



réalités

OPHTALMOLOGIQUES

Pour soulager
durablement, **Optive**[®]
profondément différent



OPTIVE[®] est un dispositif médical
de classe IIa marqué CE 0459
fabriqué par Allergan
Pharmaceuticals Ireland

Optive[®]

Technologie OsmoMax[™] pour vos patients
atteints de sécheresse oculaire

 **ALLERGAN**
Ophtalmologie

optive®

Technologie OsmoMax™ pour vos patients atteints de sécheresse oculaire



Pour soulager durablement,

optive®
profondément différent

 **ALLERGAN**
Ophtalmologie

OPTIVE® est une solution stérile qui lubrifie la surface de l'œil et hydrate les cellules de la surface oculaire en restaurant l'équilibre osmotique naturel.

Lisez attentivement la notice d'utilisation.

Prix limite de vente : 14,50 € - Prise en charge LPPR : 11,50 €

Conditions de prise en charge : prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kérato-conjonctivite sèche notamment par un test colorimétrique réalisé à lampe à fente, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. Dans cette population, la solution OPTIVE® est contre-indiquée chez les porteurs de lentilles de contact. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique.



OPTIVE® est un dispositif médical
de classe IIa marqué  0459
fabriqué par Allergan
Pharmaceuticals Ireland

Optez pour
optive®

LE DOSSIER

Les occlusions veineuses rétinienne

Interview cataracte : Créez votre futur !

Que faire lorsque la réponse aux anti-VEGF est absente ou insuffisante après la 3^e injection intravitréenne ?

Lasik et infection

OCT en face et DMLA exsudative

Le CLAIK : une nouvelle entité clinique ?

Lunettes sur Internet : quelles solutions pour nos patients ?

Nutrition et œil, en dehors de la DMLA



OZURDEX®

(Implant intravitréen à base de dexaméthasone 0.7 mg)



Amélioration prolongée de la vision jusqu'à 6 mois
avec une injection unique³

Indiqué en première intention^{1,2} dans le traitement
des adultes présentant :

OVR

Un œdème maculaire suite à une occlusion de la branche veineuse
rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)

Uvéite

Une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite
non-infectieuse*

Ozurdex®
(implant intravitréen à
base de dexaméthasone 0,7 mg)

Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. OZURDEX® est un médicament d'exception qui doit être prescrit
en conformité avec sa fiche d'information thérapeutique.

OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Un implant contient 700

microgrammes de dexaméthasone. Excipients* **FORME**

PHARMACEUTIQUE* **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** OZURDEX est

indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un œdème

maculaire suite à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR)

ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). OZURDEX est indiqué dans le

traitement des patients adultes présentant une inflammation du segment

postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse. **POSOLOGIE ET MODE**

D'ADMINISTRATION OZURDEX doit être administré par un

ophtalmologiste expérimenté dans les injections intravitréennes.

Posologie* : La dose recommandée est d'un implant OZURDEX à

administrer dans le vitré de l'œil atteint. L'administration simultanée dans

les deux yeux n'est pas recommandée. Les patients chez qui une

amélioration de la vision est maintenue ne doivent pas être traités à

nouveau. Les patients présentant une détérioration de leur vision,

qu'OZURDEX ne parvient pas à ralentir, ne doivent pas être traités à

nouveau. A ce jour, il n'existe pas d'expérience d'administration de doses

répétées dans l'uvéite non-infectieuse du segment postérieur ou allant

au-delà de 2 administrations dans l'occlusion veineuse rétinienne. Les

patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour

permettre une prise en charge précoce en cas d'infection ou

d'augmentation de la pression intraoculaire. **Groupe de patients**

particuliers* : Patients âgés (65 ans et plus) : Aucune adaptation de la

dose. **Insuffisance rénale** : Aucune précaution particulière. **Insuffisance**

hépatique : Aucune précaution particulière. **Population pédiatrique*** :

Utilisation non justifiée pour l'occlusion veineuse. Aucune donnée

disponible pour l'uvéite. **Mode d'administration** : * Implant intravitréen à

usage unique avec applicateur réservé à la voie intravitréenne

uniquement. Chaque applicateur ne peut être utilisé qu'une seule fois

pour le traitement d'un seul œil. **CONTRE-INDICATIONS** OZURDEX est

contre-indiqué dans les situations suivantes : Hypersensibilité à la

substance active ou à l'un des excipients ; Infection péri-oculaire ou

oculaire active ou suspectée, incluant notamment la plupart des maladies

virales de la cornée et de la conjonctive, dont la kératite épithéliale active

à Herpès simplex (kératite dendritique), la varicelle, la varicelle, les

infections mycobactériennes et les mycoses ; Glaucome avancé ne

pouvant être correctement maîtrisé par la seule prise de médicaments ;

œil aphaque avec rupture de la capsule postérieure du cristallin ; œil avec

implant dans la chambre antérieure (ICA) et rupture de la capsule

postérieure du cristallin. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS**

D'EMPLOI* Toute injection intravitréenne peut être associée à une

endophtalmie, une inflammation intraoculaire, une augmentation de la

pression intraoculaire et un décollement de la rétine. Il convient de

toujours appliquer les techniques d'asepsie appropriées à l'injection. De

plus, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection

pour permettre un traitement précoce en cas d'infection ou

d'augmentation de la pression intraoculaire. Les patients doivent être

informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou toute

autre pathologie citée précédemment doit être signalé sans délai. Tous les

patients présentant une déchirure de la capsule postérieure du cristallin,

par exemple ceux qui ont un implant postérieur et/ou ceux qui présentent

une perte de substance de l'iris (suite à une iridectomie, par exemple)

avec ou sans antécédents de vitrectomie, ont un risque de migration de

l'implant vers la chambre antérieure. Chez ces patients, hormis les

patients présentant une contre-indication qui ne doivent pas recevoir

OZURDEX, OZURDEX doit être administré avec prudence et uniquement

après une évaluation attentive des risques et bénéfices. Ces patients

doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe

de migration de l'implant. L'administration de corticostéroïdes peut

provoquer des cataractes sous-capsulaires postérieures, un glaucome, et

peut entraîner des infections oculaires secondaires. Suite à la première

injection, l'incidence de la cataracte apparaît plus élevée chez les patients

présentant une uvéite non-infectieuse du segment postérieur par

comparaison aux patients présentant une OBVR/OVCR. Dans les études

cliniques portant sur l'OBVR/OVCR, la cataracte a été rapportée plus

fréquemment chez les patients phaqes recevant une seconde injection.

La prévalence d'une hémorragie conjonctivale chez les patients

présentant une uvéite non-infectieuse du segment postérieur apparaît

plus élevée par comparaison aux patients présentant une OBVR/OVCR.

Comme attendu avec les traitements corticostéroïdes oculaires et les

injections intravitréennes, une augmentation de la pression intraoculaire

(PIO) peut être observée. Par conséquent une surveillance régulière de la

PIO, quelle que soit la PIO initiale, est nécessaire et toute augmentation

doit être prise en charge de manière adaptée après l'injection. Les

corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients

présentant des antécédents d'Herpès simplex oculaire et ne doivent pas

être utilisés en cas d'Herpès simplex oculaire actif. Un traitement bilatéral

de façon simultanée n'est pas recommandé. Non recommandé chez les

patients souffrant d'un œdème maculaire consécutif à une occlusion de la

veine rétinienne avec ischémie rétinienne significative. Utiliser avec

précaution chez les patients traités par anticoagulants ou antiagrégants

plaquettaires. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES**

FORMES D'INTERACTIONS* Absorption systémique minime. Aucune

interaction n'est attendue. **FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT***

Grossesse : Non recommandé. **Allaitement** : Non recommandé. **Fécondité**

: Absence de données. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES**

VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES/EFFETS INDESIRABLES*

OBVR/OVCR : L'augmentation de la pression intraoculaire (24 %) et

l'hémorragie conjonctivale (14,7 %) étaient les effets indésirables les plus

fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu OZURDEX dans les

deux études cliniques de phase III. Au cours de ces deux études cliniques,

les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés

comme liés au traitement par OZURDEX. **Affections du système nerveux** :

Fréquent : Maux de tête. **Affections oculaires** : Très fréquents :

Augmentation de la pression intraoculaire, hémorragie conjonctivale ;

Fréquents : Hypertension oculaire, décollement du vitré, cataracte,

cataracte sous-capsulaire, hémorragie du vitré ; trouble de la vision,

opacités du vitré* (notamment corps flottants du vitré), douleurs

oculaires*, photopsie*, œdème conjonctival*, inflammation de la

chambre antérieure (effet Tyndall cellulaire)*, hyperémie conjonctivale* ;

Peu fréquents : Déchirure rétinienne*, inflammation de la chambre

antérieure (effet Tyndall protéique)*. Le profil de tolérance chez les 341

patients suivis après une seconde injection d'OZURDEX était similaire à

celui faisant suite à la première injection. L'incidence globale des

cataractes était plus élevée après 1 an qu'après les 6 premiers mois de

traitement. **UVÉITE** : L'hémorragie conjonctivale (30,3 %), l'augmentation

de la pression intraoculaire (25,0 %) et la cataracte (11,8 %) étaient les

effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients

ayant reçu OZURDEX dans une étude clinique de phase III. Au cours de

cette étude, les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont

considérés comme liés au traitement par OZURDEX. **Affections du**

système nerveux : Fréquent : Migraine ; **Affections oculaires** Très

fréquentes : Augmentation de la pression intraoculaire, cataracte,

hémorragie conjonctivale* ; Fréquents : Décollement de la rétine,

myodésopsies, opacités du vitré, blépharite, hyperémie de la sclère,

altération de la vision, sensation anormale dans l'œil*, prurit de la

paupière. *Effets indésirables considérés comme liés à la procédure

d'injection intravitréenne plutôt qu'à l'implant de dexaméthasone lui-

même. **Expérience post-commercialisation** : **Affections oculaires** :

Endophtalmie (liée à l'injection), hypotonie de l'œil (associée à une issue

du vitré due à l'injection) ; **Troubles généraux et anomalies au site**

d'administration : Complication de l'implantation du dispositif (mauvais

positionnement de l'implant), migration de l'implant avec ou sans œdème

de la cornée. **SURDOSAGE*** Surveiller la pression intraoculaire et la

corriger par un traitement, si le médecin le juge nécessaire. **PROPRIETES**

PHARMACODYNAMIQUES* Classe pharmacothérapeutique :

ophtalmologie, anti-inflammatoires, Code ATC : S01BA01. **PROPRIETES**

PHARMACOCINETIQUES*. **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE***.

DONNEES PHARMACOTIQUES* Durée de conservation : 3 ans.

OZURDEX est à usage unique. **DONNEES ADMINISTRATIVES** CIP N°

3400949407118 : implant intravitréen avec applicateur – Boîte de 1

sachet (aluminium). Prix public TTC : 1069,27 €. Médicament d'exception.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

Aggré aux collectivités. Rembourse Séc. Soc. à 100% dans l'indication

« traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à

une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine

centrale de la rétine (OVCR) » selon la procédure des médicaments

d'exception (prescription en conformité avec la fiche d'information

thérapeutique). Non Agréé Collectivités et non Remboursé dans

l'indication « traitement des patients adultes présentant une inflammation

du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse ». Liste I.

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE Septembre 2012 - OZURR02_12.

Représentant local du titulaire de l'AMM : ALLERGAN FRANCE SAS 12,

place de la Défense 92 400 COURBEVOIE.

* Pour une information complète, veuillez consulter le Résumé des

Caractéristiques du produit disponible auprès du laboratoire.

* Indication non remboursée à la date du 1er Novembre 2012 (demande d'admission à l'étude). 1. HAS-Avis de la commission de la transparence OZURDEX® 0,7 mg de dexaméthasone, 17 Novembre 2010. 2. HAS Avis de la commission de transparence OZURDEX® 0,7 mg de Dexaméthasone, 19 Septembre 2012 3. Haller JA et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular oedema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2010;117(6):1134-1146.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J.P. Adenis, Pr J.L. Arné, Pr Ch. Baudouin,
Pr T. Bourcier, Pr A. Brézin, Pr A. Bron,
Pr E.A. Cabanis, Pr G. Chaîne, Pr B. Cochener,
Pr J. Colin, Pr Ch. Corbe, Pr G. Coscas,
Pr C. Creuzot-Garcher, Pr P. Denis, Pr J.L. Dufier,
Pr A. Gaudric, Pr T. Hoang-Xuan,
Pr J.F. Korobelnik, Pr P. Le Hoang, Dr S. Liotet,
Pr F. Malecaze, Pr P. Massin, Dr S. Morax,
Pr J.P. Nordmann, Pr J.P. Renard, Pr J.F. Rouland,
Pr J.A. Sahel, Pr G. Soubrane, Pr E. Souied,
Pr P. Turut, Pr M. Weber

COMITÉ DE LECTURE

Dr M. Assouline, Dr C. Boureau,
Dr S. Defoort-Dhelemmes, Dr L. Desjardins,
Dr B. Fayet, Dr C. Albou-Ganem,
Dr S. Leroux-les-Jardins, Dr G. Quentel,
Dr B. Roussat, Dr E. Sellem,
Dr M. Tazartes, Dr M. Ullern

COMITÉ DE RÉDACTION

Dr F. Auclin, Dr S.Y. Cohen,
Dr M.A. Espinasse-Berrod,
Dr F. Fajnkuchen, Dr J.L. Febbraro,
Dr M.N. George, Dr J.F. Girmens, Dr Y. Lachkar,
Dr Y. Le Mer, Dr D.A. Lebuissou, Dr F. Malet,
Dr M. Pâques, Dr C. Peyre, Dr J.J. Saragoussi,
Dr R. Tadayoni, Dr F. Vayr

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr Thomas Desmettre, Dr Damien Gatineau

CONSEILLER DE LA RÉDACTION

Dr Thierry Amzallag

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr Richard Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

Gaëlle Cauvin, Léa Iacazio

MAQUETTE, PAO

Marc Perazzi, Dominique Pluquet, Elodie Lelong

PUBLICITÉ

Dominique Chargy, Vanessa Herpin

RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax. : 01 47 00 69 99
e-mail : ophta@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 – 54001 Nancy cedex
Commission paritaire : 0116 T 81115
ISSN : 1242-0018
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2013



Cahier 1 #199
Janvier 2013

➡ BRÈVES

- 6 Traitement des néovaisseaux du myope fort
- 7 Corrélations OCT et ICG au cours des vasculopathies polypoïdales idiopathiques
T. Desmettre

➡ LE DOSSIER

Les occlusions veineuses rétinienne

- 9 Editorial
M. Pâques
- 10 OCT et OVR
M. Strého, B. Haouchine
- 14 Laser, hémophilie, traitements médicaux : le point en 2013
S. Arsène
- 18 Œdème maculaire des OVR : savoir distinguer les causes possibles
J.F. Girmens, M. Pâques
- 22 SCORE, GENEVA, CRUISE : les résultats des études
T. Desmettre
- 27 En pratique, on retiendra

➡ INTERVIEW : CRÉEZ VOTRE FUTUR

- 30 OZil® IP et efficacité torsionnelle
M. Weiser
- 31 Le dessin
B. Cochener

➡ REVUES GÉNÉRALES

- 32 Que faire lorsque la réponse aux anti-VEGF est absente ou insuffisante après la 3^e injection intravitréenne ?
M. Maugé-Faysses, B. Wolff
- 35 Lasik et infection
T. Than Trong
- 38 OCT en face et DMLA exsudative
F. Coscas, G. Coscas, J. Zerbib, E. Souied
- 41 Le CLAIK : une nouvelle entité clinique ?
R. Mély
- 45 Lunettes sur Internet : quelles solutions pour nos patients ?
V. Ameline
- 47 Nutrition et œil, en dehors de la DMLA
J.M. Lecerf



BRÈVES

Traitement des néovaisseaux du myope fort

IACONO P, PARODI M, PAPAYANNIS A *et al.* Intravitreal Ranibizumab versus Bevacizumab for Treatment of Myopic Choroidal Neovascularization. *Retina*, 2012; 32: 1539-1546.

Les néovaisseaux choroïdiens concerneraient 5 % à 10 % des yeux du myope fort et représentent environ 60 % des causes de néovascularisation chez les sujets de moins de 50 ans [1] (**fig. 1**). L'histoire naturelle de ces néovaisseaux est très généralement médiocre, plus de 80 % des patients ayant une acuité visuelle de 1/10° ou moins 5 ans après le diagnostic des néovaisseaux [2].

La thérapie photodynamique reste en 2013 le seul traitement bénéficiant d'un agrément, par la FDA aux Etats-Unis et d'une AMM en France. En 2001, l'étude TAP avait en effet montré une réduction du risque de baisse d'acuité visuelle par rapport au placebo à 1 an [3]. Toutefois, à 2 ans, les effets bénéfiques de la PDT avaient disparu car la différence d'acuité entre le groupe traité et le groupe placebo n'était plus significative au plan statistique [4]. La choroïdose myopique comporte une part d'atrophie et la thérapie photodynamique est susceptible de majorer les phénomènes d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et par voie de conséquence de la neurorétine en regard [5].

Depuis l'avènement des anti-VEGF, et bien qu'aucun agrément officiel ne soit disponible, l'Avastin ou le Lucentis sont progressivement devenus les traitements de première intention de ces néovaisseaux [6]. Il semble cependant que les IVT réalisées chez le myope fort soient moins "anodines" que chez les patients atteints de DMLA avec la possibilité d'effets secondaires spécifiques [7]. De nombreuses questions restent alors posées : faut-il utiliser un protocole de traitement similaire à celui des néovaisseaux de la DMLA avec 3 IVT initiales éventuellement suivies de retraitement ? Les retraitements doivent-ils être basés sur l'évolution de l'acuité visuelle ou sur celle de l'épaisseur rétinienne ? Est-il préférable d'utiliser l'Avastin ou le Lucentis ?

L'étude publiée par Iacono visait à comparer l'Avastin et le Lucentis pour le traitement des néovaisseaux du myope fort. Il s'agit d'une étude monocentrique avec tirage au sort et groupe témoin comportant 48 patients traités en *pro re nata* (p.r.n.) après une première injection et suivis pendant 18 mois.

A 18 mois, une amélioration d'acuité de 1,7 et 1,8 ligne par rapport aux lignes de base a été observée dans les groupes respectifs Lucentis et Avastin. La différence moyenne d'acuité visuelle entre les deux groupes n'était pas significative. Un gain de 3 lignes ou plus a été noté dans 30 % des yeux dans le sous-groupe Lucentis et pour 44 % des yeux dans le sous-groupe Avastin. Les patients du sous-groupe Lucentis ont obtenu une réduction plus rapide de l'épaisseur maculaire centrale. Les

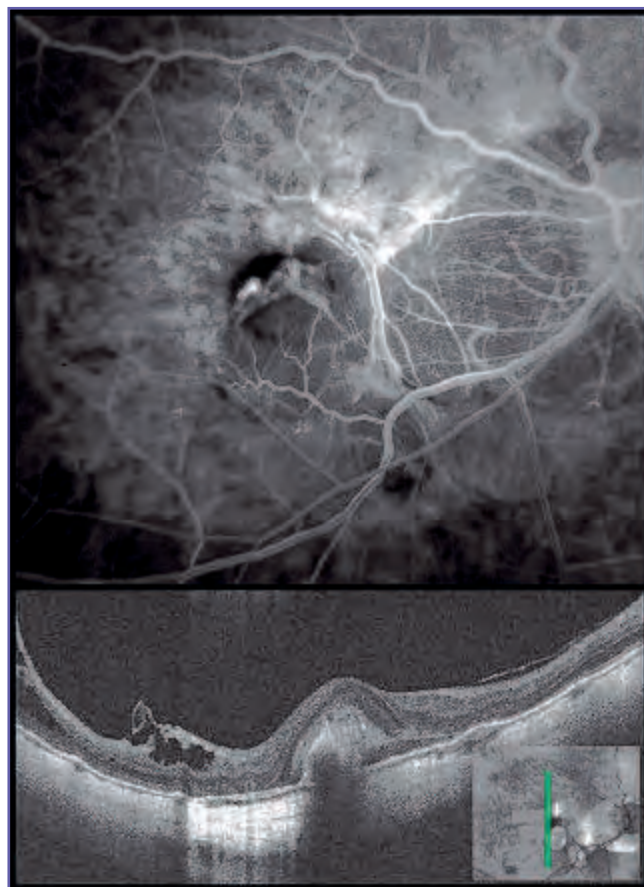


Fig. 1 : Néovaisseaux du myope fort : angiographie à la fluorescéine et OCT (clichés T.D.).

patients du groupe Lucentis ont reçu un nombre significativement plus faible d'IVT (2,5) que les patients du sous-groupe Avastin (4,7, $p < 0,001$).

Les auteurs concluent à l'efficacité des deux médicaments anti-VEGF sur les néovaisseaux du myope fort avec un protocole p.r.n.

Ils notent en outre une efficacité supérieure du Lucentis par rapport à l'Avastin. La pharmacocinétique différente des deux molécules peut apporter une explication à cette différence [8, 9]. Le Lucentis est en effet un fragment d'anticorps avec une affinité de liaison élevée pour le VEGF. Au contraire l'Avastin est un anticorps complet avec un poids moléculaire plus élevé et une affinité de liaison inférieure pour le VEGF. La petite taille du Lucentis pourrait expliquer sa pénétration plus rapide à travers les couches de la rétine et de l'épithélium pigmentaire de la rétine vers les néovaisseaux. Ceci expliquerait un effet anti-VEGF plus rapide avec une stabilisation des néovaisseaux impliquant une diminution du nombre d'injections.

