 mm pour le groupe de lentilles unifocales (SV)<sup>53</sup>. En revanche, cette étude a observé une variation moyenne de la longueur axiale de 0,0963 ± 0,1394 mm dans le groupe de thérapie combinée (atropine avec orthokératologie), suggérant une réduction plus prononcée de l'allongement axial de l'œil par rapport à la combinaison DIMS et atropine.

Jones et coll. ont rapporté que l'association d'atropine à 0,01 % avec des lentilles de contact souples multifocales réduisait la progression de la myopie (ESR -0,57) et l'augmentation de la longueur axiale (-0,37 mm), et ils ont conclu que l'ajout d'atropine à 0,01 % à des lentilles de contact souples multifocales avec une puissance additionnelle de +2,50 D ne contribuait pas à améliorer le contrôle de la myopie<sup>54</sup>. Cependant, l'atropine associée à l'orthokératologie en tant que thérapie combinée s'avère plus efficace dans le contrôle de la myopie, comme le montre l'analyse de notre article.

Bien que cet article fournisse des renseignements complets sur la thérapie combinée, ses limites incluent un biais de publication potentiel, la variabilité des protocoles de traitement entre les différentes études et la petite taille des échantillons, qui peuvent influencer la crédibilité des résultats. Malgré ces limites, la force de cet article réside dans sa solide approche méta-analytique qui intègre diverses populations et divers schémas thérapeutiques et offre une évaluation approfondie de l'efficacité de la thérapie combinée. Les données suggèrent que la thérapie combinée devrait être considérée comme une option viable pour les patients atteints de myopie à progression rapide, et que les cliniciens peuvent obtenir de meilleurs résultats pour les patients en personnalisant les plans de traitement qui intègrent à la fois des interventions pharmacologiques et orthokératologiques.

L'utilisation combinée de l'atropine et de l'orthokératologie peut s'avérer plus difficile pour certains patients (par exemple, les enfants ou ceux qui ne sont pas à l'aise avec les lentilles de contact). Cependant, comme le montrent les données scientifiques, un traitement combiné (atropine + orthokératologie) peut améliorer le résultat clinique du contrôle de la myopie chez ces patients en augmentant la taille de la pupille et la zone de défocalisation périphérique.

Cet article souligne la nécessité d'intégrer la thérapie combinée dans la pratique clinique courante en tant que stratégie viable et efficace pour les enfants atteints de myopie à progression rapide. Alors que les cliniciens, les chercheurs et les décideurs politiques reconnaissent de plus en plus le fardeau mondial de la myopie, l'avancement de ces stratégies de traitement sera essentiel pour atténuer les conséquences à long terme d'une forte myopie sur la vision et la santé publique. En fin de compte, la thérapie combinée pourrait non seulement redéfinir la gestion de la myopie, mais aussi améliorer considérablement les résultats pour les patients dans le monde entier.

## CONCLUSION

Cet article de synthèse visait à évaluer de manière exhaustive l'efficacité de l'orthokératologie et de l'atropine dans la gestion de la progression de la myopie. D'après la littérature abondante examinée, les deux traitements ont démontré une efficacité individuelle significative pour contrôler l'augmentation de la longueur axiale et ralentir la progression de la myopie chez les enfants. Cependant, les données soutiennent fortement que la **thérapie combinée** utilisant de faibles doses d'atropine avec l'orthokératologie offre une approche supérieure, tirant parti des forces de chaque modalité pour obtenir un meilleur contrôle de la progression de la myopie. ●

## DIVULGATIONS

### CONTRIBUTEURS À L'ÉTUDE

Tous les auteurs ont participé à la conceptualisation, à la rédaction, à l'analyse, à l'interprétation, à la révision et aux commentaires, et ils ont approuvé la version finale du manuscrit.

## DIVULGATION DU FINANCEMENT

Nous confirmons que ce travail n'a pas été financé par un organisme ou une personne.

## DÉCLARATION DE CONFLIT D'INTÉRÊTS

Il n'y a aucun conflit d'intérêts avec une organisation ou une personne pour cet article.

