

# Rétine : quoi de neuf ?

→ S. TICK, F. LIANG,  
M.H. ERRERA, M. PAQUES  
Service d'Ophtalmologie IV, Hôpital  
des Quinze-Vingts, PARIS.



→ S. TICK

## Vers une prise en charge personnalisée du mélanome choroïdien

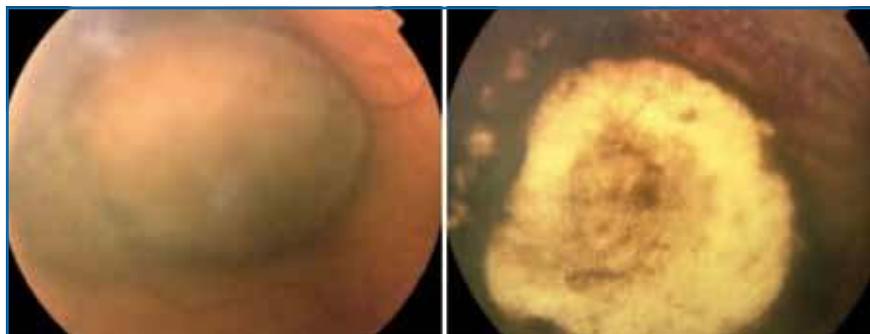
La prise en charge thérapeutique des mélanomes choroïdiens dépend de sa localisation intraoculaire, de sa taille, d'une éventuelle extériorisation extrasclérale tumorale mais aussi de l'état général du patient, de son âge, ainsi que de son statut visuel controlatéral. Nous cherchons actuellement à rendre cette prise en charge la plus personnalisée possible en l'adaptant notamment aux risques métastatiques élevés et aux complications post-radiques possibles parfois très sévères.

### 1. Rappel : prise en charge thérapeutique des mélanomes choroïdiens

L'énucléation (avec mise en place d'une bille d'hydroxyapatite sur laquelle seront greffés les muscles oculomoteurs) est une intervention mutilante mais reste indiquée dans les cas de tumeurs volumineuses (épaisseur supérieure à 12 mm ou diamètre supérieur à 20 mm), ou s'accompagnant d'un envahissement annulaire du corps ciliaire ou de la chambre antérieure, d'une hypertonie majeure par glaucome néovasculaire, d'un décollement total de la rétine, d'extension extrasclérale majeure ou d'envahissement du nerf optique (dans ces deux derniers cas, l'indication de radiothérapie externe complémentaire sera à discuter avec un radiothérapeute au cours de réunions de concertation pluridisciplinaire obligatoires [RCP]). L'œil énucléé est obligatoirement examiné par l'anatomopathologiste qui précisera le type histologique (fusiforme, épithélioïde ou mixte) et l'extension locorégionale. L'étude cytogénétique et immunologique de la tumeur sera également réalisée [4].

Le "gold standard" thérapeutique des mélanomes choroïdiens (en dehors des cas cités ci-dessus) repose aujourd'hui sur l'irradiation tumorale : **protonthérapie (fig. 1)** dans la plupart des cas sauf les volumineuses tumeurs antérieures supéro-externes et les petites tumeurs antérieures qui sont mieux traitées par **disque d'iode**.

La protonthérapie permet de délivrer 60 grays RBE en 4 fractions après repérage chirurgical de la tumeur (mise en place de clips de Tantale). Les complications observées après traitement par faisceau de protons sont variées et dépendent de la taille et de la localisation tumorale : décollement de rétine exsudatif parfois massif, glaucome, cataracte, syndromes secs voire rarement une kératite, maculopathie ou papillopathie radique, inflammation, glaucome néovasculaire (en général, en cas d'irradiation de tumeurs volumineuses et de syndrome de "tumeur toxique" accompagnée d'un relargage massif de VEGF).