Ainsi même si l'Avastin persiste plus longtemps dans le vitré, c'est surtout l'effet de l'anti-VEGF au niveau sous-rétinien qui importerait pour le traitement.

Actuellement, au moins deux études, multicentriques, avec tirage au sort et groupe témoins sont en cours pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des anti-VEGF sur les néovaisseaux du myope fort. L'une comporte 275 patients et compare le Lucentis à la PDT (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01217944>). L'autre comporte 120 patients et évalue l'intérêt du VEGF-Trap (aflibercept) comparé au placebo (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01249664>). Les résultats de ces essais devraient être disponibles dans les 12 à 18 mois prochains mois et nous apporter d'autres éléments de réponse concernant la prise en charge de ces néovaisseaux.

Bibliographie

1. OHNO-MATSUI K, YOSHIDA T, FUTAGAMI S *et al.* Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Br J Ophthalmol*, 2003; 87: 570-573.
2. SECRETAN M, KUHN D, SOUBRANE G *et al.* Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia: natural history and laser treatment. *Eur J Ophthalmol*, 1997; 7: 307-316.
3. VERTEPORFIN IN PHOTODYNAMIC THERAPY STUDY GROUP. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial-VIP report no. 1. *Ophthalmology*, 2001; 108: 841-852.
4. BLINDER KJ, BLUMENKRANZ MS, BRESSLER NM *et al.* Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial-VIP report no. 3. *Ophthalmology*, 2003; 110: 667-673.
5. PARODI MB, DA POZZO S, RAVALICO G. Retinal pigment epithelium changes after photodynamic therapy for choroidal neovascularization in pathological myopia. *Acta Ophthalmol Scand*, 2007; 85: 50-54.
6. COHEN SY. Anti-VEGF drugs as the 2009 first-line therapy for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina*, 2009; 29: 1062-1066.
7. IACONO P, PARODI MB, PAPAYANNIS A *et al.* Intravitreal ranibizumab versus bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Retina*, 2012; 32: 1539-1546.
8. MORDENTI J, CUTHBERTSON RA, FERRARA N *et al.* Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol*, 1999; 27: 536-544.
9. GAUDREAU J, FEI D, BEYER JC *et al.* Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina*, 2007; 27: 1260-1266.

Corrélations OCT et ICG au cours des vasculopathies polypoïdales idiopathiques

UENO C, GOMI F, SAWA M *et al.* Correlation of indocyanine green angiography and optical coherence tomography findings after intravitreal ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2012; 32: 2006-2013.

La vasculopathie polypoïdale idiopathique (VPI) constitue une "forme frontière" de la DMLA [1]. La maladie est

caractérisée par la présence de dilatations vasculaires en forme de polypes développées sur un réseau néovasculaire à la partie interne de la choroïde. Le pronostic global de l'affection est souvent considéré comme relativement favorable. Pourtant, les phénomènes exsudatifs associés aux polypes peuvent être à l'origine de baisses des performances visuelles. Surtout, ces polypes peuvent être révélés par des hémorragies sous-rétiniennes parfois importantes. Même si ces hémorragies sont classiquement localisées près de la pupille, leur extension à la zone centrale peut être responsable de baisses de vision sévères.

Le traitement repose sur l'occlusion des polypes "actifs", initialement par photocoagulation puis plus récemment par la thérapie photodynamique et/ou les anti-VEGF suivant les auteurs. Le bilan d'imagerie repose classiquement sur l'angiographie ICG. Yannuzzi avait basé sa description de l'affection sur l'aspect observé en angiographie au vert d'indocyanine (ICG) sur un système à caméra [2]. L'utilisation de systèmes à balayage tels que le HRA ou le Spectralis a permis d'améliorer la précision du diagnostic. Certains auteurs avaient aussi montré l'intérêt de l'OCT pour objectiver les polypes sous la forme de soulèvements de l'épithélium pigmentaire à bords abrupts [3]. Depuis peu, l'amélioration des OCT avec la diffusion des appareils en *spectral domain* est en passe de faire évoluer l'OCT du statut d'examen complémentaire de l'angiographie ICG à celui d'examen de référence [4].

L'article de cette équipe d'Osaka au Japon compare l'intérêt respectif de l'OCT et de l'angiographie ICG pour le suivi des VPI traités par anti-VEGF. En Asie, les VPI sont plus fréquentes qu'en Occident. Elles représenteraient presque la moitié des yeux étiquetés "DMLA exsudative" au Japon [5].

Cette étude comporte 51 yeux chez 51 patients naïfs de tout traitement présentant une VPI et traités par injections intravitréennes de Lucentis mensuelles pendant 3 mois (en p.r.n. suivant la présence ou non de phénomènes exsudatifs).

L'angiographie ICG avait détecté 75 lésions polypoïdales. Toutes ces lésions étaient retrouvées en OCT avec un aspect de saillie de l'épithélium pigmentaire. Le **tableau 1** reprend les proportions de patients suivant l'aspect en OCT et en angiographie ICG au cours du suivi.

Les auteurs concluent que les aspects en angiographie ICG et en OCT étaient globalement corrélés initialement mais qu'au cours du traitement l'aspect en OCT apparaissait un peu plus sensible pour le suivi de la réponse au traitement par Lucentis. Les auteurs concluent également à l'efficacité de l'anti-VEGF utilisé seul pour certaines lésions polypoïdales.

BRÈVES

	Total	Saillie de l'EP résolue en OCT	Saillie réduite en OCT	Aspect inchangé en OCT	Saillie aggravée en OCT
Lésion résolue en ICG	26 (35 %)	10 (38 %)	10 (38 %)	6 (24 %)	0
Lésion non résolue en ICG	49 (65 %)	2 (4 %)	4 (8 %)	36 (74 %)	7 (14 %)

TABEAU I : Différentiel entre l'aspect angiographique et l'aspect en OCT au cours du suivi de trois mois.

On pourrait dire que de la même manière que l'OCT a concurrencé l'angiographie à la fluorescéine pour le suivi du traitement des néovaisseaux de la DMLA, l'OCT concurrence actuellement l'ICG pour le suivi du traitement des polypes.

Bibliographie

1. YANNUZZI LA, WONG DW, SFORZOLINI BS *et al.* Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1999; 117 : 1503-1510.
2. YANNUZZI LA, SORENSON J, SPAIDE RF *et al.* Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina*, 1990; 10 : 1-8.
3. OTSUJI T, TAKAHASHI K, FUKUSHIMA I *et al.* Optical coherence tomographic findings of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmic Surg Lasers*, 2000; 31 : 210-214.
4. OJIMA Y, HANGAI M, SAKAMOTO A *et al.* Improved visualization of polypoidal choroidal vasculopathy lesions using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*, 2009; 29 : 52-59.
5. SHO K, TAKAHASHI K, YAMADA H *et al.* Polypoidal choroidal vasculopathy : incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol*, 2003; 121 : 1392-1396.

T. DESMETTRE

Centre d'Imagerie et de Laser, Clinique Ambroise Paré, LILLE.

Un site dédié aux JIFRO

Pour nous retrouver, vous pouvez :

- soit vous rendre à l'adresse : www.jifro.info
- soit utiliser, à partir de votre Smartphone, le flash code* imprimé dans ce numéro et ci-contre.

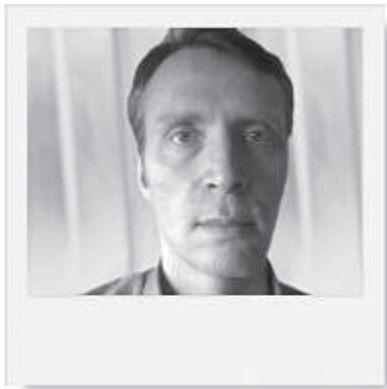


* Pour utiliser le flash code, il vous faut télécharger une application Flash code sur votre Smartphone, puis tout simplement, à partir de celle-ci, photographier notre flash code. L'accès au site est immédiat.

LE DOSSIER

Les occlusions veineuses rétinienne

Editorial



→ M. PAQUES

Service d'Ophtalmologie,
Fondation A. de Rothschild,
PARIS.

Les internes que nous formons dans nos services ont grandi avec l'OCT et les injections intravitréennes, alors que ma génération a été élevée à l'angiographie et au laser. Les plus jeunes d'entre nous n'ont pas toujours conscience du progrès diagnostique et thérapeutique que cela a représenté pour nos patients porteurs d'œdème maculaire, et ont le réflexe OCT puis IVT assez facile. Certains pourront regretter que l'analyse clinique fine ait parfois cédé le pas au "tout-OCT" et au "tout-IVT", mais c'est la tendance naturelle (pour autant que ce terme ait un sens en thérapeutique...) de tout progrès médical.

On peut cependant parier que l'euphorie vis-à-vis des premiers résultats cliniques va diminuer, et que nous allons avoir besoin de revenir à certains fondamentaux devant les échecs des IVT (ou les récurrences récurrentes de l'œdème maculaire, ce qui revient au même). En effet, la résistance au traitement classique et/ou la récurrence peuvent être les témoins de la nécessité d'une autre approche diagnostique et/ou thérapeutique. Ceci nous rappellera que l'occlusion veineuse rétinienne est une maladie dont la complexité clinique et thérapeutique est souvent sous-estimée.

Dans ce dossier de *Réalités Ophtalmologiques*, nous nous sommes efforcés de remettre en perspective les différentes options thérapeutiques des occlusions veineuses rétinienne. **M. Strého** et **B. Haouchine** feront une présentation de la morphologie des œdèmes rétinien tels que l'OCT le permet, et discuteront de sa place dans l'arbre décisionnel. **S. Arsène** nous indiquera ce que les études "classiques" nous ont enseigné sur le laser en quinquante et la PPR, et nous donnera quelques éléments concernant le bilan éventuel ainsi que la controverse sur l'hémolisation. **J.F. Girmens** rappellera que les OM chroniques peuvent révéler la présence d'un macro-anévrysme, et donc remettre le laser au premier plan des choix thérapeutiques. Ceci pour finir avec le traitement qui sera le plus souvent pratiqué, les IVT, dont les indications et les bénéfices à espérer seront rappelés par **T. Desmettre**.

De tout cela, retenons que nous ne sommes plus au Moyen-Age de la prise en charge des OVR (pardon à mes maîtres...), mais que nous ne sommes toujours pas au 3^e millénaire. En effet, si la deuxième chose que demandent les patients est : "Que pouvez-vous faire, docteur?", la première chose est en général : "Quelle est la cause de ma maladie, docteur?", question que nous éludons plus ou moins habilement...

LE DOSSIER

Les occlusions veineuses rétinienne

OCT et OVR

RÉSUMÉ : Le diagnostic de l'occlusion veineuse rétinienne est purement clinique. L'œdème maculaire en est sa principale complication et la première cause de baisse d'acuité visuelle. L'OCT offre une imagerie en coupe permettant la meilleure visualisation possible des complications maculaires. Le développement des appareils d'OCT, et notamment des dernières générations, a permis de déterminer des facteurs pronostiques. Ainsi l'OCT est devenu un examen indispensable dans la prise en charge d'une OVR, au moment du diagnostic mais également lors du suivi. Nous allons présenter dans cet article avec des images commentées, la séméiologie OCT des différentes formes d'OVR ainsi que leur maculopathie secondaire. Finalement nous tâcherons de déterminer des signes OCT ayant un facteur prédictif de bonne récupération visuelle pour orienter la prise en charge thérapeutique.



→ **M. STREHO, B. HAOUCHINE**
Centre d'Exploration de la Vision,
RUEIL-MALMAISON.
Hôpital Lariboisière,
PARIS.

L'occlusion de la veine centrale ou d'une branche veineuse rétinienne est une atteinte rétinienne fréquente pouvant s'accompagner de baisse d'acuité visuelle. L'œdème maculaire est la complication la plus fréquente des occlusions veineuses rétinienne. Plusieurs traitements existent : la photocoagulation au laser ou, plus récemment, l'injection intravitréenne de produit type anti-VEGF ou de corticoïdes [1].

La tomographie en cohérence optique (OCT) est un examen d'imagerie sans contact, non invasif et permettant l'analyse quantitative et qualitative de la région maculaire [2]. Les images en coupe permettent d'apprécier les modifications intrarétiniennes, les modifications de la ligne de profil antérieur, l'existence d'un décollement fovéolaire infraclinique ou la séparation vitréomaculaire incomplète. Il s'agit de l'examen de référence pour l'aire maculaire. L'appareil a été développé pour le suivi des œdèmes maculaires diabétiques. L'analyse quantitative se traduit par une cartographie des épaisseurs maculaires mais également par la mesure du volume maculaire. Cette mesure est devenue plus précise et plus rapide par les OCT de dernière génération, en *spectral domain*. L'analyse qualitative permet d'avoir une évaluation des différentes

couches rétinienne depuis l'interface vitréorétinienne jusqu'à la choroïde. Les appareils d'OCT de dernière génération apportent des images de plus grande précision (avec une résolution axiale plus importante) moins tributaire des artefacts liés aux mouvements oculaires (avec des vitesses d'acquisition plus rapides et équipés de système d'*eye tracking*). Ces appareils permettent une visualisation plus précise des différentes couches rétinienne (*fig. 1*). Plusieurs études récentes

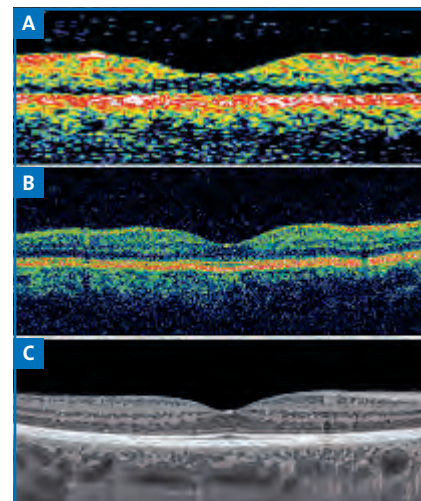


FIG. 1 : Coupe d'OCT de 1^{re} génération (A) en time domain (B) et spectral domain (C). Noter la différence de résolution permettant une meilleure visualisation des différentes couches rétinienne.

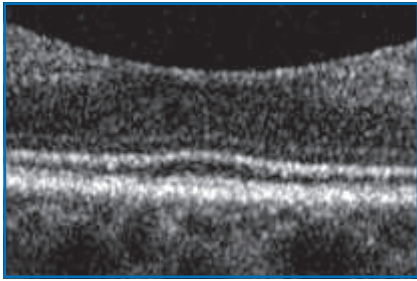


FIG. 2 : Ligne de jonction article externe/article interne des photorécepteurs de la région fovéolaire, bien visible sur les appareils d'OCT en *spectral domain*.

s'intéressent à la ligne de jonction article externe/article interne des photorécepteurs de la région fovéolaire, bien visible sur les appareils d'OCT en *spectral domain* (fig. 2). Cette ligne traduirait l'intégrité des photorécepteurs fovéolaires directement liés au pronostic visuel aussi bien dans les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCV) que dans les occlusions de branche veineuse rétinienne (OBVR) [3, 4].

Sémiologie OCT [1, 5]

La principale complication des OVR est l'œdème maculaire. L'œdème extracellulaire représente une atteinte non spécifique, secondaire à une altération de la barrière hématorétinienne interne, touchant essentiellement les couches internes de la rétine. Il peut aussi bien concerner le territoire irrigué par les couches des capillaires internes que des capillaires plus profonds jusqu'au niveau de la couche plexiforme externe. Au niveau périfovéolaire, l'œdème maculaire se traduit par une augmentation de l'épaisseur rétinienne. Sur la cartographie maculaire (*mapping*) le logiciel de topographie calcule automatiquement la valeur moyenne de l'épaisseur maculaire dans différents secteurs du pôle postérieur. Les valeurs de l'épaisseur maculaire sont représentées de deux façons. D'une part, elles peuvent être représentées selon une cartographie colorée de la macula, d'autre part elles peuvent être représentées en valeur d'épaisseur moyenne dans les différents secteurs de la

grille maculaire de l'ETDRS, celle-ci étant constituée de trois cercles concentriques de 1000, 3000 et 6000 μ de diamètre respectivement (fig. 3).

L'OCT permet d'apprécier les conséquences des troubles de la perméabilité vasculaire ou les conséquences de la non-perfusion et de l'ischémie. Chaque appareil d'OCT possède un logiciel de segmentation permettant de tracer les différentes couches rétinienne, depuis l'interface vitréorétinienne jusqu'à la choroïde. La segmentation est bien fiable et reproductible chez les yeux sains, mais peut être prise en défaut en cas de profil pathologique. Il semblerait que les erreurs diffèrent selon les pathologies maculaires. Chaque appareil possède son propre algorithme avec les différentes couches permettant la mesure de l'épaisseur maculaire. Entre la membrane limitante interne et la ligne de jonction article externe/article interne des photorécepteurs pour le Stratus (*time domain*) et entre la ligne de l'épithélium pigmentaire et la limitante interne pour le Cirrus (*spectral domain*). Ce qui explique également les différences de mesure entre les différents appareils, imposant le suivi du patient sur le même appareil. L'étude de Matt G. *et al.* montre

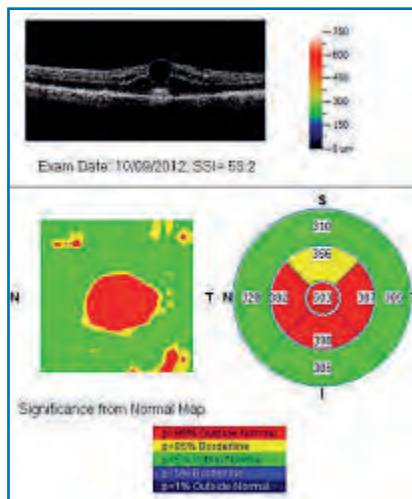


FIG. 3 : La cartographie des épaisseurs maculaires est une extrapolation de l'épaisseur des différentes couches rétinienne basée sur le principe de la segmentation.

une bonne fiabilité et une bonne reproductibilité dans les systèmes de segmentation sur des yeux sains mais une perte de la reproductibilité sur des yeux atteints de maculopathie secondaire à une OVR [6].

La maculopathie œdémateuse secondaire à un OVR peut se présenter à l'OCT par la présence de logettes intrarétiniennes (fig. 4) avec un tableau d'œdème maculaire cystoïde (fig. 5), de décollement séreux rétinien (fig. 6).

• Épaississement diffus

Il apparaît comme une augmentation modérée de l'épaisseur rétinienne sans larges espaces cystoïdes, et se traduit par une modification de la ligne de profil antérieur par rapport à la ligne de profil postérieur (l'épithélium pigmenté). Le signe le plus précoce est l'effacement de la dépression fovéolaire. La plexiforme

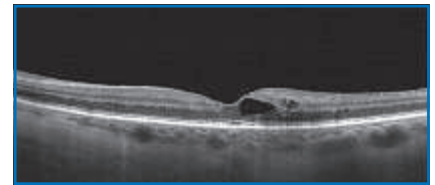


FIG. 4 : Coupe d'OCT montrant une logette intrarétinienne isolée dans le cadre d'une OBVR avec œdème maculaire focal.

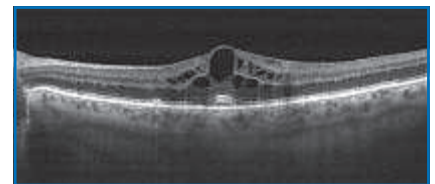


FIG. 5 : Coupe d'OCT montrant un œdème maculaire cystoïde.

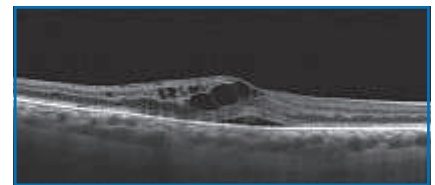


FIG. 6 : Coupe OCT montrant la présence d'un décollement séreux rétinien associé à un œdème maculaire et la présence de logettes intrarétiniennes.

LE DOSSIER

Les occlusions veineuses rétinienne

externe et la nucléaire externe sont les plus susceptibles de s'épaissir, devenant alors hyporéfléctives. Cet œdème peut être étendu à tout le pôle postérieur et à toute la macula, alors responsable de la baisse de la vision. Paradoxalement, les œdèmes maculaires les plus volumineux sont observés dans les formes ischémiques [5].

● Logettes cystoïdes

Ce sont des espaces hyporéfléctifs de taille variable, principalement localisés dans la rétine externe, au niveau de la plexiforme externe, mais parfois également dans la couche plexiforme interne. Les logettes intrarétiniennes peuvent occuper toute l'épaisseur de la rétine, et pas uniquement la plexiforme externe. Le liquide est contenu entre les résidus de quelques membranes cellulaires des cellules gliales. Au début, ces logettes sont souvent d'emblée volumineuses, peu nombreuses, séparées par des piliers des cellules de Müller. Le décollement séreux rétinien est très localisé à ce stade, minime et pointu. Dès ce stade existent de nombreux points hyperréfléctifs (probable réaction inflammatoire). L'aspect d'atteinte initiale des couches externes semble être caractéristique des OVR.