## APPROBATION ÉTHIQUE

Non requise

## AUTEURS POUR LA CORRESPONDANCE

Muhammad Qasim – qasimoptometrist@yahoo.com

Muhammad Shahbaz – shahbazrasheed19@gmail.com

## RÉFÉRENCES

- Bullimore MA, Ritchey ER, Shah S, Levezuel N, Bourne RRA, Flitcroft DI. The Risks and Benefits of Myopia Control. *Ophthalmology* 2021;128:1561–79. <https://doi.org/10.1016/J.OPTH.2021.04.032>.
- Theophanous C, Modjtahedi BS, Batech M, Marlin DS, Luong TQ, Fong DS. Myopia prevalence and risk factors in children. *Clin Ophthalmol* 2018;12:1581–7. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S164641>.
- Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016;123:1036–42. <https://doi.org/10.1016/J.OPTH.2016.01.006>.
- Dolgin E. The myopia boom. *Nature* 2015;519:276–8. <https://doi.org/10.1038/519276A>.
- Williams KM, Verhoeven VJM, Cumberland P, Bertelsen G, Wolfram C, Buitendijk GHS, et al. Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E(3)) Consortium. *Eur J Epidemiol* 2015;30:305–15. <https://doi.org/10.1007/S10654-015-0010-0>.
- Liang CL, Yen E, Su JY, Liu C, Chang TY, Park N, et al. Impact of family history of high myopia on level and onset of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3446–52. <https://doi.org/10.1167/IOVS.03-1058>.
- Zhang X, Qu X, Zhou X. Association between parental myopia and the risk of myopia in a child. *Exp Ther Med* 2015;9:2420. <https://doi.org/10.3892/ETM.2015.2415>.
- Bullimore MA, Brennan NA. Myopia Control: Why Each Diopter Matters. *Optom Vis Sci* 2019;96:463–5. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001367>.
- Chamberlain P, Peixoto-De-Matos SC, Logan NS, Ngo C, Jones D, Young G. A 3-year Randomized Clinical Trial of MiSight Lenses for Myopia Control. *Optom Vis Sci* 2019;96:556–67. <https://doi.org/10.1097/OPX.00000000000001410>.
- Hasebe S, Ohtsuki H, Nonaka T, Nakatsuka C, Miyata M, Hamasaki I, et al. Effect of progressive addition lenses on myopia progression in Japanese children: a prospective, randomized, double-masked, crossover trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2781–9. <https://doi.org/10.1167/IOVS.07-0385>.
- Dirani M, Tong L, Gazzard G, Zhang X, Chia A, Young TL, et al. Outdoor activity and myopia in Singapore teenage children. *Br J Ophthalmol* 2009;93:997–1000. <https://doi.org/10.1136/BJO.2008.150979>.
- Huang J, Wen D, Wang Q, McAlinden C, Flitcroft I, Chen H, et al. Efficacy Comparison of 16 Interventions for Myopia Control in Children: A Network Meta-analysis. *Ophthalmology* 2016;123:697–708. <https://doi.org/10.1016/J.OPTH.2015.11.010>.
- Shih YF, Chen CH, Chou AC, Ho TC, Lin LLK, Hung PT. Effects of different concentrations of atropine on controlling myopia in myopic children. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999;15:85–90. <https://doi.org/10.1089/JOP.1999.15.85>.
- Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, Gutiérrez-Ortega R. Myopia Control with Orthokeratology Contact Lenses in Spain: Refractive and Biometric Changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5060–5. <https://doi.org/10.1167/IOVS.11-8005>.
- Chen C, Cheung SW, Cho P. Myopia Control Using Toric Orthokeratology (TO-SEE Study). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:6510–7. <https://doi.org/10.1167/IOVS.13-12527>.
- Lakstygala AM, Kolesnikova TO, Khatsko SL, Zabegalov KN, Volgin AD, Demin KA, et al. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Atropine, Scopolamine, and Other Anticholinergic Deliriant Hallucinogens. *ACS Chem Neurosci* 2019;10:2144–59. <https://doi.org/10.1021/ACSCHEMNEURO.8B00615>.
- Upadhyay A, Beuerman RW. Biological Mechanisms of Atropine Control of Myopia. *Eye Contact Lens* 2020;46:129–35. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000677>.
- Barathi VA, Weon SR, Beuerman RW. Expression of muscarinic receptors in human and mouse sclera and their role in the regulation of scleral fibroblasts proliferation. *Mol Vis* 2009;15:1277.
- Muscarinic receptor subtypes in human iris-ciliary body measured by immunoprecipitation - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9191607/> (accessed August 22, 2024).
- Ford KJ, Feller MB. Assembly and disassembly of a retinal cholinergic network. *Vis Neurosci* 2012;29:61. <https://doi.org/10.1017/S0952523811000216>.
- Carr BJ, Mihara K, Ramachandran R, Saifeddine M, Nathanson NM, Stell WK, et al. Myopia-Inhibiting Concentrations of Muscarinic Receptor Antagonists Block Activation of Alpha2A-Adrenoceptors In Vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:2778–91. <https://doi.org/10.1167/IOVS.17-22562>.
- Barathi VA, Chaurasia SS, Poidinger M, Koh SK, Tian D, Ho C, et al. Involvement of GABA transporters in atropine-treated myopic retina as revealed by iTRAQ quantitative proteomics. *J Proteome Res* 2014;13:4647–58. <https://doi.org/10.1021/PR500558Y>.
- Vincent SJ, Cho P, Chan KY, Fadel D, Ghorbani-Mojarrad N, González-Méjome JM, et al. CLEAR - Orthokeratology. *Cont Lens Anterior Eye* 2021;44:240–69. <https://doi.org/10.1016/J.CLAE.2021.02.003>.
- Nichols JJ, Marsich MM, Nguyen M, Barr JT, Bullimore MA. Overnight orthokeratology. *Optom Vis Sci* 2000;77:252–9. <https://doi.org/10.1097/00006324-200005000-00012>.
- Liu YM, Xie P. The Safety of Orthokeratology--A Systematic Review. *Eye Contact Lens* 2016;42:35–42. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000219>.
- Nti AN, Berntsen DA. Optical changes and visual performance with orthokeratology. *Clin Exp Optom* 2020;103:44–54. <https://doi.org/10.1111/CXO.12947>.
- Kubota R, Joshi NR, Fitzgerald TJ, Samandarova I, Oliva M, Selenow A, et al. Biometric and refractive changes following the monocular application of peripheral myopic defocus using a novel augmented-reality optical system in adults. *Sci Rep* 2022;12. <https://doi.org/10.1038/S41598-022-15456-4>.
- Tang K, Si J, Wang X, Lu X, Bi H. Orthokeratology for Slowing Myopia Progression in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Eye Contact Lens* 2023;49:404–10. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000001006>.
- Bullimore MA, Mirsayaf DS, Khurai AR, Kononov LB, Asatrian SP, Shmakov AN, et al. Pediatric Microbial Keratitis with Overnight Orthokeratology in Russia. *Eye Contact Lens* 2021;47:420–5. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000801>.