**FIG. 1 :** Mélanome choroïdien avant traitement (image de gauche) et après traitement par faisceau de protons et endorésection tumorale. Images N. Cassoux (Institut Curie), thèse de doctorat en médecine S. Cayette.

## 2. Vers une meilleure évaluation du risque métastatique

La prise en charge des mélanomes choroïdiens s'accompagne obligatoirement d'un bilan général à la recherche de lésions secondaires principalement hépatiques ou pulmonaires. Les métastases sont présentes au diagnostic dans moins de 5 % des cas mais les grandes séries publiées dans la littérature montrent un taux de métastases à 10 ans après protonthérapie compris entre 25 % et 30 % [1-3]. Les facteurs pronostiques identifiés sont :

### >>> La taille tumorale

Le taux de survie associé aux tumeurs de moins de 8 mm de diamètre basal était en 1983 de 80 % à 18 ans et diminuait progressivement avec la taille de la tumeur [5]. Les petits mélanomes (< inférieure 2,5 mm) sont à l'origine d'une mortalité à 5 ans d'environ 10 %, alors que les gros mélanomes (> 10 mm d'épaisseur) de 50 % [6].

>>> **L'extension extrasclérale ou le décollement de rétine exsudatif** (dans lequel on peut retrouver des migrations cellulaires tumorales pigmentées).

### >>> La localisation tumorale antérieure

Les mélanomes localisés au pôle postérieur sont souvent symptomatiques et diagnostiqués plus précocement. Inversement, les mélanomes plus périphériques sont découverts de façon fortuite ou lorsque leur taille est importante et entraîne alors une symptomatologie. Par ailleurs, l'agressivité de ces mélanomes est aussi possiblement due à la vascularisation particulière du corps ciliaire en réseau (Seregard, 1995).

### >>> L'âge supérieur à 60 ans

>>> **Critères histologiques :** formes épithélioïdes, index mitotique élevé, présence de boucles vasculaires.

## >>> Les critères génétiques d'évaluation du risque métastatique

La forte corrélation entre des anomalies caryotypiques du mélanome uvéal et son pronostic vital, décrite d'abord par Prescher en 1996 prend une part aujourd'hui importante dans la prise en charge des mélanomes choroïdiens.

Le profil génomique permet une prédiction pronostique avec plus de 85 % de sensibilité et de spécificité, meilleure que celle des facteurs cliniques et anatomopathologiques [7, 8]. Des anomalies caryotypiques sont recherchées et peuvent permettre de qualifier une tumeur à haut risque métastatique, en particulier la présence d'une monosomie 3 (perte d'un chromosome de la paire), un gain de 6p (bras court du chromosome 6), et des isochromosomes 8q aboutissant à un excès de bras long de chromosome 8.

De nombreuses techniques d'analyses ont été ou sont évaluées afin de permettre une évaluation rapide, à moindre coût et d'une sensibilité et spécificité satisfaisante (analyse caryotypique, technique de FISH, la MLPA [*multiplex ligation-dependent probe amplification*], l'array-CGH ou hybridation génomique comparative sur "puces" à ADN, le SNP-array ou *Single Nucleotide polymorphism array*) [7]. Les puces à ADN qui permettent l'analyse simultanée du niveau d'expression en ARN de dizaines de milliers de gènes (transcriptome), sera probablement utilisée dans un avenir proche en routine pour l'identification des patients à risques [7, 9].

Cette analyse peut être réalisée sur des fragments tumoraux obtenus après énucléation mais aussi sur des cellules obtenues par biopsie tumorale transclérale lors de la pose de clips avant traitement par protonthérapie (aiguille 25 ou 23 G) voire par biopsie transvitreuse. A l'issue de cette analyse, des patients à fort risque génétique de métastase peu-

vent être identifiés et le suivi général sera alors intensifié. Actuellement, ces patients peuvent être également inclus en France dans un protocole coordonné par l'institut Curie, randomisé, multicentrique comparant la surveillance simple à une chimiothérapie adjuvante par fotémustine intraveineuse.