● Points hyperréfléctifs

Uniquement visualisés avec des OCT *spectral domain*, il s'agit de petits points hyperréfléctifs très fins, probablement en rapport avec des micro-exsudats, mieux visibles après sommations d'images. Ils sont adjacents aux espaces cystoïdes, mais souvent disséminés jusque dans les couches internes. Ils peuvent servir de test d'efficacité avec leur diminution ou disparition après traitement [1].

● Décollement séreux rétinien (DSR)

L'œdème maculaire peut être associé à un décollement fovéolaire parfois infraclinique. Il se traduit par la présence d'un espace hyporéfléctif qui sépare

l'épithélium pigmentaire de la rétine neurosensorielle. Dans ce cas, la macula est habituellement épaissie et contient des cavités cystoïdes. Dans les OVR, le DSR est fréquent, toujours rétrofovéal et associé à un œdème maculaire souvent important. Ce DSR régresse progressivement sous l'effet du traitement.

● Nodules cotonneux

Il s'agit de nodules fortement hyperréfléctifs au sein des couches de la rétine interne associés à une augmentation plus ou moins importante de l'épaisseur de cette couche.

● Hémorragies

L'hémorragie maculaire peut être visualisée à l'OCT et ne doit pas être confondue avec un œdème ou autre phénomène exsudatif. Elle se présente à l'OCT comme un milieu hyperréfléctif. Les hémorragies rétinienne en flammèches sont généralement superficielles et d'épaisseur très faible, peu ou pas visibles sur les coupes. Les collections hématiques intrarétiniennes peuvent être observées comme la présence de sang dans le tissu rétinien ou dans une logette. Leur présence explique pourquoi l'épaisseur maculaire n'est pas un bon indicateur de l'importance de la maculopathie œdémateuse.

● Exsudats lipidiques

Des exsudats lipidiques peuvent apparaître dans les cas d'œdèmes volumineux. Ils se présentent sous forme de petites plages hyperréfléctives à contours nets, prédominant dans les couches les plus externes de la rétine.

● Modification de l'interface vitéo-rétinienne

L'analyse de la surface rétinienne permet de rechercher une membrane épitrétinienne, assez fréquente lors de la surveillance des OVR.

● Signes tardifs

Dans les formes évoluées, la chronicité de l'œdème et l'ischémie conduisent à la destruction de l'architecture de la rétine. La couche des photorécepteurs et la couche nucléaire externe peuvent totalement disparaître avec une désorganisation de l'architecture rétinienne.

Dans les OVR récentes, la bande de l'épithélium pigmentaire est le plus souvent normale. L'atteinte de l'EP est tardive et résulte soit d'un œdème maculaire prolongé soit d'une ischémie maculaire.

Facteur pronostique [7-9]

L'étude de Lima *et al.* a montré que l'absence de ligne de jonction article externe/article interne des photorécepteurs ainsi que l'absence des couches rétinienne internes sont directement corrélées à une mauvaise acuité visuelle dans les OVCR. L'absence des couches rétinienne internes à l'OCT est bien corrélée à l'ischémie maculaire visualisée à l'angiographie à la fluorescéine. Ainsi, l'atteinte à l'OCT des couches rétinienne internes (couche plexiforme et nucléaire interne) est également bien corrélée à une mauvaise récupération visuelle. Les autres couches telles que la membrane limitante externe ou encore l'épithélium pigmentaire pourraient être des témoins d'une atteinte ancienne avec un potentiel de récupération visuelle limitée [7].

Les agents pharmacologiques actuellement disponibles par voie intravitréenne ont montré leur efficacité sur la résolution de l'œdème maculaire aussi bien dans les OBVR que les OVCR. Même si l'acuité visuelle a tendance à s'améliorer avec la disparition de l'œdème maculaire, pour certains patients l'acuité visuelle reste limitée malgré une disparition complète de l'œdème maculaire. Ainsi, l'épaisseur maculaire ne suffit pas pour le suivi et pour déterminer le potentiel de récupération d'un patient. Scott *et al.* [8] ont montré une corrélation statis-

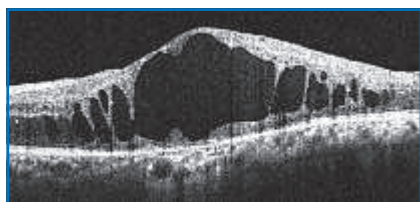


FIG. 7 : Coupe d'OCT montrant un tableau d'œdème maculaire ancien avec désorganisation relative des couches rétinienne.

tiquement significative entre l'épaisseur maculaire centrale et l'acuité visuelle dans les œdèmes maculaires secondaires aux OVR. Mais cette corrélation reste modeste. L'épaisseur maculaire initiale n'est pas un bon indicateur pronostique, car l'épaisseur semble être plus importante dans les formes ischémiques avec une récupération limitée par rapport aux formes œdémateuses pures [9] (**fig. 7**).

Il semblerait exister une épaisseur maculaire limite, limite à partir de laquelle la chance de récupération est moindre. Si l'épaisseur rétinienne centrale dépasse 700 μ , l'espoir d'avoir une acuité visuelle finale supérieure ou égale à 5/10 est pratiquement nul [7].

Il semblerait que la présence d'un DSR n'ait pas d'incidence sur le pronostic visuel des OVR.

L'acuité visuelle initiale semblerait être le facteur pronostique le plus fiable. Néanmoins, dans certains cas, elle est peu informative, notamment en cas d'hémorragie ou d'œdème maculaire transitoire.

Place de l'OCT dans la prise en charge d'une OVR

Le diagnostic d'OVR est purement clinique et repose sur la présence de signes au fond d'œil, tels qu'hémorragies rétinienne, dilatation veineuse, œdème maculaire ou papillaire et parfois nodules cotonneux. Le bilan ophtalmologique initial permet de confirmer le diagnostic, mais également de déter-

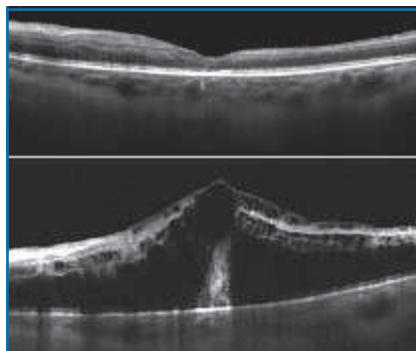


FIG. 8 : Tableau de conversion ischémique avec apparition d'un important œdème maculaire (en bas).

miner le type. Occlusion de la veine centrale ou de branche veineuse, tableau œdémateux ou ischémique permettront d'adapter la prise en charge.

L'OCT est un examen indispensable à ce titre lors du bilan initial pour documenter la maculopathie, mais également pour le suivi, notamment en cas de traitement à visée anti-œdémateux tel que les anti-VEGF ou les corticoïdes intravitréens. L'intérêt de l'OCT réside dans son caractère non invasif, rapide et fiable. Toute l'importance réside dans les différents signes comportant un facteur pronostique afin de prédire le potentiel de récupération et d'adapter l'attitude thérapeutique. A ce jour, l'OCT ne permet pas de remplacer les autres examens tels que l'angiographie. D'une part, il ne permet que l'examen de la région maculaire et n'offre pas d'analyse au-delà de la moyenne périphérie rétinienne. D'autre part, il ne permet pas de visualiser directement la vascularisation rétinienne et le retentissement sur la capillaropathie associée permettant de voir les zones d'ischémie à risque de néovascularisation secondaire.

Les principales études ne prennent en compte que l'épaisseur rétinienne, mais de toute évidence elle ne suffit pas à déterminer l'importance de l'atteinte et le potentiel de récupération. De plus, cette mesure d'épaisseur est tributaire des logiciels de segmentation, propres à chaque appareil, souvent pris en défaut en cas de patholo-

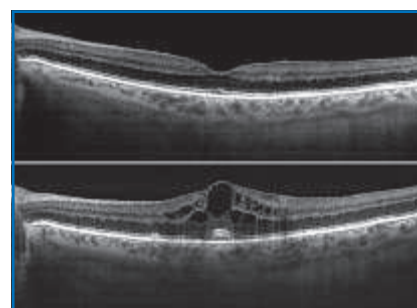


FIG. 9 : OCT comparatif montrant une excellente réponse thérapeutique (en haut) après une injection intravitréenne d'anti-VEGF.

gies maculaires. Lors de l'évolution d'une OVR, il est possible d'observer une conversion ischémique entraînant une ischémie rétinienne périphérique mais également du pôle postérieur. Cette maculopathie secondaire peut être mise en évidence à l'OCT lors du suivi (**fig. 8**). Finalement, l'OCT permet de juger de l'efficacité des différents traitements de la maculopathie (laser, anti-VEGF et corticoïdes) (**fig. 9**).

Bibliographie

1. GLACET-BERARD A *et al.* Occlusions veineuses rétinienne. Rapport BSO, nov 2011.
2. HUANG D *et al.* Optical coherence tomography. *Science*, 1991; 254: 1178-1181.
3. LIMA V *et al.* Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and visual outcomes in central vein occlusion. *Clinical Ophthalmology*, 2011; 5: 299-305.
4. OTA M *et al.* Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual acuity in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 2007; 91: 1644-1649.
5. Rapport SFO.
6. MATT G *et al.* Comparison of retinal thickness values and segmentation performance of different OCT devices in acute branch retinal vein occlusion. *Eye*, 2011; 25: 511-518.
7. SHROFF Det *et al.* Natural history of macular status in recent onset branch retinal vein occlusion: an OCT study. *Int Ophthalmol*, 2008; 28: 261-268.
8. GLACET-BERNARD A *et al.* Prognostic factor for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology*, 1996; 103: 551-560.
9. SCOTT IU *et al.* SCORE Study report 1: baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2009; 116: 504-512.

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

LE DOSSIER

Les occlusions veineuses rétinienne

Laser, hémomodilution, traitements médicaux : le point en 2013

RÉSUMÉ : La photocoagulation rétinienne reste un traitement incontournable pour traiter la néovascularisation dans les OVCR et dans les OBVR. Le laser maculaire a toujours sa place dans le traitement de l'œdème maculaire des OBVR en association avec les injections intravitréennes. Aucun traitement médicamenteux hors stéroïdes et anti-VEGF n'est connu pour être efficace à la phase aiguë des OVR. Les deux essais thérapeutiques récents français sur la place du traitement par hémomodilution dans les OVCR ont montré des résultats discordants.

Laser

Le laser a été utilisé dans le traitement des occlusions veineuses rétinienne dès les années 1970 [1]. Il a été étudié dans deux études multicentriques majeures : la *Central Vein Occlusion Study* (CVOS) et la *Branch Vein Occlusion Study* (BVOS) [2-4]. Ce traitement par laser rétinien a deux objectifs : la prévention et le traitement de la néovascularisation d'une part et le traitement de l'œdème maculaire persistant d'autre part.

1. Dans le cadre des occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR)

● Photocoagulation panrétinienne (PPR)

La photocoagulation panrétinienne (PPR) est très efficace pour faire régresser la néovascularisation prérétinienne, prépapillaire ou irienne débutante (**fig. 1**). Elle est donc indiquée dès qu'apparaîtra une néovascularisation dans le suivi de l'OVCR. Une surveillance mensuelle de l'apparition de néovaisseaux iriens sera nécessaire dans les premiers mois d'évolution de l'OVCR, pupille non dilatée à fort grossissement (recherche d'un aspect de reperméabilisation de la collerette du sphincter irien) (**fig. 2**). Il sera intéressant de réaliser une injection intravitréenne d'anti-VEGF

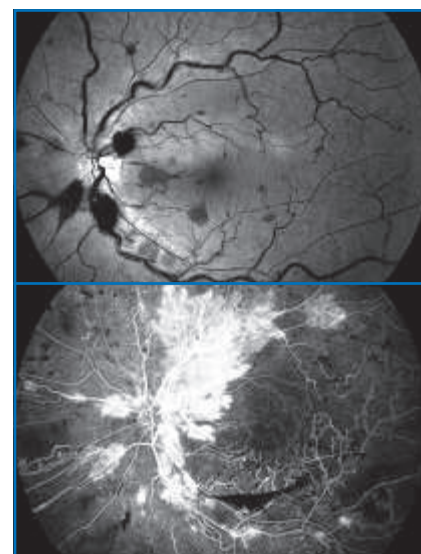


FIG. 1 : Néovascularisation prérétinienne et prépapillaire à 2 mois d'évolution d'une OVCR (avec occlusion ciliorétinienne artérielle initiale).

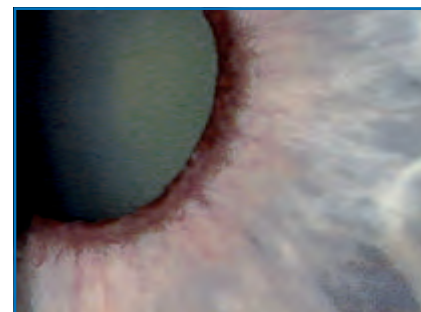


FIG. 2 : Rubéose irienne.



→ **S. ARSENE**
Service d'Ophtalmologie,
CHU Bretonneau,
TOURS.

avant la PPR qui permettra de donner du temps pour réaliser la PPR en stoppant la prolifération néovasculaire, afin d'éviter la fermeture de l'angle iridocornéen par la prolifération néovasculaire, de diminuer l'œdème rétinien, ce qui facilitera la réalisation du laser rétinien. Si possible, la PPR sera réalisée en une seule séance grâce aux lasers rétiens multipoints. Le traitement par PPR sera d'autant plus urgent à réaliser qu'il y aura une hypertonie oculaire, avec l'ajout nécessaire d'un traitement hypotonisant.

L'indication de la PPR est controversée en cas de non-perfusion angiographique sans néovascularisation. En effet, la CVOS n'a pas montré de bénéfice à réaliser une PPR avant l'apparition d'une néovascularisation, car seulement 40 % des formes dites "ischémiques" évoluaient vers le glaucome néovasculaire dans cette étude [5]. Mais d'autres auteurs ont prouvé l'efficacité de la PPR dans la prévention de la rubéose irienne et du glaucome néovasculaire en cas de non-perfusion rétinienne étendue (> 50 % de la rétine) [6]. Certains auteurs préconisent de poser l'indication d'une PPR lorsqu'il existe un déficit du réflexe pupillaire afférent, signant une ischémie rétinienne à haut risque de néovascularisation.

● **Laser maculaire**

Le laser maculaire permet une régression de l'œdème maculaire des OVCR dans la majorité des cas, mais n'a pas d'action significative sur la récupération visuelle [2]. Par contre, un laser sélectif doit être réalisé en cas de présence de macro-anévrysmes capillaires qui peuvent se développer dans le cadre d'œdème maculaire chronique post-OVCR. Il faudra les rechercher par angiographie au vert d'indocyanine. On peut aussi les retrouver plus fréquemment dans les formes d'occlusions de branche veineuse rétinienne [6].

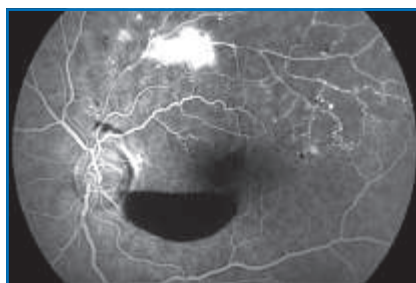


Fig. 3 : Néovascularisation pré-rétinienne dans le cas d'une OBVR avec hémorragie rétrohyaloïdienne.

2. Dans le cadre des occlusions de branche rétinienne (OBVR)

● **Laser par photocoagulation rétinienne périphérique**

Si une néovascularisation rétinienne apparaît au décours de l'évolution d'une OBVR, une photocoagulation du territoire occlus est indiquée. De même, si le territoire de l'occlusion est manifestement non perfusé, il sera indiqué de réaliser une photocoagulation de ce territoire pour éviter une néovascularisation ultérieure et un risque de saignement intravitréen, surtout en cas d'absence de décollement postérieur du vitré (**fig. 3**). La BVOS a montré que le traitement prophylactique réduisait l'incidence de la néovascularisation de 22 à 12 % [3].

● **Laser maculaire**

Le laser maculaire reste le traitement de référence dans les œdèmes maculaires d'OBVR depuis la BVOS, avec un gain d'acuité visuelle statistiquement démontré [4] (indication pour un œdème maculaire chronique après 3-6 mois d'évolution avec une AV inférieure ou égale à 5/10). Le laser sera réalisé en quinconce dans la zone de l'œdème. Actuellement, celui-ci est le plus souvent associé aux traitements par IVT d'anti-VEGF ou de corticoïdes, surtout si l'œdème maculaire est volumineux initialement. Le traitement par IVT sera réalisé en premier, puis secondairement, le traitement par laser devant un œdème maculaire persistant.

Traitements médicaux

Le traitement des facteurs de risque des occlusions veineuses rétiennes (OVR) est important pour l'évolution des OVR à court et à long terme (risque de bilatéralisation). Il faudra donc traiter une hypertension artérielle (HTA), influençant probablement l'intensité de l'œdème maculaire. La pression intraoculaire devra être traitée si elle est anormalement élevée. Il faudra rechercher un glaucome pouvant être associé à l'OVR dans 10 à 20 % des cas, et plus particulièrement lors d'une OVCR. Il faudra veiller au bon équilibre d'un diabète ou d'une hyperlipidémie. Il faudra rechercher des signes d'apnée du sommeil (SAS) et la traiter si elle est avérée [8]. La contraception estroprogestative devra être arrêtée. On note ainsi la nécessité de la réalisation d'un bilan étiologique des facteurs de risque des OVR cités ci-dessus, d'autant plus que, selon certains auteurs, il existerait une morbidité accrue pour les sujets ayant présenté une OVR [8, 9]. Un bilan étiologique plus poussé, notamment avec la recherche de thrombophilies héréditaires (surtout le facteur V Leiden), d'un syndrome des antiphospholipides ou d'une hyperhomocystéinémie ne sera réalisé qu'en deuxième intention, lorsque que le bilan initial sera négatif et si le sujet est jeune (moins de 60 ans) ou pour une forme bilatérale (**fig. 4**). En pratique courante, ce bilan étiologique exhaustif n'est donc que très rarement réalisé, les facteurs de risque majeurs (l'HTA, le glaucome) étant retrouvés dans la plupart des cas.

Aucun traitement médicamenteux hors hémomodulation, stéroïdes et anti-VEGF n'est connu pour être efficace à la phase aiguë des OVR. Les antiagrégants plaquettaires ont un intérêt uniquement dans la prévention des complications de l'artériosclérose. Les anticoagulants (héparine, héparine de bas poids moléculaire, antivitamine K) n'ont pas d'efficacité démontrée et peuvent aggraver la composante hémorragique [10]. Les

LE DOSSIER

Les occlusions veineuses rétinienne

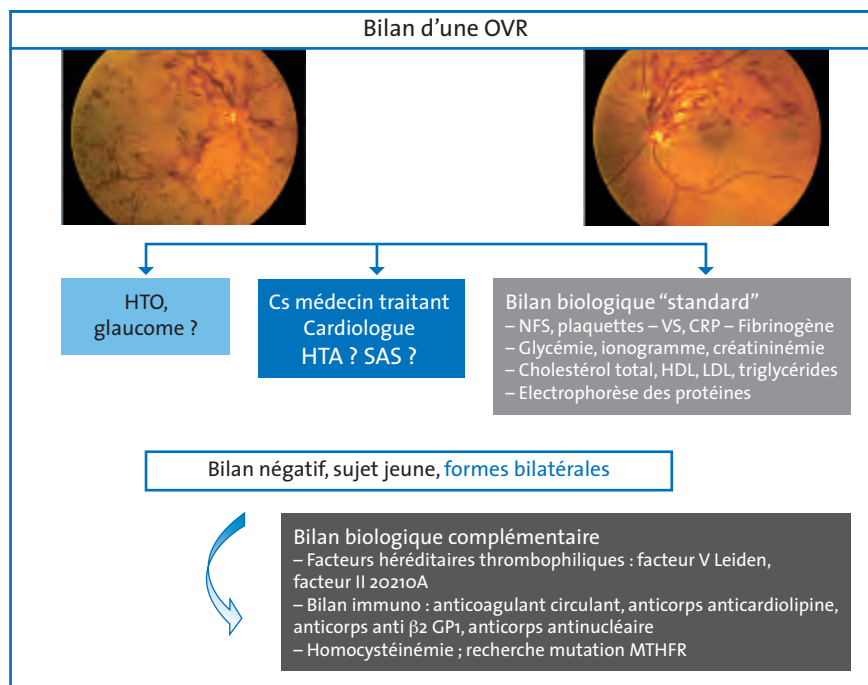


Fig. 4 : Bilan étiologique d'une OVR.

fibrinolytiques sont contre-indiqués en raison du risque de complications hémorragiques graves, même s'ils ont démontré une certaine efficacité à fortes doses dans les OVCR. Les correcteurs rhéologiques comme la troxérutine ou la pentoxifylline, diminuant l'agrégabilité érythrocytaire, ont fait preuve d'une certaine efficacité, mais avec des doses testées dépassant la posologie recommandée. Ils n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les OVR.

Hémodilution

Le traitement par hémodilution a pour but d'améliorer les conditions circulatoires rétinienne en diminuant la viscosité sanguine par soustraction de globules rouges. Les premières études sur la place de l'hémodilution dans le traitement des OVR ont été publiées dans les années 1980 avec actuellement 13 études randomisées donnant des résultats contradictoires [11]. La méthode d'hémodilution la plus moderne, l'érythro-

cytaphérèse, consiste à réaliser une soustraction élective de globules rouges avec la restitution immédiate du plasma du patient et d'un soluté de compensation plasmatique, en isovolémie, en une séance. Deux essais thérapeutiques multicentriques sur l'érythrocytaphérèse ont été réalisés en France récemment.