- 30 Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology* 2006;113:2285–91. <https://doi.org/10.1016/J.OPTH.2006.05.062>.
- 31 Chia A, Chua WH, Cheung YB, Wong WL, Lingham A, Fong A, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology* 2012;119:347–54. <https://doi.org/10.1016/J.OPTH.2011.07.031>.
- 32 Chia A, Lu QS, Tan D. Five-Year Clinical Trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2: Myopia Control with Atropine 0.01% Eyedrops. *Ophthalmology* 2016;123:391–9. <https://doi.org/10.1016/J.OPTH.2015.07.004>.
- 33 Tan DTH, Lam DS, Chua WH, Shu-Ping DF, Crockett RS. One-year multicenter, double-masked, placebo-controlled, parallel safety and efficacy study of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia. *Ophthalmology* 2005;112:84–91. <https://doi.org/10.1016/J.OPTH.2004.06.038>.
- 34 Yam JC, Jiang Y, Tang SM, Law AKP, Chan JJ, Wong E, et al. Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine Eye Drops in Myopia Control. *Ophthalmology* 2019;126:113–24. <https://doi.org/10.1016/J.OPTH.2018.05.029>.
- 35 Yam JC, Li FF, Zhang X, Tang SM, Yip BHK, Kam KW, et al. Two-Year Clinical Trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Phase 2 Report. *Ophthalmology* 2020;127:910–9. <https://doi.org/10.1016/J.OPTH.2019.12.011>.
- 36 Yam JC, Zhang XJ, Zhang Y, Wang YM, Tang SM, Li FF, et al. Three-Year Clinical Trial of Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Continued Versus Washout: Phase 3 Report. *Ophthalmology* 2022;129:308–21. <https://doi.org/10.1016/J.OPTH.2021.10.002>.
- 37 Cho P, Cheung SW, Edwards M. The longitudinal orthokeratology research in children (LORIC) in Hong Kong: a pilot study on refractive changes and myopic control. *Curr Eye Res* 2005;30:71–80. <https://doi.org/10.1080/02713680590907256>.
- 38 Cho P, Cheung SW. Retardation of myopia in Orthokeratology (ROMIO) study: a 2-year randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:7077–85. <https://doi.org/10.1167/IOVS.12-10565>.
- 39 Charm J, Cho P. High myopia-partial reduction ortho-k: a 2-year randomized study. *Optom Vis Sci* 2013;90:530–9. <https://doi.org/10.1097/OPX.0B013E318293657D>.
- 40 Hiraoka T, Kakita T, Okamoto F, Takahashi H, Oshika T. Long-Term Effect of Overnight Orthokeratology on Axial Length Elongation in Childhood Myopia: A 5-Year Follow-Up Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3913–9. <https://doi.org/10.1167/IOVS.11-8453>.
- 41 Jakobsen TM, Møller F. Control of myopia using orthokeratology lenses in Scandinavian children aged 6 to 12 years. Eighteen-month data from the Danish Randomized Study: Clinical study Of Near-sightedness; Treatment with Orthokeratology Lenses (CONTROL study). *Acta Ophthalmol* 2022;100:175–82. <https://doi.org/10.1111/AOS.14911>.
- 42 Kinoshita N, Konno Y, Hamada N, Kanda Y, Shimmura-Tomita M, Kakehashi A. Additive effects of orthokeratology and atropine 0.01% ophthalmic solution in slowing axial elongation in children with myopia: first year results. *Jpn J Ophthalmol* 2018;62:544–53. <https://doi.org/10.1007/S10384-018-0608-3>.