Une meilleure identification caryotypique et génique à terme (par analyse des transcriptomes) permet donc actuellement une prise en charge plus spécifique des patients à haut risque de dissémination métastatique (surveillance accrue, protocole de chimiothérapie adjuvante).

Les patients atteints de métastases (dans la plupart des cas hépatiques) sont aujourd'hui traités par une ou plusieurs des options suivantes : hépatectomie partielle, ablation par radiofréquence ; immunothérapie par ipilimumab, radiothérapie interne sélective, chimiothérapie intrahépatique et systémique [13].

## 3. Vers une prévention plus efficace des complications de la protonthérapie dans le traitement des mélanomes de grande taille : l'endoresection tumorale

Pour les volumineuses tumeurs mesurant plus de 15 mm de diamètre ou plus de 8 mm d'épaisseur, le risque de complications oculaires et d'énucléation secondaire est important ; en particulier le taux de glaucomes néovasculaires est de 52 % à 5 ans, le taux de décollements de rétine de 27 % à 5 ans. Le taux d'énucléations secondaires est alors de 13 % à 5 ans sur un œil en général douloureux, inflammatoire rendant la mise en place d'une bille d'hydroxyapatite plus compliquée et le risque d'extrusion de la prothèse plus important. Ces phénomènes peuvent être expliqués par l'association d'une ischémie rétinienne et de la sécrétion par la tumeur nécrotique de chimiokines pro-inflam-

matoires et de facteurs vasoprolifératifs (VEGF) [10]. Il a donc été proposé pour ces tumeurs volumineuses de compléter le traitement par protonthérapie par une endorésection tumorale afin de diminuer le risque d'évolution vers un glaucome néovasculaire. Ce traitement pourra être proposé pour les tumeurs de plus de 5 mm d'épaisseur et de plus grand axe supérieur à 10 mm, uniquement en cas d'épargne de la papille et du corps ciliaire [10, 11]. La plupart des auteurs (Bechrakis 2004, Schilling 2006, Hadden 2004) recommandent de faire précéder l'endorésection par une radiothérapie du fait du risque de dissémination tumorale endoculaire et de récédive sclérale si seule l'endorésection est réalisée [12].

La technique chirurgicale décrite est celle d'une vitrectomie centrale et périphérique (20 ou 23 G) suivie d'une endodiathermie et d'une photocoagulation autour du lit tumoral. La rétine est ouverte par une pique en regard de la tumeur et on y introduit le vitréotome. Les fragments tumoraux seront récupérés dans la cassette du vitréotome en vue de l'analyse histologique et caryotypique. Le PFLC est utilisé pour réappliquer les bords de la rétinotomie, favoriser l'hémostase et réappliquer un décollement de rétine. Il s'ensuit un échange PFLC/silicone qui est laissé en place pendant 4 à 6 mois. L'étude menée à l'institut Curie sous la direction du Dr N. Cassoux a permis de montrer une diminution du risque de 82 % de glaucome néovasculaire par rapport aux mélanomes de grande taille uniquement traités par protonthérapie et une tendance à la réduction des énucléations secondaires [11]. Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité de l'endorésection après protonthérapie dans la prévention des glaucomes néovasculaires après traitement des mélanomes choroidiens. Cette étude compare chez 171 patients le traitement par endorésection + protonthérapie (63 patients) à la protonthérapie seule (57 patients) ou à la combinaison thérapeutique protonthé-

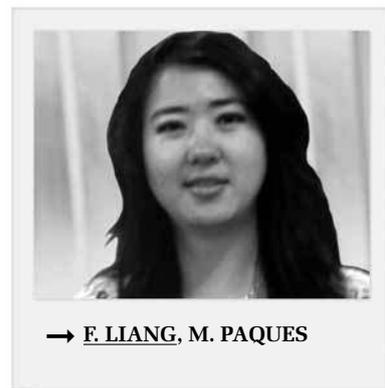
rapie + thérapie transpupillaire (51 patients).