>>> Le premier essai (étude CHIC-2), mené par le Dr A. Glacet-Bernard, comportait un groupe de 31 patients présentant une OVCR et traités par érythrocytaphérèse et un groupe contrôle de 30, avec un suivi d'un an [12]. A un an, il y avait une différence de 4 lignes ETDRS (20 lettres) entre les deux groupes ($p = 0,007$) en faveur du groupe hémodilution. L'hémodilution était plus efficace de façon significative chez les sujets plus jeunes (≤ 65 ans) et pour des AV initiales comprises entre 20/250 et 20/50.

>>> Le deuxième essai (étude Troxhémo), mené par le Dr S. Arsène, portait sur 173 patients présentant une OVCR [13]. Le but était de comparer l'efficacité de

l'hémodilution, de la troxérutine versus placebo, sur un suivi d'un an, avec quatre groupes (hémodilution/troxérutine/hémodilution et placebo/troxérutine et placebo). Les résultats à un an montraient un effet bénéfique du temps (l'AV s'améliorait significativement en moyenne pour tous les patients), un effet négatif pour la troxérutine (perte moyenne finale d'AV en score ETDRS de -3,4) et pas d'effets pour l'hémodilution (gains moyen final d'AV en score ETDRS de 4 et de 6,1 dans chaque groupe avec hémodilution). Le meilleur gain moyen d'AV en score ETDRS de 9,2 à un an était observé pour le groupe placebo.

Les résultats de ces deux essais thérapeutiques étaient donc différents. Les critères d'inclusion n'étaient pas tout à fait identiques avec plus de diabétiques, plus d'hypertendus et un niveau d'AV plus bas à l'inclusion pour l'étude Troxhémo. Ces résultats nous incitent à ne plus prescrire de troxérutine dans les OVR, d'autant plus que ce médicament n'a pas l'AMM pour cette indication. Ils remettent aussi en doute l'efficacité du traitement par hémodilution dans les OVR. Une méta-analyse sur l'hémodilution est en cours au Royaume-Uni.

Bibliographie

1. COSCAS G, DHERMY P. Occlusions veineuses rétinienne. Masson ed. Paris; 1978.
2. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol*, 1997; 115: 486-491.
3. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol*, 1986; 104: 34-41.
4. Argon scatter photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 1984; 98: 271-282.
5. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology*, 1995; 102: 1434-1444.
6. BOURHIS A, GIRMENS JF, BONI S *et al*. Imaging of macroaneurysms occurring during retinal vein occlusion and diabetic retinopathy by indocya-

- nine green angiography and high resolution optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010; 248: 161-166.
7. HAYREH SS, KLUGMAN MR, PODHAJSKY P *et al.* Argon laser panretinal photocoagulation in ischemic central retinal vein occlusion. A 10-year prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1990; 228: 281-296.
 8. CUGATI S, WANG JJ, KNUDTSON MD *et al.* Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology*, 2007; 114: 520-524.
 9. HO JD, LIOU SW, LIN HC. Retinal vein occlusion and the risk of stroke development: a five-year follow-up study. *Am J Ophthalmol*, 2009; 147: 283-290.
 10. HAYREH SS, PODHAJSKY PA, ZIMMERMAN MB. Central and hemicentral retinal vein occlusion: role of antiplatelet aggregation agents and anticoagulants. *Ophthalmology*, 2011; 118: 1603-1611.
 11. GLACET-BERNARD A *et al.* Occlusions veineuses rétinienne. Bulletin des Sociétés d'Ophtalmologie de France. Rapport annuel. Novembre 2011.
 12. GLACET-BERNARD A, ATASSI M, FARDEAU C *et al.* Hemodilution therapy using automated erythrocytapheresis in central retinal vein occlusion: results of a multicenter randomized controlled study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011; 249: 505-512.
 13. ARSENE S, COCHARD-MARIANOWSKI C, BOISSONOT M *et al.* Résultats de l'essai thérapeutique multicentrique dans les occlusions veineuses rétinienne: Hémodilution versus troxérutine versus placebo. Communication orale à la SFO 2012.

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



7^{es} JIFRO

Journées Interactives de Formation
de Réalités Ophtalmologiques

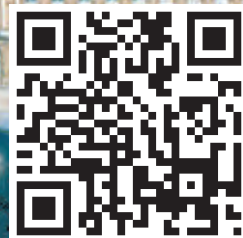
Retenez dès à présent les dates des 7^{es} JIFRO

Jeudi 30 janvier 2014

et

Vendredi 31 janvier 2014

Palais des Congrès – Versailles



LE DOSSIER

Les occlusions veineuses rétinienne

Œdème maculaire des OVR : savoir distinguer les causes possibles

RÉSUMÉ : Constaté un épaississement rétinien lors d'une occlusion veineuse rétinienne (OVR) est habituel ; à côté de l'œdème maculaire secondaire à une rupture de la barrière hémato-rétinienne (le plus fréquent, bénéficiant maintenant de traitements spécifiquement développés dans cette indication), d'autres mécanismes peuvent être en cause. Or, les reconnaître peut conduire à une attitude thérapeutique différente.

Avec la mise sur le marché de traitements spécifiquement indiqués pour les œdèmes maculaires compliquant les occlusions veineuses rétinienne (implant de dexaméthasone [1], puis ranibizumab [2-3]), une tendance pourrait être de traiter le plus rapidement possible tout épaississement rétinien par un de ces deux traitements en injections intravitréennes [4], plus ou moins répétées ensuite selon la durée d'action du produit choisi. Pourtant, tous les épaississements rétiens ne sont pas identiques, ni de même origine, et une analyse sémiologique fine permet d'en distinguer différents types, impliquant parfois des attitudes thérapeutiques différentes.

entraîner la formation de véritables anévrysmes capillaires [5-6]. Suspectés en présence d'exsudats (mais ces derniers peuvent manquer), et le plus souvent au sein d'un épaississement localisé, ils sont difficiles à identifier à l'examen du fond d'œil. Par ailleurs, l'importance des diffusions empêche le plus souvent leur localisation en angiographie à la fluorescéine. L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) permet de les mettre en évidence, sous la forme de lésions arrondies hyperfluorescentes apparaissant dès les temps précoces, avec une visibilité maximale aux alentours de la 10^e minute, lorsque la fluorescence du fond s'atténue tandis que persiste leur remplissage, sans diffusion (**fig. 1**). La mise à disposition d'un OCT spectral couplé à l'angiographie avec *eye-tracking* (Spectralis HRA-OCT) nous a permis de mieux décrire ces macro-anévrysmes (**fig. 2**) : ils apparaissent comme



→ **J.F. GIRMENS, M. PAQUES**
CHNO des Quinze-Vingts,
Inserm-DHOS CIC503
et Service d'Ophthalmologie (Pr Sahel),
PARIS.

Macro-anévrysmes

Principalement au cours de l'évolution des occlusions de branche veineuse rétinienne (mais possibles aussi en cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine), le plus souvent après plusieurs mois d'évolution, les remodelages microvasculaires peuvent

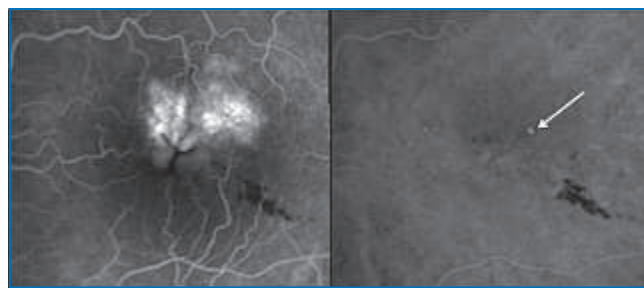


FIG. 1 : Angiographie à la fluorescéine et ICG simultanées (temps tardifs) : un macro-anévrysme, "noyé" dans les diffusions de fluorescéine, devient évident en ICG (flèche).

des lésions rondes siégeant dans les couches rétinienne intermédiaires (contrairement aux vaisseaux, superficiels), le plus souvent au sein d'un épaissement focal, avec une paroi hyper-réfléctive délimitant une lumière au contenu inhomogène, les distinguant d'un œdème intrarétinien [7].

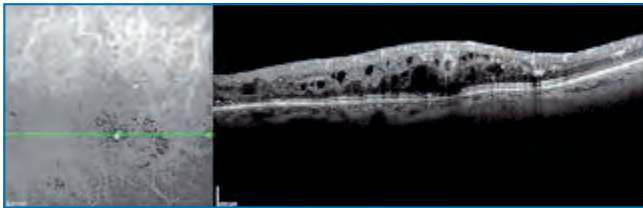


FIG. 2 : Angiographie ICG couplée à l'OCT : aspect d'un macro-anévrysme.

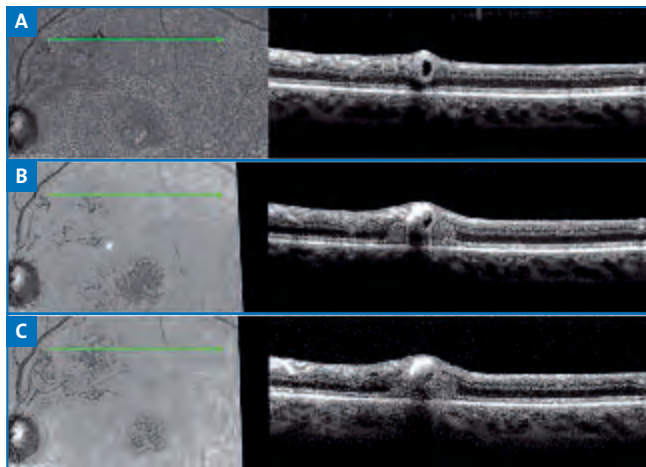


FIG. 3 : Coupe OCT passant par un macro-anévrysme veineux avant (A) puis en cours de photocoagulation ciblée. En raison d'un effet insuffisant (B), un complément de photocoagulation immédiat permet d'obtenir un aspect d'occlusion plus satisfaisant (C), tout en ayant utilisé la puissance minimale efficace.

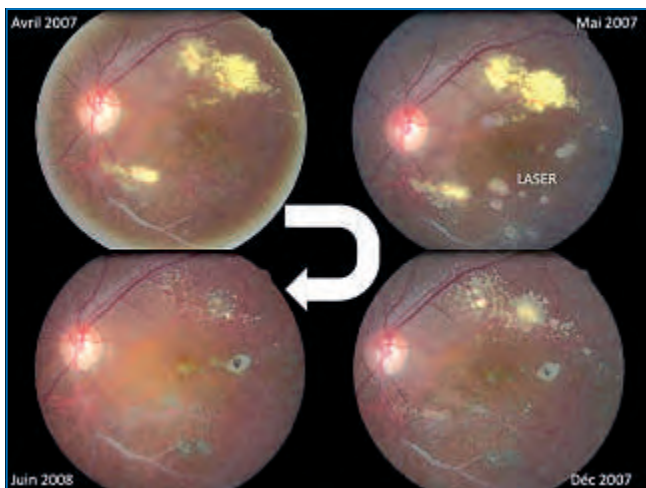


FIG. 4 : Evolution après photocoagulation ciblée de macro-anévrysmes.

Les macro-anévrysmes contribuant à la rupture focale de la barrière hématorétinienne et participant à l'entretien d'un œdème maculaire chronique, il est utile de les diagnostiquer, puisque leur photocoagulation ciblée peut participer à la résolution de l'œdème maculaire.

Pour réaliser ce traitement localisé, on utilisera une petite taille d'impact (50 à 100 μ), une durée d'exposition longue (qui sera raccourcie en cas de mauvaise fixation), en focalisant en avant du plan de l'épithélium pigmentaire ; la puissance est augmentée jusqu'à obtenir un changement de coloration (gris-noir) témoignant de leur occlusion. Grâce au recalage autorisé par les OCT avec *eye-tracking*, il est possible de vérifier immédiatement le succès du traitement, et d'éviter tout surdosage (fig. 3).

Après traitement, l'évolution se fait alors vers une diminution progressive de l'épaisseur rétinienne et des exsudats, en plusieurs mois (fig. 4).

Œdème ischémique et œdème papillaire

À côté du tableau "classique" d'occlusion veineuse rétinienne, caractérisé par la survenue d'un œdème maculaire secondaire à l'hyperperméabilité capillaire, une forme particulière d'OVR a été identifiée récemment [8-9], associant un tableau d'OVCR "minime" (veines peu dilatées et rares hémorragies disséminées) et ischémie maculaire aiguë, mais sans occlusion capillaire.

Ce type d'occlusion semble débiter par un spasme veineux aigu, entraînant une altération de la perfusion artérielle par "transmission" de l'obstruction aux artères par l'intermédiaire de capillaires normaux. Il n'y a pas de rupture de la barrière hématorétinienne maculaire.

Ces formes sont caractérisées, au début de leur évolution, par une opacification rétinienne autour des veines (blanc périveinulaire), associée à une baisse d'acuité visuelle, le plus souvent brutale et profonde, contrastant avec l'état du fond d'œil, plutôt rassurant. Ces zones opacifiées correspondent à des aires d'œdème ischémique (intracellulaire), pouvant passer inaperçues à l'examen du fond d'œil, mais bien visibles en lumière bleue (fig. 5). En OCT, ces plages opacifiées correspondent à des modifications de réflectivité au niveau des couches nucléaire interne et plexiforme interne (fig. 6).

Les OVR associées à une occlusion d'artère ciliorétinienne et les occlusions combinées artérioveineuses sont probablement

LE DOSSIER

Les occlusions veineuses rétinienne

à rapprocher de ces formes avec blanc périveinulaire, dans un continuum de gravité croissante (**fig. 7**).

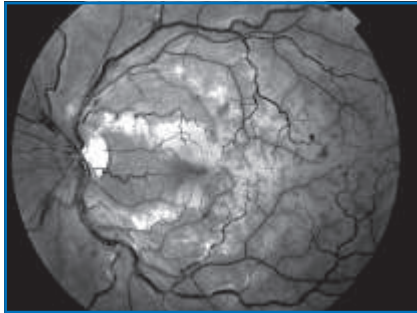


FIG. 5 : L'aspect de blanc périveinulaire est mieux visible sur un cliché en lumière bleue du fond d'œil.

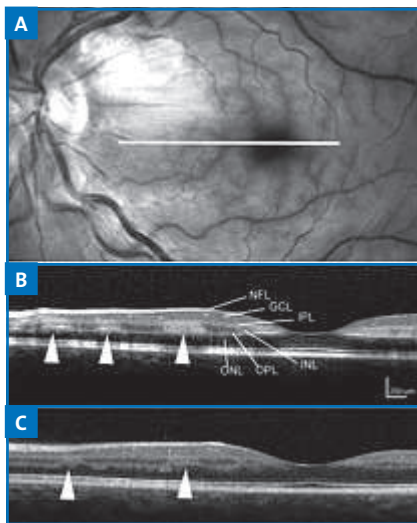


FIG. 6 : En cas d'OVCR avec blanc périveinulaire (A), l'OCT montre des plages hyperréfléctives au niveau des couches nucléaires interne et plexiforme interne (B). L'évolution se fait vers un amincissement de la couche nucléaire interne (C).

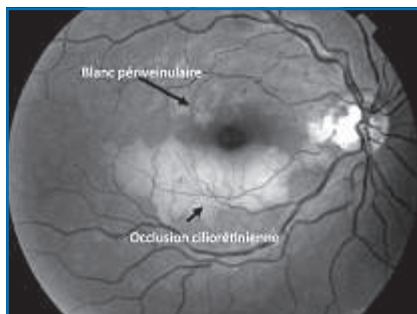


FIG. 7 : OVCR avec blanc périveinulaire et occlusion d'artère cilioretinienne.

Dans ces cas, l'épaississement rétinien éventuellement constaté sur une cartographie de l'épaisseur rétinienne ne correspond pas à un œdème maculaire par rupture de la barrière hématorétinienne, mais à un œdème ischémique intracellulaire, pour lequel les injections de corticoïde ou d'anti-VEGF ne sont pas indiquées.

L'évolution spontanée est en général favorable, vers une atrophie rétinienne des zones ischémiques en quelques semaines, le pronostic visuel dépendant de l'étendue de l'atteinte de la rétine interne. En général, la récupéra-

tion d'acuité visuelle est bonne, avec microscotomes séquellaires.

Dans certains cas, la résolution du spasme veineux peut entraîner un œdème papillaire, habituellement hémorragique, qui peut "diffuser" vers la macula. L'aspect est alors un épaississement maculaire asymétrique, prédominant en interpapillomaculaire (**fig. 8**). En angiographie, si existent des diffusions papillaires de fluorescéine, le colorant ne s'accumule pas au niveau de la macula en l'absence de rupture de la barrière hémato-rétinienne (**fig. 9**). Cet œdème peut n'être que transitoire, et en

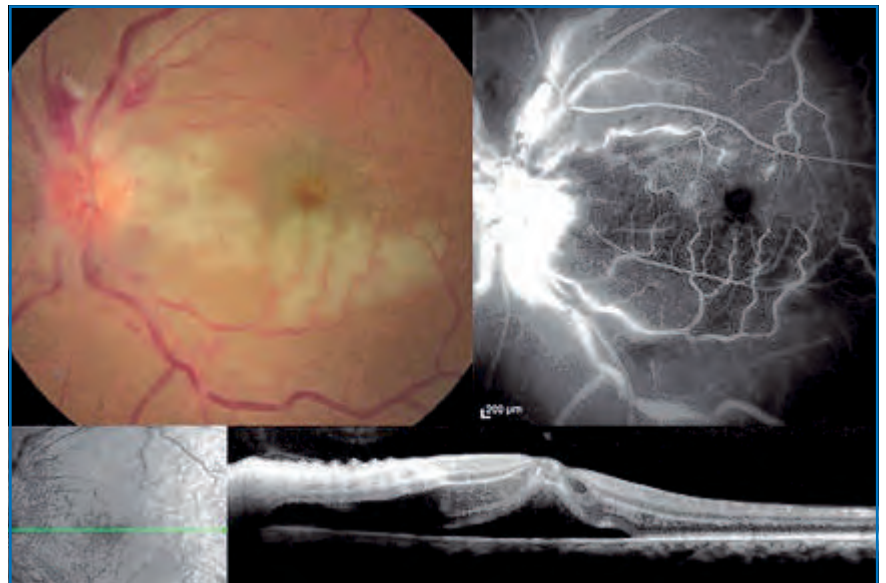


FIG. 8 : Œdème maculaire asymétrique (prédominant en nasal de la macula), par diffusion à partir d'un œdème papillaire, au cours d'une OVCR avec occlusion d'artère cilioretinienne.



FIG. 9 : OVCR avec diffusion papillaire de fluorescéine, sans diffusion maculaire.

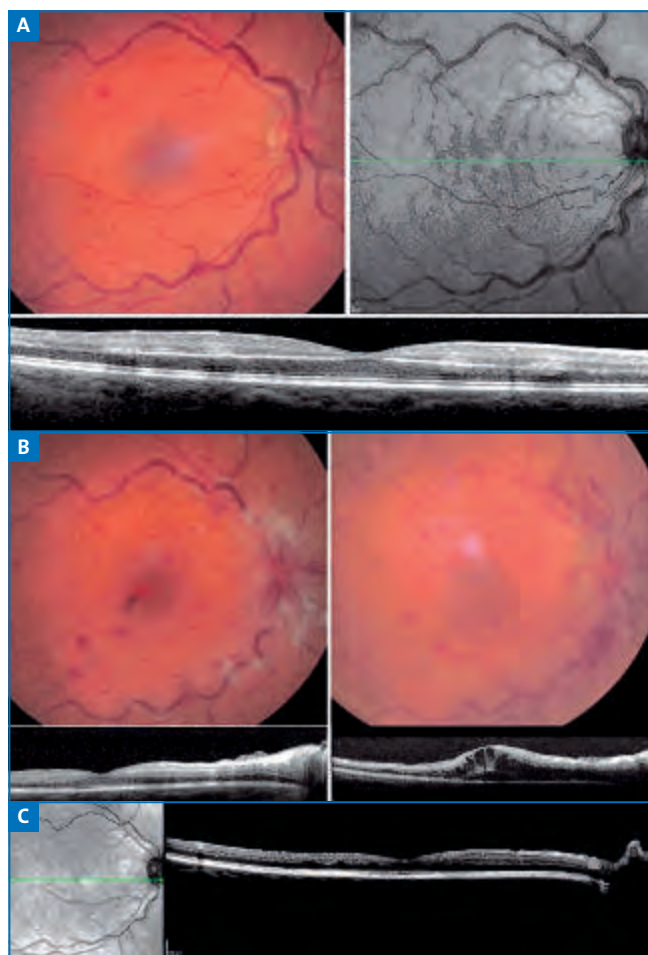


FIG. 10 : Evolution spontanée d'une OVCR avec blanc pérvineulaire. Tandis que l'acuité visuelle était initialement réduite au décompte des doigts (A), l'évolution s'est faite vers la constitution d'un œdème papillaire diffusant vers la macula au bout d'un mois (B), finalement spontanément résolutif avec récupération d'AV à 8/10 un mois plus tard (C).