- 43 Tan Q, Ng A, Cheng G, ... VW-C eye, 2019 undefined. Combined atropine with orthokeratology for myopia control: study design and preliminary results. Taylor & Francis n.d.
- 44 Chen Z, Huang S, Zhou J, Xiaomei Q, Zhou X, Xue F. Adjunctive effect of orthokeratology and low dose atropine on axial elongation in fast-progressing myopic children-A preliminary retrospective study. *Cont Lens Anterior Eye* 2019;42:439–42. <https://doi.org/10.1016/J.CLAE.2018.10.026>.
- 45 Vincent SJ, Tan Q, Ng ALK, Cheng GPM, Woo VCP, Cho P. Higher order aberrations and axial elongation in combined 0.01% atropine with orthokeratology for myopia control. *Ophthalmic Physiol Opt* 2020;40:728–37. <https://doi.org/10.1111/OPO.12730>.
- 46 Yu S, Du L, Ji N, Li B, Pang X, Li X, et al. Combination of orthokeratology lens with 0.01% atropine in slowing axial elongation in children with myopia: a randomized double-blinded clinical trial. *BMC Ophthalmol* 2022;22. <https://doi.org/10.1186/S12886-022-02635-0>.
- 47 Du L, Chen J, Ding L, Wang J, Yang J, Xie H, et al. Add-On Effect of 0.01% Atropine in Orthokeratology Wearers for Myopia Control in Children: A 2-Year Retrospective Study. *Ophthalmol Ther* 2023;12:2557–68. <https://doi.org/10.1007/S40123-023-00755-4>.
- 48 Tang T, Lu Y, Li X, Zhao H, Wang K, Li Y, et al. Comparison of the long-term effects of atropine in combination with Orthokeratology and defocus incorporated multiple segment lenses for myopia control in Chinese children and adolescents. *Eye (Lond)* 2024;38:1660–7. <https://doi.org/10.1038/S41433-024-02987-5>.
- 49 Li B, Yu S, Gao S, Sun G, Pang X, Li X, et al. Effect of 0.01% atropine combined with orthokeratology lens on axial elongation: a 2-year randomized, double-masked, placebo-controlled, cross-over trial. *Front Med (Lausanne)* 2024;11. <https://doi.org/10.3389/FMED.2024.1358046>.
- 50 Zhao C, Cai C, Ding Q, Dai H. Efficacy and safety of atropine to control myopia progression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2020;20. <https://doi.org/10.1186/S12886-020-01746-W>.
- 51 Hiraoka T, Matsumura S, Hori Y, Kamiya K, Miyata K, Oshika T. Incidence of microbial keratitis associated with overnight orthokeratology: a multicenter collaborative study. *Jpn J Ophthalmol* 2025;69. <https://doi.org/10.1007/S10384-024-01137-4>.
- 52 Sartor L, Hunter DS, Vo ML, Samarawickrama C. Benefits and risks of orthokeratology treatment: a systematic review and meta-analysis. *Int Ophthalmol* 2024;44. <https://doi.org/10.1007/S10792-024-03175-W>.
- 53 Huang Z, Chen XF, He T, Tang Y, Du CX. Synergistic effects of defocus-incorporated multiple segments and atropine in slowing the progression of myopia. *Sci Rep* 2022;12. <https://doi.org/10.1038/S41598-022-25599-Z>.
- 54 Jones JH, Mutti DO, Jones-Jordan LA, Walline JJ. Effect of Combining 0.01% Atropine with Soft Multifocal Contact Lenses on Myopia Progression in Children. *Optom Vis Sci* 2022;99:434. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001884>.