L'avènement de techniques thérapeutiques complémentaires telles que l'injection intraoculaire d'anti-VEGF et l'endorésection tumorale après protonthérapie peuvent permettre d'espérer une meilleure tolérance des traitements conservateurs des mélanomes de grande taille et une réduction à terme des glaucomes néovasculaires et des énucléations secondaires.

### Bibliographie

- ZOGRAFOS L. Tumeurs intraoculaires. Rapport de la Société française d'ophtalmologie, ed. Masson. 2002, Paris : Masson.
- EGAN KM *et al.* Survival implications of enucleation after definitive radiotherapy for choroidal melanoma: an example of regression on time-dependent covariates. *Arch Ophthalmol*, 1998; 116: 366-370.
- COURDI A *et al.* Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45: 5-11.
- SHAMMAS F *et al.* Orbital extension of Choroidal and ciliary body melanomas. *Arch Ophthalmol*, 1977, 95: 2002-2005.
- SEDDON JM *et al.* A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*, 1983; 101: 1894-1899.
- MARGO CE. The Collaborative Ocular Melanoma Study: an overview. *Cancer Control*, 2004; 11: 304-309.
- DESJARDINS L. Chapitre prise en charge des mélanomes choroidiens uvéaux. Livre Rétine. SY Cohen et A. Gaudric. 2012
- TROLET J *et al.* Genomic profiling and identification of high-risk uveal melanoma by array CGH analysis of primary tumors and liver metastases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009; 50: 2572-2580.
- HARBOR JW. Molecular prognostic testing and individualized patient care in uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*, 2009; 148: 823-829 e1.
- BECHRAKIS NE, FOERSTER MH. Neoadjuvant proton beam radiotherapy combined with subsequent endoresection of choroidal melanomas. *Int Ophthalmol Clin*, 2006; 46: 95-107.
- CASSOUX N *et al.* Choroidal melanoma: Does Endoresection Prevent Neovascular Glaucoma in Patient Treated with Proton Beam Irradiation? *Retina*, 2013.
- HADDEN PW *et al.* Histopathology of eyes enucleated after endoresection of choroidal melanoma. *Ophthalmology*, 2004; 111: 154-160.
- DAMATO B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye (Lond)*. 2012; 26: 1157-1172.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.



→ F. LIANG, M. PAQUES

### SD-OCT peropératoire dans la chirurgie du segment postérieur

L'imagerie rétinienne par tomographie en cohérence optique *spectral domain* (SD-OCT) est un outil essentiel dans le diagnostic et la prise en charge des pathologies vitréorétiniennes. Néanmoins, la configuration de la table d'examen nécessite une position assise du patient. L'arrivée d'OCT portable permet d'examiner les patients en position déclive et offre la possibilité d'effectuer des examens en temps réel pendant une intervention chirurgicale sous anesthésie [1, 2].

L'appareil d'OCT portable est constitué d'un module d'acquisition relié à un ordinateur par un bras flexible, ce qui permet d'ajuster l'orientation de l'œil pour l'acquisition des images. La résolution axiale de l'image est < 5 µm, identique au SD-OCT traditionnel [1, 2].

En 2009, Dayani *et al.* ont comparé l'imagerie par OCT portable (Bioptigen) avant et immédiatement après pelage

de limitante interne ou membrane épimaculaire [3]. Les images peropératoires ont démontré la présence de lésions traumatiques induites par la chirurgie à la surface de la rétine, et aussi la normalisation du profil maculaire après le pelage. Les résidus de limitante interne ou membrane épitréminienne non visualisés par le colorant sont plus facilement détectés [3, 4].

Dans la chirurgie du décollement de rétine rhéomatogène, Lee et Srivastava ont reporté la faisabilité d'obtenir l'imagerie de l'architecture rétinienne à haute résolution en peropératoire à travers le perfluoro-n-octane et l'huile de silicone. La présence du liquide sous-rétinien résiduel non visible au microscope est visualisée en peropératoire sous le tamponnement par le perfluoro-n-octane [5].