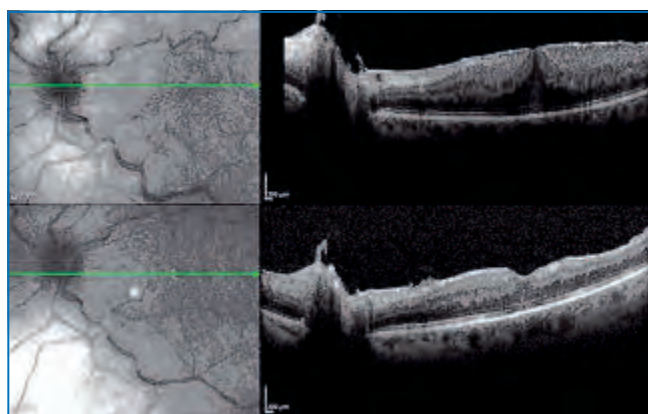


FIG. 11 : Membrane épirétinienne secondaire à une OVCR avant (A) et après pelage (B).

l'absence d'hyperperméabilité capillaire maculaire, le traitement par injections intravitréennes (agissant principalement par renforcement de la barrière hématorétinienne) peut donc être différé, puisque une guérison spontanée est toujours possible (**fig. 10**).

Ce n'est qu'en cas de persistance, et a fortiori lorsque apparaissent une étoile maculaire ou une exsudation rétrofovéolaire, laissant craindre des dommages des photorécepteurs, qu'un traitement par injections intravitréennes devient nécessaire, afin de diminuer l'œdème papillaire.

Membrane épirétinienne

L'occlusion veineuse rétinienne est une cause classique de membrane épirétinienne secondaire. En présence d'un œdème maculaire répondant insuffisamment aux injections intravitréennes, la constatation de l'existence d'une membrane épirétinienne maculaire doit faire envisager une intervention chirurgicale avec pelage (**fig. 11**), plutôt que la poursuite d'injections répétées.

Bibliographie

1. HALLER JA, BANDELLO F, BELFORT R JR *et al.*; OZURDEX GENEVA STUDY GROUP. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*, 2011; 118: 2453-2460.
2. BROWN DM, CAMPOCHIARO PA, BHISITKUL RB *et al.* Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*, 2011; 118: 1594-1602.
3. CAMPOCHIARO PA, BROWN DM, AWH CC *et al.* Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*, 2011; 118: 2041-2049. [Epub 2011 Jun 29].
4. YEH WS, HALLER JA, LANZETTA P *et al.* Effect of the duration of macular edema on clinical outcomes in retinal vein occlusion treated with dexamethasone intravitreal implant. *Ophthalmology*, 2012; 119: 1190-1198. [Epub 2012 Feb 22].
5. SCHULMAN J, JAMPOL LM, GOLDBERG MF. Large capillary aneurysms secondary to retinal venous obstruction. *Br J Ophthalmol*, 1981; 65: 36-41.
6. COUSINS SW, FLYNN HW JR, CLARKSON JG. Macroaneurysms associated with retinal branch vein occlusion. 21990; 109: 567-570.
7. BOURHIS A, GIRMENS JF, BONI S *et al.* Imaging of macroaneurysms occurring during retinal vein occlusion and diabetic retinopathy by indocyanine green angiography and high resolution Optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010; 248: 161-166. [Epub 2009 Aug 25].
8. BROWNING DJ. Patchy ischemic retinal whitening in acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2002; 109: 2154-2159.
9. PAQUES M, GAUDRIC A. Perivenular macular whitening during acute central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 2003; 121: 1488-1491.

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

LE DOSSIER

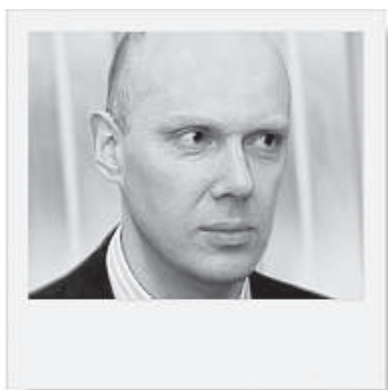
Les occlusions veineuses réiniennes

SCORE, GENEVA, CRUISE : les résultats des études

RÉSUMÉ : Au cours des occlusions veineuses réiniennes, l'évolution spontanée ou avec traitement de l'acuité visuelle reste difficile à prédire. L'œdème maculaire représente cependant la principale cause de baisse d'acuité visuelle et les anti-VEGF, comme les corticoïdes, ont un effet anti-œdémateux important.

Les études qui évaluent la réponse à ces médicaments, en particulier les études avec tirage au sort et groupe témoin – SCORE pour la triamcinolone, GENEVA pour l'implant intravitréen de dexaméthasone et CRUISE pour le ranibizumab –, sont difficiles à comparer entre elles parce qu'elles concernent des populations différentes et qu'elles sont de conception différente.

En pratique, l'acuité initiale, l'importance de l'œdème, la mobilité du patient et la notion de comorbidités telles qu'une cataracte ou un glaucome sont déterminantes pour le choix d'un traitement ou pour une abstention thérapeutique. La prise en charge correspondra à un risque raisonnable chez un patient donné, en fonction du résultat visuel attendu et avec une contrainte adaptée aux possibilités de ce patient.



→ T. DESMETTRE

Centre d'Imagerie et Laser,
Clinique Ambroise Paré,
LILLE.

Au cours des occlusions veineuses réiniennes, les causes de baisse d'acuité visuelle peuvent être multiples (œdème maculaire, hémorragies fovéolaires, ischémie maculaire, hypoperfusion chronique...) mais l'œdème maculaire représente la principale cause de baisse d'acuité visuelle. Les anti-VEGF, comme les corticoïdes, ont un effet anti-œdémateux important, ce qui permet d'attendre une amélioration fonctionnelle. Néanmoins, comme pour l'œdème maculaire du diabétique ou pour les phénomènes exsudatifs associés aux néovaisseaux choroïdiens de la DMLA, l'effet de ces traitements administrés en intravitréen est surtout suspensif et non curatif. On remarquera qu'aucune étude sur le sujet ne permet de déterminer si ces anti-œdémateux n'agissent que sur le symptôme ou s'ils apportent une amélioration sur l'évolution de la maladie (développement de collatérales, reperméabilisation de la veine occluse) [1]. En outre, il faut bien rappeler qu'en dehors des photocoagulations périphériques, aucun traitement ne prévient le glaucome néovasculaire.

Plusieurs études évaluent la réponse à ces anti-œdémateux, en particulier les études avec tirage au sort et groupe témoin : SCORE pour la triamcinolone, GENEVA pour l'implant de dexaméthasone et CRUISE pour le ranibizumab.

Il est difficile de comparer ces études qui concernent des populations différentes et des médicaments de cinétiques d'action différentes et avec des effets secondaires différents. Surtout, la conception de ces essais thérapeutiques diffère. Le critère de jugement principal est le plus souvent l'acuité visuelle, mais les critères d'inclusion ne sont pas tout à fait identiques. Le niveau initial de l'acuité visuelle, la durée de l'œdème avant traitement influent pourtant sur les résultats de ces études. Enfin, le moment de la mesure de l'acuité par rapport à l'administration du traitement est aussi variable d'une étude à l'autre, ce qui peut être en faveur ou en défaveur du médicament testé.

Pour un patient donné le choix du traitement dépendra des résultats des études

(efficacité, effets secondaires), du type de patient (mobilité, cataracte, glaucome) et de la disponibilité du médicament (AMM, remboursement...)

Nous reprenons ici quelques notions sur ces études pour tenter de mieux comprendre les différents résultats.

Occlusions de la veine centrale de la rétine

1. Triamcinolone

De nombreuses études rétrospectives ou prospectives ont été publiées. On peut en reprendre ici une avec tirage au sort réalisée dans les conditions d'un essai clinique, l'étude SCORE (*Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion*) qui évaluait l'intérêt d'injections intravitréennes (IVT) de triamcinolone purifiée (Trivaris, Allergan) [2]. Deux dosages étaient évalués, 1 mg et 4 mg chez 183 yeux contre un groupe observé comportant 88 yeux. La durée de l'œdème était de moins de 3 mois pour 39 % des yeux. L'acuité visuelle initiale en score ETDRS était de 51 (0,2) et l'acuité était d'au moins 0,5 pour 37 %

des yeux. Les patients bénéficiaient d'une injection tous les 4 mois.

Les résultats sur l'acuité visuelle sont synthétisés dans le **tableau I**.

Les complications étaient représentées par des hypertonies oculaires (35 % des cas pour le groupe à 4 mg, 20 % des cas pour le groupe 1 mg et 8 % des cas observés) et une augmentation de l'opacité cristallinienne (33 % des cas pour le groupe 4 mg, 26 % des cas pour le groupe 1 mg et 18 % des cas pour les patients témoins).

Une étude de sous-groupes récente de l'étude SCORE montre que le jeune âge et une durée plus courte de l'œdème maculaire lors de l'inclusion étaient prédictifs d'une meilleure amélioration de l'acuité visuelle et d'une diminution de l'œdème mesuré en OCT [3].

2. Dexaméthasone

L'Ozurdex est un implant d'un polymère biodégradable contenant 0,7 mg de dexaméthasone injectable en intravitréen par une procédure simple utilisant une aiguille de 22 gauge (**fig. 1**).



FIG. 1: Injection intravitréenne d'Ozurdex.

Le principe consiste à libérer progressivement la dexaméthasone à partir du polymère pendant plusieurs mois [4].

L'étude GENEVA (*Global Evaluation of implanTable dExamethasone in retinal Vein occlusion with macular edema*) a validé l'intérêt de l'Ozurdex pour les occlusions veineuses rétinienne [4]. L'étude évaluait l'efficacité de deux dosages de dexaméthasone (0,35 mg et 0,7 mg) contre placebo. La durée moyenne de l'œdème lors de l'inclusion des patients dans l'étude était de 5,2 mois. L'acuité visuelle initiale en score ETDRS était de 54 (0,2). Les patients recevaient une injection puis une seconde à 6 mois. A 6 mois, les patients du groupe placebo recevaient également une injection de dexaméthasone.

Les résultats sont synthétisés dans le **tableau II**.

Comme le montre la **figure 2**, la durée de l'efficacité de l'implant a probablement été surestimée par les concepteurs de l'étude : la proportion des patients répondants (ayant un gain d'acuité visuelle de plus de 15 lettres) est maximale à 60 jours, maintenue à J 90, mais diminue ensuite. La moitié des patients ont retardé leur visite des 180 jours et avaient donc probablement des taux de dexaméthasone sous le seuil thérapeutique lors de cette dernière visite. Quand ces patients sont exclus, la différence entre les patients traités et les patients témoins est significative.

Les effets secondaires ont été représentés par des augmentations de la pression intraoculaire, maximales à 60 jours après

Evolution du score d'acuité visuelle à M12	Observation	Injections intravitréennes	
	n = 73	1 mg ; n = 83	4 mg ; n = 82
% de patients avec gain ≥ 15 lettres	6,8	26,5	25,6
% de patients avec perte ≥ 15 lettres	43,8	25,3	25,6
Gain moyen d'acuité visuelle	-12,1	-1,2	-1,2

TABEAU I : Résultats de l'étude SCORE concernant les occlusions de la veine centrale. On note qu'à 1 an 26 % des patients traités gagnent plus de 15 lettres ETDRS contre 7 % dans le groupe observé.

Evolution du score d'acuité visuelle à M12	Observation	Ozurdex	
	n = 159	0,35 mg ; n = 154	0,7 mg ; n = 136
% de patients avec gain ≥ 15 lettres	12	17	18
% de patients avec perte ≥ 15 lettres	11	4	6
Gain moyen d'acuité visuelle	-2	2	0

TABEAU II : Résultats sur l'acuité visuelle de l'étude GENEVA à 1 an.

LE DOSSIER

Les occlusions veineuses rétinienne

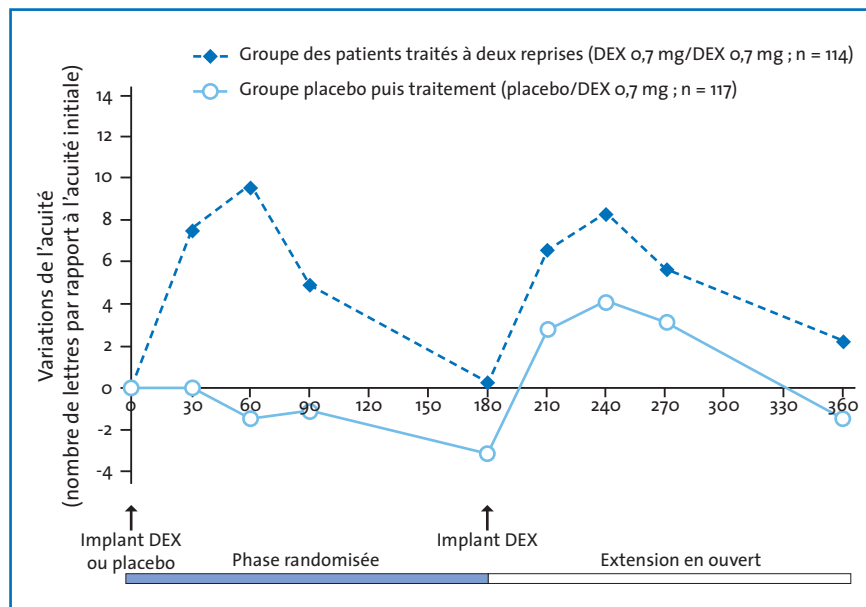


FIG. 2 : Courbes d'acuité visuelle des patients de l'étude GENEVA (sous-groupe des occlusions de la veine centrale de la rétine).

l'injection. Dans la plupart des cas, l'hypertonie était résolue spontanément ou sous monothérapie antihypertensive lors de l'examen à 6 mois. Dans le groupe recevant deux implants de 0,7 mg de dexaméthasone (n = 341), une augmentation de la pression intraoculaire de plus de 10 mmHg par rapport à la pression initiale a été observée dans 12,6 % des cas après le premier implant et dans 15,4 % des cas après le second implant [5].

Chez les yeux phaqes, à 1 mois, l'apparition d'une cataracte a pu être observée dans certains cas : 29,8 % dans le groupe DEX 0,7 mg/DEX 0,7 mg ; 19,8 % dans le groupe DEX 0,35 mg/DEX 0,7 mg ; 10,5 % dans le groupe témoin/DEX 0,7 mg. L'apparition d'une cataracte a été aussi observée chez 5,7 % des patients du groupe non traité.

3. Ranibizumab

Parmi les anti-VEGF utilisés pour le traitement de l'œdème des occlusions veineuses, seul le ranibizumab a fait l'objet d'une étude avec tirage au sort et groupe témoin disponible actuellement. Il s'agit de l'étude CRUISE (*Central Retinal Vein*

Occlusion Study: Evaluation of Efficacy and Safety) concernant les occlusions de la veine centrale de la rétine, et de l'étude BRAVO (*BRANCH Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Efficacy and Safety*) pour les occlusions de branche [6].

L'étude CRUISE a inclus 392 yeux recevant soit le Lucentis 0,3 mg ou 0,5 mg, soit un placebo. La durée moyenne de l'œdème lors de l'inclusion était de 3,3 mois. L'acuité visuelle initiale était en score ETDRS de 48 (0,2). L'acuité visuelle était au moins égale à 0,5 pour 7 % des yeux. Les patients recevaient une injection mensuelle dans le groupe traité. Après 6 mois, les patients du groupe placebo étaient aussi traités par le ranibizumab.

Les résultats sur l'acuité visuelle sont regroupés dans le **tableau III**. La **figure 3** montre les courbes d'acuité

Evolution du score d'acuité visuelle à M12	Observation	Ranibizumab	
	n = 130	0,3 mg ; n = 132	0,5 mg ; n = 130
% de patients avec gain ≥ 15 lettres	17	46	48
% de patients avec perte ≥ 15 lettres	15	4	2
Gain moyen d'acuité visuelle	+0,8	+12,7	+14,9

TABLEAU III : Résultats sur l'acuité visuelle de l'étude CRUISE à 6 mois.

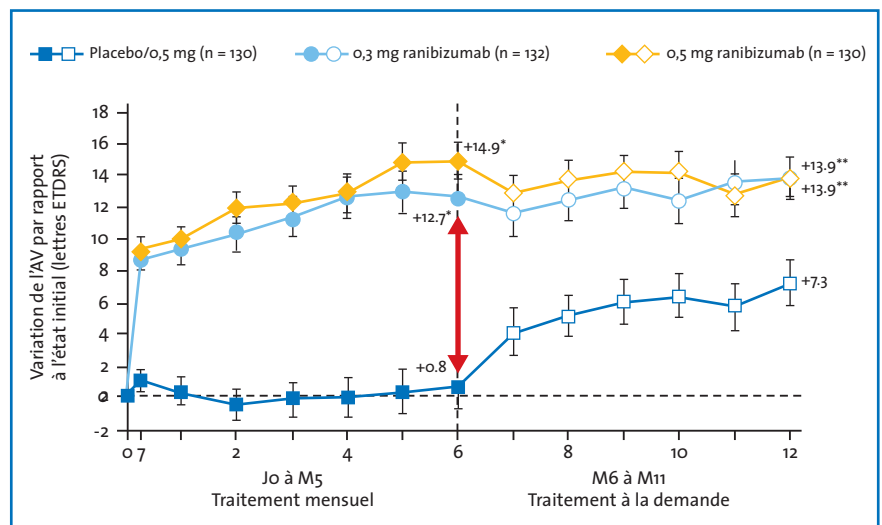


FIG. 3 : Courbes d'acuité visuelle de l'étude CRUISE.

visuelle. On remarquera qu'une partie de la différence des résultats au "end point" entre les études provient de la date de recueil de l'AV par rapport à la dernière injection. Cette date était flexible pour la triamcinolone (SCORE), probablement surestimée pour la dexaméthasone (GENEVA) et rigoureuse dans la fenêtre d'efficacité du produit pour le ranibizumab (CRUISE), le traitement n'étant que suspensif.

Occlusions de branches

Les occlusions de branche veineuse ont classiquement un pronostic plus favorable que les occlusions de la veine centrale de la rétine. On considère que 50 à 60 % des yeux ont une acuité visuelle finale d'au moins 5/10 sans traitement [7]. L'acuité visuelle initiale semble un élément important du pronostic visuel final.

La photocoagulation au laser en grille était jusqu'ici le traitement de référence de l'œdème maculaire de ces occlusions [8]. Pour cette raison les études évaluant les anti-œdémateux en intravitréens comportent un groupe "laser".

1. Triamcinolone

L'étude SCORE évaluant l'intérêt de la triamcinolone dans les occlusions de branche de la veine centrale de la rétine comportait 411 yeux [9]. Les groupes triamcinolone (1 mg et 4 mg) comportaient 274 yeux et le groupe laser 137 yeux. La durée de l'œdème à l'inclusion était inférieure à 3 mois pour 37 % des yeux. L'acuité visuelle initiale en score ETDRS était de 51 (0,2). Pour 37 % des yeux, l'acuité était d'au moins 5/10^e initialement. Les patients étaient traités tous les 4 mois. La **figure 4** montre à 1 an l'absence de différence significative entre les groupes. En revanche, à 3 ans, on note un avantage pour le groupe traité par laser.

Sur la courbe du groupe triamcinolone 4 mg, la remontée à partir du 20^e mois de

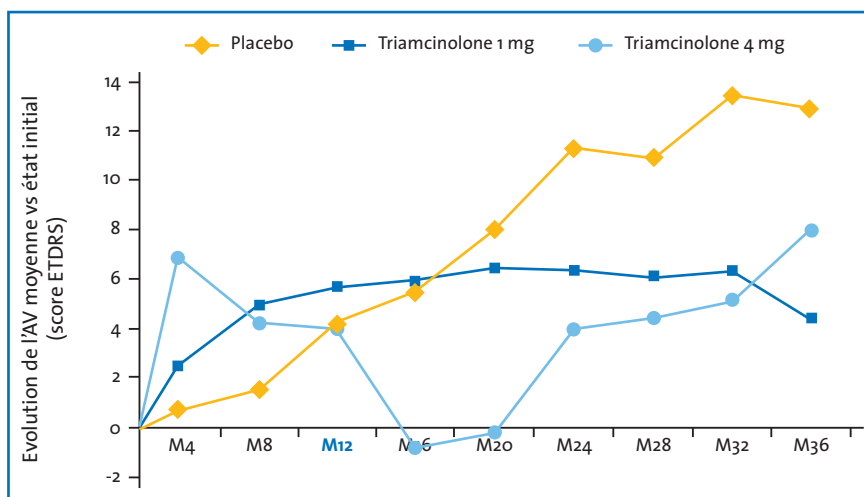


FIG. 4: Evolution de l'acuité visuelle dans l'étude SCORE.

suivi correspond à l'effet de la chirurgie de la cataracte chez certains patients, améliorant l'acuité visuelle moyenne du groupe. Chez le pseudophaque, les trois traitements restent relativement comparables. On remarquera que, dans cette étude, sur les 137 yeux répartis par le tirage au sort dans le groupe laser, 16 % n'ont pas eu de photocoagulation avant un an en raison de l'importance des hémorragies.

2. Dexaméthasone

L'analyse de l'étude GENEVA comportait un sous-groupe évaluant l'intérêt de la dexaméthasone sur les occlusions de branches veineuses. La **figure 5** montre l'évolution à 1 an de l'acuité visuelle dans les groupes traités par dexaméthasone et dans le groupe témoin avec une différence significative en faveur de la dexaméthasone.