Par ailleurs, l'OCT portable (iVue SD-OCT) possède une grande reproductibilité dans la mesure du disque optique (surface du disque, surface du cup et volume de l'anneau). La mesure de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses n'est pas modifiée chez les individus sains et glaucomateux par la position assise ou déclinée [6].

L'OCT portable est actuellement en développement intense. Des associations OCT-microscope en temps réel sont en cours d'essai. Dans le futur, il sera certainement un outil important pour la chirurgie du segment postérieur, dont les indications restent cependant à définir et à réévaluer en fonction des progrès techniques.

#### Bibliographie

1. HUANG LL, HIROSE T. Portable optical coherence tomography in management of vitreoretinal diseases: current developments, indications, and implications. *Semin Ophthalmol*, 2012; 27: 213-220.
2. HAHN P, MIGACZ J, O'CONNELL R *et al.* The use of optical coherence tomography in intraoperative ophthalmic imaging.

*Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2011; 42 Suppl: S85-94.

3. DAYANI PN, MALDONADO R, FARSIU S *et al.* Intraoperative use of handheld spectral domain optical coherence tomography imaging in macular surgery. *Retina*, 2009; 29: 1457-1468.
4. WYKOFF CC, BERROGAL AM, SCHEFLER AC *et al.* Intraoperative OCT of a full-thickness macular hole before and after internal limiting membrane peeling. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2010; 41: 7-11.
5. LEE LB, SRIVASTAVA SK. Intraoperative spectral-domain optical coherence tomography during complex retinal detachment repair. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2011; 42 Online: e71-4.
6. MANSOURI K, LIU JH, TAFRESHI A *et al.* Positional independence of optic nerve head and retinal nerve fiber layer thickness measurements with spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 2012; 154: 712-721.e1.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.



→ M.H. ERRERA

#### Un nouveau système de délivrance de corticothérapie en intravitréen dans le traitement des uvéites

La corticothérapie sous différentes formes d'administration, topique, locale ou systémique représente le traitement de première ligne dans les uvéites non infectieuses.

Les injections locales sont importantes dans la démarche thérapeutique et les molécules utilisées sont la méthylprednisolone et la triamcinolone par voie périoculaire (injection sous-ténonienne...) ou intravitréenne. Ces dernières voies d'administration permettent d'obtenir des concentrations maximales dans le cadre d'inflammations atteignant le segment postérieur et/ou intermédiaire de l'œil, et donc d'atteindre la macula et le nerf optique.

Les effets secondaires au niveau systémique sont ainsi minimisés, ce qui fait l'avantage de ce mode d'administration chez les patients susceptibles de présenter des contre-indications ou lorsque l'uvéite est unilatérale. Ces injections périoculaires et intravitréennes présentent cependant des risques en commun: l'élévation du tonus oculaire et la cataracte. Généralement, l'effet pharmacologique de l'injection intravitréenne de triamcinolone (4 mg) dure 3 à 7 mois [1, 2]. Cette injection s'accompagne d'une apparition de cataracte dans 15-30 % des cas avec une incidence augmentée en rapport avec la répétition des injections; les augmentations de tonus intraoculaire sont rapportées chez 25-45 % des patients [2]. De façon importante, la triamcinolone n'a pas l'AMM en injection péri- ou intraoculaire.

Récemment, les protocoles de recherches développent des systèmes d'administration locaux dans des implants corticoïdes. Le Rétisert (Bausch+Lomb) contenant de l'acétonide de fluocinolone a été le premier approuvé par la FDA (aux Etats-Unis) dans le traitement des uvéites postérieures non infectieuses sévères. Plus récemment, l'Ozurdex (Allergan), contenant de la dexaméthasone biodégradable, a été approuvé par la FDA et a obtenu l'AMM en France dans cette même indication. Il est également utilisé dans le traitement de l'œdème maculaire associé aux occlusions de la veine de la rétine. Ce système de délivrance de la dexaméthasone est

fait d'un polymère solide biodégradable, composé d'une matrice de PLGA (*acid-co-glycolic acid*). Cette matrice dissout ses composants, l'acide lactique et l'acide glycolique *in vivo*; ces produits sont ensuite convertis en dioxyde de carbone et eau qui seront éliminés dans les tissus oculaires. Cette matrice biodégradable est saturée à 0,7 mg de dexaméthasone, libérée au fur et à mesure de la dégradation du polymère dans le vitré et la rétine. Cet implant est injecté par un applicateur 22 G à travers la pars plana en intravitréen, en conditions stériles, comme pour toute injection intravitréenne.

L'étude de phase III dans les uvéites postérieures et intermédiaires non infectieuses a montré que 47 % des yeux traités avec la dose commercialisée de 0,7 mg ont obtenu une diminution du score de hyalite de 0 à 8 semaines, s'accompagnant d'un gain d'acuité visuelle de 2 à 6 fois supérieur à celui du groupe placebo. L'implant a également permis une réduction de l'épaisseur centrale maculaire en Optical Coherence tomographie, montrant son effet thérapeutique dans l'œdème maculaire. De plus, il était toujours efficace à 6 mois. Les effets secondaires de l'Ozurdex sont favorables par rapport à ceux rapportés avec la triamcinolone, ce qui en fait son avantage. La fréquence d'apparition

de cataractes après une période d'évaluation de 26 semaines était de 15 % et la fréquence d'élévation du tonus intraoculaire à une valeur  $\geq 25$  mmHg était de 7 %. Aucun des patients n'a eu recours à une chirurgie ou à un traitement laser pour augmentation de tonus intraoculaire. Chez 27 % de ces patients, un traitement antiglaucomeux a été instauré. Notons qu'un seul implant avait été injecté et que tout antécédent d'hypertonie oculaire sous corticothérapie était un critère d'exclusion à l'entrée de l'étude [3].

Une étude récente ayant pour objet de comparer les implants Retisert et Ozurdex a montré de façon intéressante que 45 % des 11 yeux du groupe Ozurdex ont nécessité un second implant pour récurrence inflammatoire dans un délai moyen de 13 mois [4].

Une autre étude portant sur l'administration d'Ozurdex pour œdème maculaire persistant lors d'uvéites ou dans le syndrome d'Irvine-Gass a montré une amélioration de l'acuité visuelle à 90 jours [5]. Ces résultats déboucheraient sur des possibilités de recherche et d'utilisation dans ces indications.

Enfin, une efficacité comparable des implants Retisert et Ozurdex en

termes de contrôle de l'inflammation dans les uvéites et en termes de bénéfice visuel a été montrée. Cependant, le taux de progression de cataractes et le recours à des thérapies antiglaucomeuses au laser ou à la chirurgie était plus important pour les yeux traités par Retisert [4].

### Bibliographie

1. SALLAM A, COMEER RM, CHANG JH *et al*. Short term safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for uveitis macular oedema in children. *Arch Ophthalmol*, 2008; 126: 200-205.
2. SALLAM A, TAYLOR SRJ, LIGHTMAN S. Review and update of intraocular therapy in non infectious uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*, 2011; 22: 517-522.
3. LOWDER C, BELFORT R JR, LIGHTMAN S *et al*. Dexamethasone intravitreal implant for non infectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*, 2011; 129: 545-553.
4. ARCINUE CA, CERON OM, FOSTER CS. A comparison between the fluocinolone acetonide (Retisert) and dexamethasone (Ozurdex) intravitreal implants in uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013. [Epub ahead of print]
5. WILLIAMS GA, HALLER JA, KUPPERMAN BD *et al*. Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol*, 2009; 147: 1048-1054.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.