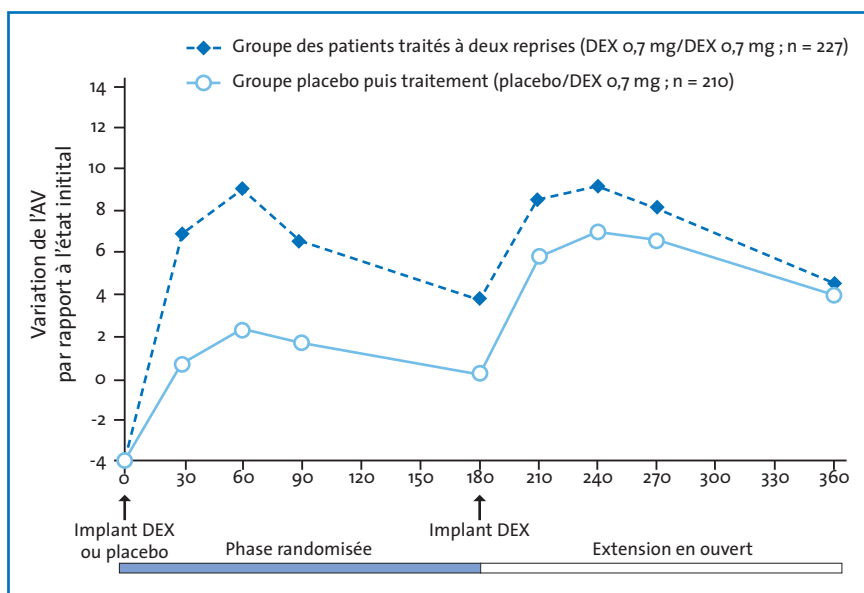


FIG. 5: Evolution de l'acuité visuelle dans le sous-groupe des occlusions de branche veineuse de l'étude GENEVA.

LE DOSSIER

Les occlusions veineuses rétinienne

On remarque, au cours des 6 premiers mois, l'évolution du groupe témoin, meilleure que celle de l'ensemble des occlusions (branche et tronc) de la *figure 2*.

3. Ranibizumab

Dans l'étude BRAVO, 132 patients étaient assignés par tirage au sort au groupe témoin, 134 au groupe Lucentis 0,3 mg et 131 patients au groupe ranibizumab 0,5 mg. A 6 mois, les résultats montrent une évolution significativement favorable par rapport au placebo [6].

Après la période des 6 premiers mois, tous les patients ont reçu le ranibizumab. Pour certains auteurs, l'absence d'un groupe placebo pour cette période signifie que les effets à long terme du ranibizumab ne peuvent pas être distingués de l'amélioration spontanée, alors que les occlusions de branche veineuse ont justement un pronostic qui peut être spontanément favorable [10].

Conclusion

On retiendra que si les médicaments évalués ici apportent un réel bénéfice visuel, celui-ci reste généralement modéré avec des pourcentages de répondeurs

de l'ordre de 30 à 35 %. A court terme, les stéroïdes sont associés à une certaine proportion d'élévation de la pression intraoculaire et à une majoration de la cataracte. Les anti-VEGF, quant à eux, nécessitent une contrainte plus importante avec des injections fréquentes.

En fonction de ces résultats, on prescrira un traitement efficace sur l'œdème, associé à un risque raisonnable chez un patient donné, en fonction du résultat visuel attendu et avec une contrainte adaptée aux possibilités.

L'auteur remercie le Pr Alain Gaudric pour ses conseils lors de la rédaction de cet article.

Bibliographie

1. WEINBERG DV, WAHLE AE, Ip MS *et al*. Score Study Report 12: Development of Venous Collaterals in the Score Study. *Retina*, 2012; 2012 : 11.
2. Ip MS, SCOTT IU, VANVELDHUISEN PC *et al*. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the standard care vs corticosteroid for retinal vein occlusion (SCORE) Study Report 5. *Arch Ophthalmol*, 2009; 127 : 1101-1114.
3. SCOTT IU, VANVELDHUISEN PC, ODEN NL *et al*. Baseline predictors of visual acuity and retinal thickness outcomes in patients with retinal vein occlusion: Standard Care versus Corticosteroid for RETinal Vein Occlusion Study report 10. *Ophthalmology*, 118 : 345-352.
4. HALLER JA, BANDELLO F, BELFORT R *et al*. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2010; 117 : 1134-1146.
5. HALLER JA, BANDELLO F, BELFORT R *et al*. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*, 2011; 118 : 2453-2460.
6. VARMA R, BRESSLER NM, SUNER I *et al*. Improved Vision-Related Function after Ranibizumab for Macular Edema after Retinal Vein Occlusion: Results from the BRAVO and CRUISE Trials. *Ophthalmology*, 2012; 119 : 2108-2118.
7. REHAK J, REHAK M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res*, 2008; 33 : 111-131.
8. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol*, 1984; 98 : 271-282.
9. SCOTT IU, Ip MS, VANVELDHUISEN PC *et al*. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol*, 2009; 127 : 1115-1128.
10. Ranibizumab and retinal vein occlusion. Too many outstanding questions. *Prescribe Int*, 2012; 21 : 207.

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

LE DOSSIER

Les occlusions veineuses rétiniennes

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

OCT et OVR

- ➞ L'œdème maculaire est la complication la plus fréquente des occlusions veineuses rétiniennes.
- ➞ L'OCT offre une imagerie en coupes permettant d'apprécier les modifications intrarétiniennes et d'analyser quantitativement et qualitativement la région maculaire.
- ➞ Les coupes d'OCT *spectral domain* offrent une coupe maculaire quasi histologique.
- ➞ La ligne de jonction artère interne/artère externe des photorécepteurs maculaires traduirait l'intégrité des photorécepteurs directement liés au pronostic visuel.
- ➞ L'acuité visuelle initiale semblerait être le facteur pronostique le plus fiable.
- ➞ L'atteinte rétinienne interne (couche nucléaire et plexiforme) à l'OCT est corrélée à une maculopathie ischémique à l'angiographie à la fluorescéine.
- ➞ L'interprétation de la cartographie des épaisseurs maculaires à l'OCT doit tenir compte des erreurs possibles de segmentation faussant les mesures.

Laser, hémodilution, traitements médicaux : le point en 2012

- ➞ La néovascularisation dans les OVR doit être diagnostiquée à temps et traitée par la photocoagulation rétinienne.
- ➞ Le laser maculaire reste indiqué dans le traitement de l'œdème maculaire des OBVR en association avec les injections intravitréennes.
- ➞ Aucun traitement médicamenteux hors stéroïdes et anti-VEGF n'est connu pour être efficace à la phase aiguë des OVR.
- ➞ Le traitement par hémodilution reste controversé, notamment depuis les résultats récents des deux essais thérapeutiques français dans les OVCR.

Œdème maculaire des OVR : savoir distinguer les causes possibles

- ➞ Au cours des OVR, tous les œdèmes maculaires ne sont pas liés à une rupture de la barrière hématorétinienne.
- ➞ En présence d'une OBVR ancienne, penser à rechercher, si besoin à l'aide d'une angiographie en ICG, la présence de macro-anévrysmes capillaires, accessibles à un traitement par photocoagulation ciblée.
- ➞ Certaines OVR s'accompagnent d'un œdème maculaire ischémique, intracellulaire : OVR avec blanc périveinulaire (mieux visible sur un cliché en lumière bleue), OVR associée à une occlusion d'artère ciliorétinienne, occlusion combinée artérioveineuse.
- ➞ Le pronostic des OVR avec blanc périveinulaire est souvent spontanément favorable.
- ➞ La présence d'un œdème maculaire asymétrique (prédominant en nasal) correspond le plus souvent à une diffusion à partir d'un œdème papillaire. Un traitement ne sera proposé qu'en cas de persistance de l'œdème et/ou en cas de présence d'exsudation foveolaire (étoile maculaire).
- ➞ Une membrane épirétinienne secondaire peut nécessiter une intervention chirurgicale, plutôt que la poursuite d'injections intravitréennes.

LE DOSSIER

Les occlusions veineuses rétinienne

EN PRATIQUE, **ON RETIENDRA**

SCORE, GENEVA, CRUISE : les résultats des études

- ☞ Les corticoïdes comme les anti-VEGF ne traitent que le symptôme œdème maculaire.
- ☞ Les anti-œdémateux apportent un certain bénéfice visuel pour les OVR.
- ☞ Le traitement précoce entraîne une meilleure réponse, du moins à court terme.
- ☞ Le bénéfice visuel du traitement est meilleur dans les OBVR que dans les OVCR.
- ☞ A court terme, les stéroïdes provoquent un pourcentage connu d'élévation de la PIO et de cataracte.
- ☞ Les anti-VEGF nécessitent des injections fréquentes.
- ☞ Aucun traitement ne prévient le GNV.

☞ Fiche téléchargeable sur **www.performances-medicales.com**,
Rubrique : Réalités Ophtalmologiques/Les articles/Le dossier

réalités

[Bulletin d'abonnement]

Je m'abonne à
réalités Ophtalmologiques

- Médecin** ☐ 1 an : 60 €
 ☐ 2 ans : 95 €
- Etudiant/Interne** ☐ 1 an : 50 €
 (joindre un justificatif) ☐ 2 ans : 70 €
- Etranger** ☐ 1 an : 80 €
 (DOM-TOM compris) ☐ 2 ans : 120 €

Bulletin à retourner à :
PERFORMANCES MÉDICALES
 91, AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE
 75011 PARIS

4
crédits
FMC/an

*Déductible des
 frais professionnels*

Nom

Prénom

Adresse

Ville

Code Postal

E.mail

Règlement ☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire (SAUF American Express)

carte n°

cryptogramme date d'expiration

Signature

Geltim_{LP}

timolol 1mg/g - Gel ophtalmique en unidose

Diminution de la pression intra-oculaire élevée dans les conditions suivantes : Hypertonie intra-oculaire, glaucome chronique à angle ouvert

✓ **24 HEURES D'EFFICACITÉ DÉMONTRÉE**

✓ **1 GOUTTE PAR JOUR**

✓ **SANS
CONSERVATEUR**



✓ **EXPOSITION
SYSTÉMIQUE
NÉGLIGEABLE :**

DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES
GÉNÉRALEMENT EN DESSOUS DU SEUIL
DE QUANTIFICATION (0,146ng/ml)

✓ **PRIX :**



8,78 € - REMB. S.S : 65%



Agiter vigoureusement la dose tête en bas
avant de mettre une goutte

GELTIM LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose

Composition : Timolol 1 mg sous forme de maléate de timolol pour 1 g de gel. Excipients. **Indications :** Diminution de la pression intra-oculaire élevée dans les conditions suivantes : hypertonie intra-oculaire. Glaucome chronique à angle ouvert. **Posologie :** **Adultes :** La posologie recommandée est de 1 goutte de GELTIM LP 1 mg/g dans l'œil (ou les yeux) malade(s), une fois par jour, le matin. **Personnes âgées :** Le timolol en préparation ophtalmique est largement utilisé chez le patient âgé. La posologie mentionnée ci-dessus est le reflet des données cliniques issues de cette expérience. **Enfants et adolescents :** Il n'y a pas de données expérimentales chez l'enfant et l'adolescent. L'utilisation de ce gel ophtalmique n'est donc pas recommandée chez ces patients. L'ophtalmologiste pourra, s'il le juge nécessaire, associer GELTIM LP 1 mg/g à un ou plusieurs autres traitements antiglaucomeux (par voie locale et/ou générale). Cependant, l'association de deux collyres bêta-bloquants est déconseillée (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Les autres collyres doivent être administrés au moins 15 minutes avant GELTIM LP 1 mg/g. Le gel ophtalmique doit être administré en dernier. Toutefois, la normalisation de la tension oculaire par GELTIM LP 1 mg/g requiert parfois plusieurs semaines, aussi l'évaluation du traitement doit-elle inclure une mesure de la tension intra-oculaire après une période de traitement d'environ 4 semaines. **Contre-indications :** Il convient de garder à l'esprit les contre-indications des bêta-bloquants administrés par voie générale, bien que les effets systémiques des bêta-bloquants ne soient observés que de façon exceptionnelle après instillation oculaire : hypersensibilité au timolol maléate, à d'autres bêta-bloquants ou à l'un des excipients, asthme, bronchopneumopathies chroniques obstructives, antécédents d'asthme, hyper-réactivité bronchique et rhinite allergique sévère, insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement, choc cardiogénique, blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés, angor de Prinzmetal, maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire), bradycardie (< 45-50 contractions par minute), maladie de Raynaud et troubles circulatoires périphériques, phéochromocytome non traité, hypotension, dystrophie cornéenne, association à la floctafénine, association au sultopride. **Effets indésirables :** Des effets indésirables observés avec les bêta-bloquants par voie orale peuvent survenir : troubles du système immunitaire, troubles du métabolisme et de la nutrition, troubles du système nerveux et psychiatriques, troubles oculaires, troubles cardiovasculaires, troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux, troubles gastro-intestinaux, troubles cutanés et des tissus sous-cutanés, troubles généraux et anomalies au site d'administration, biologie (Pour plus de détails, se reporter au RCP disponible sur le site <http://www.afssaps.fr>). **Conservation :** 30 mois. Après ouverture, utiliser le récipient unidose immédiatement et le jeter après utilisation. **Numéro(s) d'autorisation :** 370 682-9 : 0.4 g en récipient unidose (PB) ; boîte de 30. Prix : 8.78€ Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect. Liste I. **Pour de plus amples informations, se reporter au RCP disponible sur le site <http://www.afssaps.fr>.** **Exploitant :** LABORATOIRES THEA - 12, rue Louis Blériot - 63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2. Tél : 04.73.98.14.36. **Date de mise à jour :** 26.03.2012.

LABORATOIRES
Théa
Moteur d'innovation

INTERVIEW Cataracte



→ UNE INTERVIEW DU Dr M. WEISER
cabinet d'Ophthalmologie, PARIS.

OZil® IP et efficacité torsionnelle

>>> Quelle justification des ultrasons torsionnels ?

M. WEISER : La phacoémulsification moderne, qui procède bien plus de l'aspiration que de l'émulsification du matériel nucléaire, repose sur les améliorations suivantes, qui toutes concourent de concert à la réduction du traumatisme chirurgical induit :

- réduction de la taille de l'incision (1,8 à 2,2 mm) ;
- obtention du meilleur équilibre fluide, permettant de garantir la stabilité de la chambre antérieure en toutes circonstances ;
- optimisation et réduction de l'énergie délivrée ;
- limitation de l'effet thermique en regard de l'incision.

L'énergie torsionnelle, qui constitue un prolongement technologique récent, apporte une réponse élégante à ces améliorations. Fonctionnant à une fréquence de 32 kHz inférieure à celle des ultrasons longitudinaux classiques, elle peut être délivrée isolément ou en combinaison avec les ultrasons longitudinaux. Ces derniers délivrent leur énergie dans le seul mouvement centrifuge de la pointe, entraînant un effet de marteau-piqueur répulsif sur le noyau et justifient pleinement le recours aux modes *pulse* et/ou *rafale*.

Dans l'énergie torsionnelle, les oscillations situées à l'extrémité de la pointe ($5,5^\circ \text{ degrés} \pm 2,75^\circ$) sont 2 à 4 fois plus

fortes que celles situées au niveau du manche, donc de l'incision. En découlent une réduction sensible du phénomène de répulsion nucléaire, une diminution des turbulences et des courants de convection dans la chambre antérieure, ainsi qu'une quasi-disparition du collapsus après chaque cycle d'occlusion, ce qui accroît la protection endothéliale, optimise l'énergie délivrée, et permet l'utilisation du mode continu de délivrance de l'énergie sans risque de surchauffe, le tout avec une très grande douceur de fonctionnement.

>>> En quoi IP est-il intelligent ?

M. WEISER : L'absence de phénomène de répulsion est à l'origine d'un effet secondaire indésirable rare, le *clogging* ou "bouchage", en cas d'utilisation de pointe évasée (Flared® ou Tapered®). Il s'agit de l'obstruction de matériel nucléaire dense par effet d'entonnoir.

L'OZil® IP (*Intelligence Phaco*) est une réponse à ce problème. Des capteurs qui permettent d'anticiper l'occlusion vont générer automatiquement un ou plusieurs pulses d'ultrasons longitudinaux répulsifs qui vont de fait prévenir tout phénomène d'obstruction du matériel nucléaire.

De nouvelles pointes, à la fois non évasées et compatibles avec une chirurgie par micro-incision, ont été récemment introduites et permettent d'utiliser

exclusivement l'énergie torsionnelle sans risque de perte de l'aspiration.

Ainsi, la technologie OZil® apparaît comme un système de délivrance d'énergie performant, offrant au chirurgien la douceur recherchée pour une chirurgie avancée de la cataracte. Le recours à l'option IP dépend essentiellement du type de pointe utilisée.

L'auteur a déclaré être consultant pour les laboratoires Alcon.

Le dessin

→ UNE INTERVIEW DU Pr B. COCHENER
Service d'Ophtalmologie, CHU, BREST.



>>> Le matériau est-il plus important que le dessin pour prévenir l'opacification de la capsule postérieure (OCP)?

B. COCHENER : L'OCP demeure la principale complication postopératoire de la chirurgie moderne de la cataracte, même si ses conséquences sont différées. Il existe de nombreux facteurs favorisant sa survenue. Dans sa méta-analyse, outre les facteurs liés au patient, O. Findl [1] met en avant des facteurs liés à la technique opératoire et à l'implant.

Les caractéristiques de l'implant constituent actuellement les principaux moyens de lutte contre l'OCP. Il s'agit essentiellement du dessin et du matériau avec un avantage démontré à l'acrylique hydrophobe. Si les bords postérieurs présentant une arête aiguë ont amplement démontré leur efficacité, on ne peut pas dissocier le rôle du matériau de celui du dessin [2].

>>> Quels paramètres améliorent la stabilité postopératoire de l'implant?

B. COCHENER : Concernant la technique opératoire, les caractéristiques du capsulorhexis, rond, centré et de diamètre inférieur à celui de l'optique, entrent en ligne de compte. Le laser femtoseconde pourra contribuer à la précision et à la reproductibilité de ces paramètres.

Le dessin est fondamental, aussi bien celui de l'optique que celui des haptiques. Les bords carrés postérieurs sur

360° constituent un facteur de stabilisation car ils favorisent un moulage de la face postérieure de la lentille intraoculaire (LIO) sur la capsule postérieure. Les haptiques se conforment à l'équateur et permettent une angulation postérieure qui contribue à limiter l'OCP et à stabiliser l'optique. Cependant, une angulation excessive va à l'encontre d'une bonne prédiction de l'*Effective Lens Position*, et donc de la précision réfractive postopératoire. De ce point de vue, les LIO monoblocs sont mieux adaptées.

Le matériau joue également un rôle stabilisant, en particulier pour les matériaux acryliques hydrophobes dont l'adhésivité permet un contact intime et précoce avec la capsule postérieure, "effet sandwich" limitant la migration des cellules équatoriales.

>>> Quelles sont les conséquences pour les LIO premiums?

B. COCHENER : Concernant toutes les LIO, et en particulier les LIO premiums (toriques, multifocaux...), la précision réfractive est au premier plan. Toute erreur réfractive est considérée par le patient comme une faute plus que comme un aléa. A cet égard, outre une chirurgie irréprochable incluant un capsulorhexis compris entre 5 et 5,5 mm, rond et centré, la stabilité de la LIO dans le plan frontal est fondamentale et déterminée par ses caractéristiques. Les LIO monoblocs sont plus prédictibles, et un matériau hydrophobe adhésif accroît la stabilité.

Pour les LIO toriques et toriques multifocales, la stabilité rotatoire est indispensable. Toute rotation réduit la correction torique et génère une hypermétropisation. Les phénomènes de tilt et de décentrement doivent également être évités, en particulier en cas d'optique asphérique (à aberrations sphériques négatives induites).

Concernant les LIO multifocales, outre la nécessaire précision réfractive qui fait partie du "contrat" préopératoire, l'apparition d'une opacification de la capsule postérieure, d'autant plus précoce que le patient opéré est jeune, provoque une gêne fonctionnelle, particulièrement prématurée et mal ressentie par le patient, en raison de l'altération rapide des performances visuelles surtout qualitatives (sensibilité des contrastes, scatter). Elle pourra nécessiter une capsulotomie précoce aux risques accrus, qu'il faudra se garder de pratiquer à moins de 6 mois après l'implantation.

Bibliographie

1. FINDL O *et al.* Interventions for preventing posterior capsule opacification. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 ; 3 : CD003738.
2. BUEHL W, FINDL O. Effect of intraocular lens design on posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg*, 2008 ; 34 : 1 976-1 985.

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

REVUES GÉNÉRALES

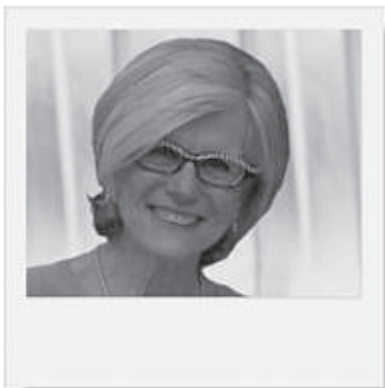
Rétine

Que faire lorsque la réponse aux anti-VEGF est absente ou insuffisante après la 3^e injection intravitréenne ?

RÉSUMÉ : L'éventualité d'un échec après la 3^e IVT d'un anti-VEGF pour traiter la DMLA exsudative est rare.

La persistance du médicament dans l'œil et son affinité pour le VEGF doivent être prises en compte. Dans les cas d'échec, on doit évoquer successivement soit que l'on est en face d'une vasculopathie polypoïdale, ou bien que le VEGF n'est pas ou plus en cause, que l'activité néovasculaire est liée à des facteurs inflammatoires ou enfin qu'il y a une erreur de diagnostic.

Les différentes prises en charge thérapeutiques vont aujourd'hui de l'augmentation de la fréquence des injections au choix d'une autre molécule ayant plus d'affinité pour le VEGF (avec le risque théorique d'expansion des zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire due à l'augmentation de la concentration d'anti-VEGF dans l'œil) ou l'utilisation des corticoïdes. Le développement de nouvelles molécules anti-angiogéniques, ainsi que les avancées en pharmacogénomique devraient permettre, dans un avenir plus ou moins proche, un traitement personnalisé avec encore moins d'échecs thérapeutiques.



→ **M. MAUGET-FAÏSSE,
B. WOLFF**

Service d'Ophtalmologie,
Fondation A. de Rothschild, PARIS.

Le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) est une protéine dont le rôle dans le corps humain est de déclencher l'angiogenèse. Il accompagne la croissance des tissus et le développement des organes.

Son rôle dans la survenue de la néovascularisation choroïdienne de la DMLA est majeur [1, 2]. Le VEGF agit surtout sur les cellules de l'endothélium vasculaire, mais aussi sur la migration des macrophages. Enfin, il augmente la perméabilité microvasculaire.

Les thérapeutiques anti-VEGF sont utilisées actuellement en première ligne pour traiter de nombreuses maladies rétinienues exsudatives dont la DMLA. Ces traitements cumulent l'effet anti-angiogénique et anti-perméabilité grâce au blocage du VEGF.

Actuellement, trois molécules sont utilisées : le ranibizumab et l'afliber-

cept (avec AMM), le bevacizumab (hors AMM).

A la suite des études pivotales [3] (Marina et Anchor), c'est l'injection mensuelle de 0,5 mg de ranibizumab qui a été retenue pour le traitement de la néovascularisation choroïdienne de la DMLA. La dose de bevacizumab injectée habituellement est de 1,25 mg et celle de l'aflibercept est de 2 mg. Toutes ces molécules sont utilisées selon des protocoles d'injection précis déterminés grâce aux études cliniques [4] :

- injections mensuelles (ou bimensuelles pour l'aflibercept) après une phase d'induction de 3 injections mensuelles ;
- selon un protocole de réinjection à la demande appelé "PrOnto" [4] ;
- selon un protocole d'injection systématique tout en essayant d'étendre l'intervalle entre chaque visite appelé "inject and extend" [5, 6].

Quelques patients cependant ne montrent que peu ou pas de réponses (anatomique et fonctionnelle) malgré un traitement d'induction (3 IVT d'anti-VEGF) bien conduit. Dans les études, ces "mauvais" ou "non" répondeurs représenteraient entre 10 et 15 % des patients traités par anti-VEGF.

Pourquoi y aurait-il de mauvais répondeurs aux anti-VEGF ?

Le terrain génétique pourrait influencer sur la réponse d'un patient vis-à-vis de son traitement anti-angiogénique. Cette nouvelle science, la pharmacogénomique, est d'ailleurs en plein essor [7, 8]. Le rôle de la persistance du médicament dans l'œil doit être pris en compte. La demi-vie dans le vitré est différente pour chaque anti-VEGF : 3,2 jours pour le ranibizumab, 4,8 jours pour l'aflibercept et 5,6 jours pour le bevacizumab. On injecte en fait 1 000 000 de fois plus de produit que nécessaire au blocage du VEGF qu'il n'y a de VEGF dans l'œil. C'est la persistance du produit dans l'œil qui est importante. Le vitré joue ici probablement un rôle important influant sur l'élimination des produits.

Dans certaines situations, le VEGF ne serait pas ou plus en cause : les NVC ne sont pas/plus actifs ou bien l'activité néovasculaire est alimentée par d'autres facteurs (inflammatoires par exemple). Dans certains cas, il s'agit d'une vasculopathie polypoïdale qui répond classiquement mieux à un traitement combiné par thérapie photodynamique à la Visudyne et IVT de ranibizumab 0,5 mg [9]. Une nouvelle imagerie avec angiographie au vert d'indocyanine permettra de vérifier cette éventualité. Enfin, il faudra enfin éliminer une possible erreur de diagnostic : dystrophie pseudovitelliforme, épithéliopathie rétinienne diffuse, maladie choroïdienne inflammatoire...

Conduites à tenir en cas de non-réponse après la 3^e IVT

1. Augmenter la fréquence des injections ?

Il faut, dans un premier temps, s'assurer que le patient est sensible au médicament utilisé. Un contrôle OCT doit être réalisé 7 ou 15 jours après l'IVT d'anti-VEGF. Si aucune régression des phénomènes exsudatifs n'est observée, le patient n'est a priori pas sensible à l'anti-VEGF utilisé. S'il y a une amélioration des phénomènes exsudatifs, le patient est bien "répondeur" aux anti-VEGF et on peut envisager de l'injecter tous les 15 jours (en hors AMM) jusqu'à l'assèchement du fluide sous- et/ou intrarétinien.

Une récente étude [10] a comparé, selon un modèle mathématique, la capacité de blocage du VEGF par les trois différents anti-VEGF : ranibizumab, bevacizumab et aflibercept. Ce modèle mathématique a montré que les ranibizumab et bevacizumab, injectés 2 fois par mois (tous les 15 jours), gardent une meilleure concentration dans l'œil (21,75 et 6,5 fois plus respectivement) que s'ils ne sont injectés qu'une fois par mois.

Néanmoins, comme corollaire, l'augmentation du nombre d'injections accroît statistiquement le risque d'endophtalmie. D'autre part, une étude récente a montré que le nombre d'injections d'anti-VEGF était statistiquement associé à la progression de l'atrophie de l'épithélium pigmentaire [11]. Les avis sur ce sujet restent partagés et il faudra attendre les résultats des études prospectives pour vérifier cette action néfaste des anti-VEGF sur l'épithélium pigmentaire.

2. Augmenter la dose du produit à injecter ?

Dans les études, il n'y a pas eu de toxicité démontrée pour le ranibizumab injecté à une dose de 2 mg par rapport à celle de 0,5 mg habituellement utilisée. Pour

le bevacizumab, la toxicité à une dose supérieure à 1,25 mg n'est pas connue car elle n'a pas été étudiée. Le risque de toxicité systémique est peu probable car les injections bilatérales sont fréquemment réalisées sans augmentation apparente du risque.

Ce sont les résultats de l'étude HARBOR qui nous montrent qu'il n'y aurait "pas d'efficacité supérieure du ranibizumab 2 mg par rapport au 0,5 mg". Cependant, une communication orale à la Macula Society 2012 de Greg Kokame suggère que le traitement par ranibizumab 2 mg, dans le cadre des vasculopathies polypoïdales pourrait faire régresser les dilatations polypoïdales mais aussi le réseau vasculaire anormal qui les accompagne. L'augmentation de la dose de ranibizumab pourrait ainsi être indiquée dans les traitements des néovaisseaux choroïdiens "matures" ou anciens. Des études complémentaires sont évidemment nécessaires pour confirmer ces premiers résultats prometteurs.

3. Changer d'anti-VEGF ?

On envisagera l'utilisation d'un anti-VEGF avec plus d'affinité pour mieux bloquer le VEGF, comme par exemple l'aflibercept. L'aflibercept qui bloque le VEGF et le PIGF aurait 140 fois plus d'affinité pour le VEGF que le ranibizumab. L'activité résiduelle de l'aflibercept (0,5 mg) à 1 mois pour bloquer le VEGF serait de 32 à 134 fois plus importante que celle du bevacizumab et 21 fois plus importante que celle du ranibizumab. C'est d'ailleurs le but de nombreuses études cliniques en cours que de découvrir l'anti-VEGF qui aura la meilleure affinité avec le VEGF et la meilleure persistance dans l'œil. Du point de vue théorique, on peut supposer qu'il en découlera une meilleure réponse thérapeutique.

4. Agir sur la composante inflammatoire de la néovascularisation ?

L'une des raisons de l'échec des IVT d'anti-VEGF serait due à la présence

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

POINTS FORTS

➡ Première étape

- >>> Evoquer une vasculopathie polypoïdale : faire une ICGA et retraiter le patient avec un traitement combiné.
- >>> Evoquer une erreur de diagnostic : refaire un bilan complet d'imagerie.

➡ Deuxième étape

- >>> Réponse positive 1 à 2 semaines après l'IVT d'anti-VEGF : la persistance du médicament dans l'œil est en cause :
 - doubler la fréquence des injections (hors AMM !)
 - changer pour un produit ayant plus d'affinité pour bloquer le VEGF (Aflibercept).
- >>> Réponse négative 1 à 2 semaines après l'IVT d'anti-VEGF : le VEGF n'est pas ou plus en cause = rajouter des corticoïdes.

des facteurs de l'inflammation alimentant la croissance des néovaisseaux [12]. Certaines études [13, 14] ont d'ailleurs montré une augmentation de l'infiltration des macrophages dans les NVC après un traitement anti-angiogénique. Quand l'efficacité des injections diminue, on pourra ainsi envisager un traitement combiné anti-VEGF et corticoïdes. Il reste néanmoins à déterminer les situations pour lesquelles une telle association sera indiquée. Une étude récente [15] a mis en évidence l'efficacité supérieure d'un traitement combiné par PDT + triamcinolone par rapport au ranibizumab dans les anastomoses rétino-choroïdiennes.

Conclusion

Fort heureusement, l'éventualité d'un échec après la 3^e IVT d'un anti-VEGF pour traiter la néovascularisation choroïdienne de la DMLA est rare. On pourra envisager d'augmenter la fréquence des injections d'anti-VEGF après s'être assuré que le patient répond au traitement. Mais il semble beaucoup plus judicieux de changer pour une molécule ayant plus d'affinité pour le VEGF. Si le patient ne répond pas du tout au traitement, il faudra revoir l'ensemble des

données de l'imagerie rétinienne (OCT, EDI-OCT, angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine) pour rediscuter le diagnostic de néovaisseaux choroïdiens. Si ces données confirment la présence de NVC, on pourra essayer une association d'anti-VEGF aux corticoïdes.

Il faudra néanmoins garder à l'esprit que le VEGF a son rôle à jouer en particulier dans la trophicité des cellules nerveuses. Il ne faudra pas oublier qu'il existe par ailleurs un risque théorique d'expansion des zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire due à l'augmentation de la concentration d'anti-VEGF dans l'œil. Ces risques seront plus précisément mesurés dans l'avenir grâce aux études prospectives en cours.

Les études cliniques et l'avancée considérable des connaissances sur la cinétique et l'affinité d'un produit donné vis-à-vis du VEGF, ainsi que le développement de nouvelles molécules nous permettront dans un futur proche d'affiner nos traitements en fonction de la réponse du patient aux 3 IVT d'induction. Enfin, la pharmacogénomique devrait pouvoir permettre dans un avenir plus ou moins proche, un traitement anti-angiogénique personnalisé en fonction de l'analyse génétique du patient.

Bibliographie

1. GRISANTI S *et al.* The role of vascular endothelial growth factor and other endogenous interplayers in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2008; 27 : 372-390.
2. OLSSON AK *et al.* VEGF receptor signalling: in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006; 7 : 359-371.
3. ROSENFELD PJ *et al.* Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am*, 2006; 19 : 361-372. Review.
4. PATEL RD *et al.* Review of ranibizumab trials for neovascular age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol*, 2011; 26 : 372-379. Review.
5. ENGELBERT M *et al.* "Treat and extend" dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina*, 2009; 29 : 1424-1431.
6. OUBRAHAM H *et al.* Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2011; 31 : 26-30.
7. MCKIBBIN M *et al.* CFH, VEGF and HTRA1 promoter genotype may influence the response to intravitreal ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2012; 96 : 208-212.
8. LEVEZIEL N *et al.* Genetic factors associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*, 2011; 226 : 87-102.
9. KIM M *et al.* Two-year results of photodynamic therapy combined with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmologica*, 2011; 226 : 205-213.
10. STEWART MW *et al.* Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye). *Retina*, 2012; 32 : 434-457.
11. LOIS N *et al.* Retinal pigment epithelial atrophy in patients with exudative age-related macular degeneration undergoing anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*, 2012.
12. CAO X *et al.* Macrophage polarization in the maculae of age-related macular degeneration: a pilot study. *Pathology International*, 2011; 61 : 528-535.
13. FUNK M *et al.* Neovascular age-related macular degeneration: intraocular cytokines and growth factors and the influence of therapy with ranibizumab. *Ophthalmology*, 2009; 116 : 2393-2399.
14. TATAR O *et al.* Effect of bevacizumab on inflammation and proliferation in human choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol*, 2008; 126 : 782-790.
15. ROUVAS AA *et al.* Long-term results of intravitreal ranibizumab, intravitreal ranibizumab with photodynamic therapy, and intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for the treatment of retinal angiomatous proliferation. *Retina*, 2012; 32 : 1181-1189.

L'auteur a déclaré être consultante auprès des laboratoires Bayer et Novartis.

REVUES GÉNÉRALES

Chirurgie réfractive

Lasik et infection

RÉSUMÉ : L'infection après Lasik est rare, estimée entre 1 cas sur 1 000 à 10 000. Elle est de mauvais pronostic dans 50 % des cas, pouvant conduire à une greffe de cornée. Elle est le plus souvent à bactéries à Gram+ dans les formes précoces, et à mycobactéries atypiques dans les formes plus tardives. Elle se présente par un ou plusieurs infiltrats focaux. La conduite à tenir a été élaborée par l'ASCRS en 2005. Il faut soulever le volet cornéen, faire des prélèvements bactériologiques et mycosiques, une irrigation par antibiotiques renforcés par de la vancomycine si l'infection est précoce, survenant dans les quinze premiers jours, et par de l'amikacine si l'infection est plus tardive, puis prescrire des collyres fortifiés.



→ **T. THAN TRONG**
Clinique de la Vision,
Hôtel-Dieu,
PARIS.

Le chirurgien de la cataracte redoute au plus haut point l'endophtalmie qu'il rencontrera lors de sa carrière. L'obsession du chirurgien réfractif est la survenue d'un kératocône induit par l'ablation d'une certaine quantité de tissu cornéen, obsession qui perdure quelques années après le geste initial. Malgré le faible taux d'infections après Lasik, chirurgie très peu traumatisante pour l'épithélium, sa prise en charge doit être connue pour en limiter les complications qui peuvent conduire à une ablation du volet, voire même à une greffe de cornée. Malgré des études références sur l'épidémiologie et la conduite à tenir édictée par l'ASCRS lors d'une infection post-Lasik, il apparaît toujours de nouvelles publications concernant de nouveaux germes, de nouvelles formes cliniques, des traitements alternatifs et une épidémie à grande échelle au Japon.

[Incidence

Il a fallu attendre 2003, soit presque une décennie, pour voir apparaître des études d'envergure concernant les infections après Lasik. Plusieurs publications relatant au maximum quelques cas ont paru avant qu'une étude de l'ASCRS débutant en 2001 donne ses résultats [1], puis ses conseils pour la prise en charge

des infections post-Lasik [2]. Cette étude a fait appel à tous ses membres, soit 8 600 chirurgiens. Quelque 116 cas ont été rapportés par 56 chirurgiens sur environ 338 550 Lasik estimés. Les limites de cette étude sont évidentes car elle fait appel à un questionnaire où la bonne volonté du chirurgien est le seul garant de la pertinence de l'étude. Un cas d'infection sur 3 000 pouvait être avancé. Dans une revue majeure du *Survey of Ophthalmology* en 2004, Chang a fait un travail d'intégration de données se rapportant sur toute la littérature anglo-saxonne, soit 54 articles et 2 lettres à l'éditeur [3]. L'incidence variait de 0 à 1,5 %. Les séries étaient toutes inférieures à 2 142 cas, sauf une à 6 312 cas. Plusieurs grandes séries n'avaient pas connu d'infections.

En 2007, Moshirfar a publié une série de kératites post-Lasik au sens large d'après 10 477 yeux [4]. Il a retrouvé 10 cas de kératite infectieuse non virale.

En 2010, Llovet a publié une étude portant sur 204 586 yeux qui ont tous été opérés entre 2002 et 2008 dans la même chaîne de clinique espagnole, soit 19 centres et 84 chirurgiens [5] : 72 yeux de 63 patients ont eu la complication.

Tous les Lasik dans les séries décrites ont été exécutés avec un microkératome.

REVUES GÉNÉRALES

Chirurgie réfractive

En interrogeant les chirurgiens de la Clinique de la Vision, avec les mêmes limites, toutes proportions gardées avec l'étude de l'ASCRS, seuls trois cas ont été constatés depuis 1999, sur plus de 50 000 yeux. Deux cas ont été traités simplement par des collyres du commerce, et un par collyres fortifiés. Les trois cas sont sans baisse d'acuité visuelle. Aucun n'est survenu avec un laser femto-seconde. Aucun prélèvement n'avait été effectué.

Deux autres cas méritent d'être décrits. Au lendemain d'un Lasik par Intralase sans incident, quelques plis à droite ont incité à faire un re-soulèvement du capot, étalage avec un lavage au Celestene. Le lendemain, soit à J2 du Lasik, sont apparus deux infiltrats périphériques : un à droite et un à gauche. Les divers prélèvements bactériologiques, mycologiques et viraux sont revenus négatifs. Une rosacée oculaire a été retenue comme facteur de risques. Les infiltrats ont disparu en quelques semaines sous traitement antibiotique en collyres renforcés et corticoïdes. J'ai aussi un cas similaire à signaler, suite à une PRK. Un traitement par anti-inflammatoire a permis la régression de ces lésions périphériques en quelques jours.

Il n'y a pas d'incidence connue spécifique concernant les infections post-laser femto-seconde, même s'il existe de très rares cas publiés. Le traumatisme moindre épithélial pourrait diminuer le risque d'infection.

Microbiologie

Les infections à Gram+ et les mycobactéries sont les germes les plus souvent rencontrés. Les infections précoces jusqu'à 7 jours sont largement dominées par les infections à Gram+. Les infections plus tardives sont le plus souvent à mycobactéries atypiques. La prise en charge immédiate à l'aveugle avant prélèvement est donc différente dans le temps. L'étude de Llovet, en Espagne, retrouve en majorité des infections à Gram+, loin devant les mycobactéries atypiques, tandis que dans

d'autres parties du monde, les mycobactéries sont le plus souvent mises en cause.

De nombreux autres germes ont été mis en évidence par culture, dont des mycoses et des infections à Gram- [6], avec des associations possibles. Les milieux de cultures doivent donc couvrir toutes ces possibilités.

Une épidémie à mycobactérie atypique a été analysée où la source incriminée était des lentilles réutilisées travaillées manuellement pour avoir des zones optiques de différents diamètres pour un traitement hypermétropique qui n'était pas validé par ni la FDA, ni l'ASCRS. Une autre épidémie de grande envergure à *Mycobacterium* au Japon a été récemment publiée avec 39 yeux de 30 patients infectés opérés dans la même clinique par le même chirurgien sur 5 mois, délai pris par les autorités pour interdire la procédure à ce chirurgien. L'enquête sanitaire a révélé un défaut d'asepsie lors de la procédure et un défaut du système autoclave de la clinique qui avait une maintenance inadéquate [7].

Sémiologie

Le signe clinique principal est l'apparition d'un ou plusieurs infiltrats focalisés au niveau de l'interface, en superficiel ou en stromal, en central ou en périphérie. Une fonte du capot peut survenir (**fig. 1 et 2**). Les signes d'appel sont une douleur, une baisse de l'acuité visuelle, des sécrétions. Les infiltrats peuvent être associés à un défaut épithélial et une réaction en chambre antérieure. Les infections fongiques plus tardives se présentent souvent avec un œil rouge et un larmolement.

Dans l'étude de Llovet, 10 cas sur 72 étaient asymptomatiques et l'infection n'était découverte que lors d'une visite de contrôle.

Des infections tardives en périphérie plusieurs années après tout geste ont été rapportées [8]. L'instabilité périphérique



FIG. 1 : Patient non opéré à la Clinique de la Vision. Multiples abcès avec fonte du capot.



FIG. 2 : Même patient. Notez la présence de l'hypopion. Une greffe de cornée est envisagée.

du capot avec une mini-invasion épithéliale ou des micromouvements des bords après une retouche seraient incriminés.

Les facteurs de risques évoqués sont la blépharite, l'œil sec, les défauts épithéliaux, la lentille de contact et le contact avec les services de santé.

Traitement

Le traitement préconisé par l'ASCRS [2] est de soulever le volet, de faire des prélèvements et d'irriguer des antibiotiques fortifiés. Le choix sera la vancomycine lors d'une infection précoce et l'amikacine lors d'une infection retardée, selon les probabilités microbiologiques.

Les prélèvements usuels doivent être associés aux milieux qui peuvent mettre en évidence les mycobactéries atypiques

et les mycoses. Le traitement topique recommandé ensuite est d'associer une quinolone de 4^e génération, traitement non disponible en France. On peut alors associer la vancomycine avec de la tobramycine ou amikacine, ou avec une quinolone de 2^e génération. Un traitement per os par tétracycline pour diminuer l'activité des collagénases est un traitement d'appoint.

En suivant ce traitement, nous restons conformes aux données de la littérature.

Mais un petit infiltrat, plutôt périphérique et superficiel pourra certainement être traité empiriquement, surtout si l'on n'a pas facilement accès à des prélèvements microbiologiques ou à un centre chirurgical. Une surveillance armée est nécessaire, et s'il n'y a pas rapidement d'amélioration, il faut absolument suivre la conduite à tenir de l'ASCRS.

D'autres traitements alternatifs ont été rapportés. Ainsi, une infection à *Mycobacterium abscessus* a été traitée avec succès avec un traitement oral par moxifloxacine, qui est une quinolone, et de l'amikacine en collyre [9].

Un œil avec un degré très avancé d'infection avait une greffe de cornée programmée. En attendant, il a été décidé de pratiquer une résection du capot, un cross-linking et une PTK qui ont permis de surseoir à la greffe et de récupérer une vision à 7/10 [10].

Evolution

Le maintien de l'acuité visuelle est de 50 % environ. Dans 25 % des cas, l'acuité visuelle est très réduite. Le pronostic est plus sombre lors des infections mycosiques. Une ablation du volet s'il est nécrotique, optiquement inutile, et constitue un foyer résistant aux antibiotiques, doit être envisagé. Dans les cas les plus graves, une greffe de cornée peut être nécessaire pour juguler l'infection.

POINTS FORTS

- ➞ Complication très rare mais redoutable avec un pronostic sévère dans 50 % des cas.
- ➞ Les germes les plus souvent retrouvés selon les régions du globe sont les bactéries à Gram+ et les mycobactéries atypiques.
- ➞ Un ou plusieurs infiltrats focaux sont les signes essentiels de l'infection post-Lasik.
- ➞ Traitement codifié par l'ASCRS en 2005, donc opposable et à connaître absolument.

Diagnostic différentiel

Il est constitué par la kératite lamellaire diffuse qui est 10 fois plus fréquente que l'infection. Le signe caractéristique de l'infection est l'infiltrat focal. La conduite à tenir est très différente et au moindre doute, il faudra effectuer des prélèvements.

Prévention

L'utilisation maximale de matériel jetable lors de la chirurgie est recommandée. Le laser femto-seconde permet de s'affranchir du débat sur l'utilisation de la même lame pour les deux yeux. Un lavage à la bétadine des cils et leur exclusion du champ opératoire permettent de diminuer la charge de bactéries à Gram+.

Les collyres de 4^e génération de quinolone n'étant pas disponibles dans nos contrées, un traitement post-Lasik associant des quinolones de 2^e génération et des aminosides semble être pertinent bactériologiquement.

Conclusion

L'infection post-Lasik est exceptionnelle. Il faut tout de même s'y préparer et connaître la conduite à tenir selon sa survenue dans le temps, tant dans le traitement que dans les prélèvements. Seuls 50 % des cas publiés conservent une bonne vision.

Bibliographie

1. SOLOMON R *et al.* Infectious keratitis after laser in situ keratomileusis: Results of an ASCRS survey. *J Cataract Refract Surg*, 2003; 29: 2001-2006.
2. DONNEFELD ED *et al.* American Society of Cataract and Refractive Surgery Cornea Clinical Committee. ASCRS White Paper. Management of infectious keratitis following laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*, 2005; 31: 2008-2011.
3. CHANG MA *et al.* Infections following laser in situ keratomileusis: an integration of the published literature. *Surv Ophthalmol*, 2004; 49: 269-280.
4. MOSHIRFAR M *et al.* Infectious and non-infectious keratitis after laser in situ keratomileusis: occurrence, management and visual outcomes. *J Cataract Refract Surg*, 2007; 33: 474-483.
5. LLOVET F *et al.* Infectious keratitis in 204 586 Lasik procedures. *Ophthalmology*, 2010; 117: 232-238.
6. LINKE S *et al.* Bilateral *Achromobacter xylosoxidans* keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*, 2010; 36: 1045-1047.
7. YAMAGUCHI T *et al.* Infectious keratitis outbreak after laser in situ keratomileusis at a single laser center in Japan. *J Cataract Refract Surg*, 2011; 37: 894-900.
8. YEUNG S *et al.* Late-onset *Klebsiella oxytoca* flap-margin related corneal ulcer following laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*, 2011; 37: 1551-1554.
9. PACHECO P *et al.* Oral moxifloxacin and topical amikacin for *Mycobacterium abscessus* keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*, 2010; 36: 843-846.
10. KYMIONIS G *et al.* Combined treatment with flap amputation, phototherapeutic keratectomy, and collagen crosslinking in severe intractable post-lasik atypical mycobacterial infection with corneal melt. *J Cataract Refract Surg*, 2012; 38: 713-715.

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

REVUES GÉNÉRALES

Imagerie

OCT en face et DMLA exsudative

RÉSUMÉ : L'OCT en face est une nouvelle approche d'imagerie en OCT qui permet d'associer le SD-EDI-OCT et l'analyse en SLO confocal. Les images en face (C-scan) sont reconstruites à partir de B-scan en SD-EDI-OCT et vont nous permettre une segmentation dans les divers plans de la rétine, de la choroïde et des néovaisseaux choroïdiens (NVC) dans la DMLA.

Nous avons analysé les OCT en face d'une série de 40 patients consécutifs présentant une DMLA exsudative de type DEP vascularisé. Dans 31 cas sur 40, le trajet hyperréfléctif des néovaisseaux est visualisé au sein du DEP-FV, avec troncs et ramifications vasculaires. Le SD-OCT en mode EDI et en face peut montrer des signes directs de néovascularisation choroïdienne au sein du DEP-FV. Ces NVC deviennent visibles pour la première fois en OCT, et sans injection de colorant.



→ F. COSCAS, G. COSCAS,
J. ZERBIB, E. SOUIED
Service Hospitalo-Universitaire,
Université Paris-Est,
CRETEIL.

La tomographie en cohérence optique (OCT) a connu un développement très rapide et a permis d'obtenir des images des structures rétinienne particulièrement représentatives.

La DMLA est sans doute l'une des affections qui a le plus bénéficié de ces progrès pour en définir les aspects cliniques, les modalités évolutives et les traitements [1-3].

Les images en OCT en coupes antéro-postérieures, en deux dimensions ou B-scan, mettent en évidence la succession des couches rétinienne et de l'EP, ainsi que les éventuels espaces entre elles, permettant une "première approche" souvent presque intuitive.

L'OCT a ainsi permis, en pratique clinique, l'évaluation des variations d'épaisseur de la rétine ainsi que l'analyse de certaines modifications structurales telles que : l'existence d'un décollement fibro-vasculaire de l'épithélium pigmentaire (DEP-FV), d'un décollement séreux de la rétine neuro-sensorielle (DSR), associé ou non à une accumulation liquidienne diffuse ou en logettes cystoïdes.

Des points hyperréfléctifs, suggérant une réaction inflammatoire et d'autres structures hyperréfléctives (dues au pigment, fibrose, exsudat, matériel...) ainsi que des altérations de l'EP (irrégularités et fragmentations) ont été mis en évidence.

Une méthode plus récente, *enhanced depth imaging* (EDI), a été suggérée pour améliorer l'image en profondeur et obtenir une imagerie de l'ensemble de la choroïde.

L'OCT est donc précieux pour les **indications des thérapeutiques** modernes par injections intravitréennes et, plus encore, pour le suivi post-thérapeutique, parallèlement à l'évaluation fonctionnelle.

Jusqu'à présent, seuls les NVC et la vascularisation choroïdienne restaient non directement visibles en OCT. Certes, déjà en OCT-TD, l'existence d'une lame de tissu hyperréfléctif, en arrière de l'EP, est visible et suggère les NVO de type 1 [4]. Cette donnée a été retrouvée en SD-OCT et en EDI [5]. D'autres imageries sont maintenant possibles.

L'OCT en face est une nouvelle approche d'imagerie en OCT qui permet d'asso-

cier le SD-EDI-OCT et l'analyse en SLO confocal (monochromatique ou angiographique). Cela permet d'obtenir simultanément des images longitudinales (B-scan) et transverses (C-scan ou frontales), de la région maculaire avec une très bonne correspondance *pixel-to-pixel*.

Ce sont ces images en face (C-scan), reconstruites à partir de B-scan en SD-EDI-OCT, qui vont nous permettre une **segmentation** dans les divers plans de la rétine, de la choroïde et des NVC ainsi que des altérations sous-EP et en avant de l'EP, dans la DMLA.

Matériels et méthodes

Nous avons analysé les OCT en face d'une série de 40 patients consécutifs présentant une DMLA exsudative de type occulte en AF ou type 1 ou sous-épithélial, avec décollement de l'épithélium pigmentaire fibrovasculaire (DEP-FV), diagnostiquée en angiographie à la fluorescéine (AF), confirmée en ICG et en OCT, avec *Eye Tracking (Spectralis-HRA-OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne)*.

L'acquisition d'un volume de 97 B-scan, sur 20°x15°, avec 30 µm d'intervalle entre chaque scan et amélioration en temps réel par sommation de 9 images en ART et en EDI, permet une meilleure visualisation de la choroïde. Chaque A-scan est composé de 496 pixels. Chaque B scan de 15° est composé de 768 x 768 pixels. Chaque B-scan, obtenu en deux dimensions, est composé de 1 536 A-scan.

Ce volume en trois dimensions génère **496 C-scan** en coupes frontales.

L'imagerie peut être effectuée soit sur le cliqué **infrarouge** de référence, soit en **SLO ICG** (pour visualiser les néovaisseaux sous-épithéliaux ou de type 1) afin de confirmer et de comparer les deux types d'images.

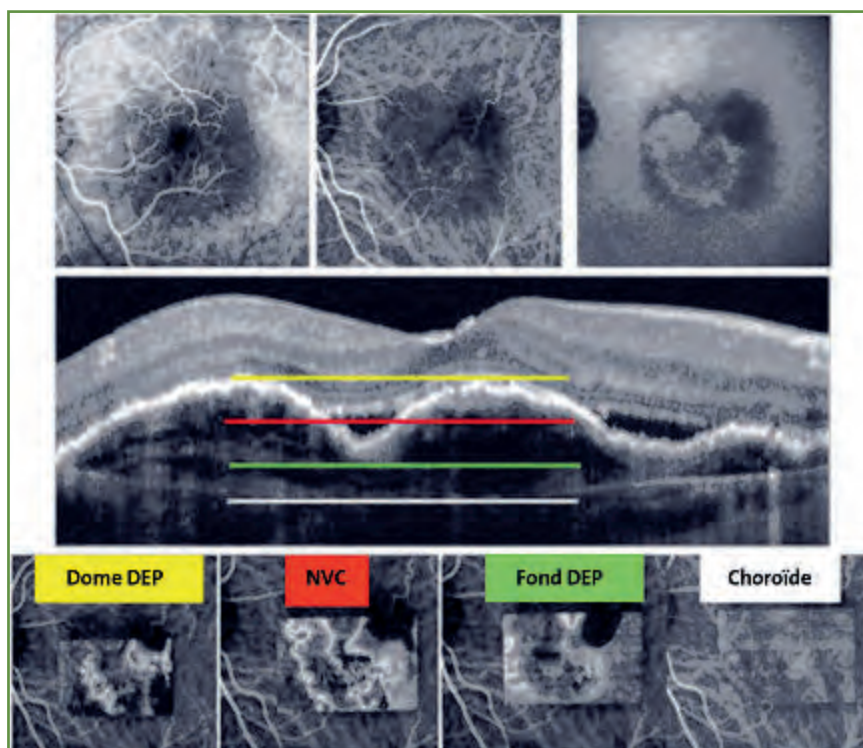


FIG. 1 : Imagerie multimodale. Visualisation du DEP-FV sur OCT en face corrélé à l'ICG.

Résultats

Dans 31/40 cas, **le trajet hyperréfléctif des néovaisseaux de type 1 est visualisé** au sein du DEP-FV, avec troncs et ramifications vasculaires. Ce réseau apparaît **juste en arrière de la partie décollée du DEP-FV**, puis laisse place, plus profondément dans la cavité, à l'accumulation de fluide.

Le décollement séreux, associé aux formes exsudatives, peut être visible sur la zone examinée et peut être détectable, même en profondeur, alors qu'il n'est pas visible sur un B-scan passant qu'à un seul endroit en section antéro-postérieure.

Le réseau hyperréfléctif est superposable au réseau hyperfluorescent visible en ICG, dans tous les cas.

Dans les 9 autres cas, l'OCT en face retrouve une hyperréfléctivité homo-

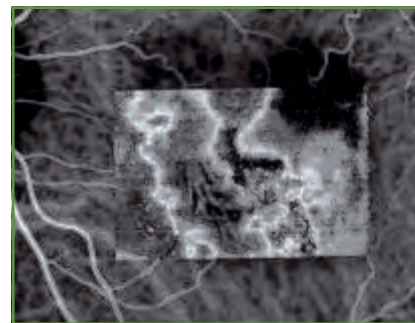


FIG. 2 : Visibilité hyperréfléctive des NVC au sein du DEP-FV en OCT en face.

gène liée au tissu fibreux et masquant plus ou moins les néovaisseaux. Il s'agit de formes inactives de DEP-FV. (*fig. 1 et 2*).

Discussion

Les coupes frontales vont comporter, tout autour d'une lésion saillante (DEP-FV) la section de chacune des couches de la

REVUES GÉNÉRALES

Imagerie

POINTS FORTS

- ➔ Visualisation directe en OCT pour la première fois de néovaisseaux choroïdiens lorsque le décollement de l'épithélium pigmentaire est saillant.
- ➔ Le trajet hyperréfléctif des néovaisseaux étant superposable au trajet hyperfluorescent, la surveillance de ces néovaisseaux peut se faire en OCT en face, sans injection de colorant.

rétilne de voisinage. Ces couches vont apparaître sous forme de bandes concentriques hypo- ou hyperréfléctives et facilement reconnaissables (couche hypo- de la nucléaire externe; couche hyper- de la plexiforme externe; couche hypo- de la nucléaire interne, couche hyper- de la plexiforme interne, couche hyper- des fibres optiques).

L'interprétation des **coupes frontales** de la rétilne nécessite donc de comprendre que tout autour d'une lésion saillante ou (en dépression), les couches de la rétilne vont apparaître sous forme de bandes concentriques hypo- ou hyperréfléctives et qui facilitent la localisation de la lésion.

L'emploi de **techniques de segmentation prenant pour repère l'EP** permet d'éviter les inconvénients liés à la courbure anatomique du globe.

L'emploi de techniques permettant de suivre cette courbure apporte en effet un certain avantage seulement si la rétilne est à plat [6-9].

L'exemple présenté ici permet d'illustrer les résultats obtenus (**fig. 1 et 2**). Les lésions saillantes apparaissent, très bien délimitées par la couche hyperréfléctive de l'EP, autorisant une étude précise de leur forme et de leur étendue.

L'intérieur de la cavité du DEP peut être étudié à différents niveaux : les néovais-

seaux apparaissent hyperréfléctifs (sans aucune injection de colorant) avec leurs troncs et leur fines ramifications. Ils sont toujours au contact direct de la face profonde ou externe de l'EP [10].

Plus vers l'extérieur, la cavité où s'accumule le fluide apparaît optiquement vide.

Plus en profondeur, les coupes successives permettent d'individualiser l'EP, puis les diverses couches de la chorio-capillaire et de la choroïde.

Conclusion

Le SD-OCT conventionnel ne permet que des coupes antéropostérieures montrant essentiellement la réaction exsudative des NVX.

Cette nouvelle technologie EDI-SD-OCT en face permet d'analyser non seulement contours et formes du décollement, mais surtout matérialise le réseau néovasculaire au sein des DEP fibrovasculaires.

Cela est obtenu grâce au mode frontal en face, avec une étude dynamique, coupe par coupe, soit sur l'image standard, soit sur l'image en ICG (avec correspondance point par point *eye tracking*).

Le SD-OCT en mode EDI et en face peut montrer des **signes directs de néovascularisation choroïdienne au sein du**

DEP-FV. Ces NVC deviennent visibles, pour la première fois en OCT, et sans injection de colorant.

Ces images sont aisées à obtenir, en moins d'une minute et sans éblouissement (chez des patients ayant un point de fixation stable).

Bibliographie

1. GASS JD, NORTON EW, JUSTICE J JR. Serous detachment of the retinal pigment epithelium. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1966; 70: 990-1015.
2. FLOWER RW, YANNUZZI LA, SLAKTER JS. History of indocyanine green angiography. In : Yannuzzi LA, Flower RW, Slakter JS. Indocyanine Green Angiography. St Louis, 1997, MO: Mosby: 2-17.
3. YANNUZZI LA, SLAKTER JS, SORENSON JA *et al*. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. *Retina*, 1992; 12: 191-223.
4. SPAIDE RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2009; 147: 644-652.
5. COSCAS F, COSCAS G, SOUJED E *et al*. Optical coherence tomography identification of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007; 144: 592-599.
6. PODOLEANU AG, DOBRE GM, CUCU RC *et al*. Combined multiplanar optical coherence tomography and confocal scanning ophthalmoscopy. *J Biomed Opt*, 2004; 9: 86-93.
7. ROSEN RB, HATHAWAY M, ROGERS J *et al*. Simultaneous OCT/SLO/ICG imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009; 50: 851-860.
8. LUMBROSO B, SAVASTANO MC, RISPOLI M *et al*. Morphologic differences, according to etiology, in pigment epithelial detachments by means of en face optical coherence tomography. *Retina*, 2011; 31: 553-558.
9. WANKE J, ZELKHA R, LIM JI *et al*. Feasibility of a method for en face imaging of photoreceptor cell integrity. *Am J Ophthalmol*, 2011; 152: 807-811.
10. COSCAS F, COSCAS G, QUERQUES G *et al*. En face enhanced depth imaging optical coherence tomography of fibrovascular pigment epithelium detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012; 53: 4 147-4 151.

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

REVUES GÉNÉRALES

Contactologie

Le CLAIK : une nouvelle entité clinique ?

RÉSUMÉ : Le CLAIK (*Contact Lens Associated Infiltrative Keratitis*) est un nouvel acronyme proposé par Andrew Sacco dans une publication de *Contact Lens Spectrum* en avril 2011 pour décrire certains infiltrats non infectieux volontiers localisés au centre de la cornée. Ils s'opposent sur ce point aux infiltrats non infectieux tels qu'ils ont été décrits par Sweeney en 2003 et combrent de ce fait une lacune sans sa classification. Selon Sacco, les infiltrats de type CLAIK seraient une pathologie nouvelle apparue vers 2007 et ils seraient plus fréquents avec certaines lentilles en silicone-hydrogel ainsi qu'avec certains produits d'entretien. Leur incidence serait en nette augmentation depuis 2007. Ces affirmations ne sont cependant soutenues par aucune étude statistique valide et elles vont à l'encontre de certains résultats publiés dans la littérature ainsi que des résultats d'une étude rétrospective personnelle.



→ R. MELY
Ophtalmologiste,
VALMONT.

Définition et diagnostic différentiel des infiltrats

Les infiltrats de la cornée sont constitués d'agrégats de cellules inflammatoires composés essentiellement de leucocytes qui leur confèrent un aspect grisâtre visible à la lampe à fente. Cette réaction inflammatoire cornéenne induite par lentilles de contact peut être d'origine infectieuse ou non infectieuse. La présence d'un germe à la surface de la lentille ou même de la cornée n'est pas synonyme d'infection et le diagnostic différentiel repose avant tout sur les signes cliniques [1].

L'infection de la cornée implique en effet la pénétration du germe et sa prolifération dans le tissu cornéen. Elle s'accompagne de signes cliniques assez bruyants (photophobie, douleur...) et d'une réaction inflammatoire de la chambre antérieure (**fig. 1**). L'ulcération de la cornée signe le plus souvent une infection, mais elle n'est pas toujours retrouvée, en particulier aux stades précoces d'une kératite parasitaire.

Les infiltrats d'origine non infectieuse sont accompagnés de signes cliniques

plus discrets (gêne, intolérance aux lentilles...) et n'entraînent pas de réaction inflammatoire de la chambre antérieure. L'ulcération ne s'observe qu'aux stades précoces du CLPU et elle disparaît spontanément en quelques jours. Les infiltrats non infectieux sont souvent qualifiés de "stériles" lorsqu'ils ne sont pas dus à une infection cornéenne avérée. Ce terme est cependant peu approprié car dans la majorité des cas, ces infiltrats semblent provoqués par l'action à distance d'antigènes ou de toxines de bactéries peu pathogènes et dénuées de pouvoir invasif contaminant la surface des len-

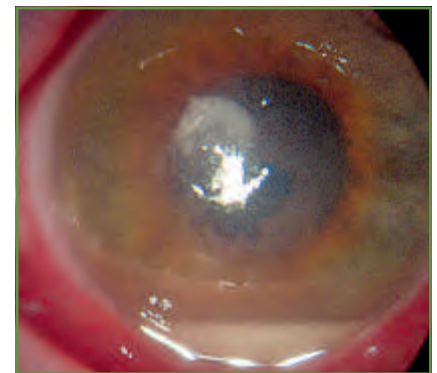


FIG. 1 : Abscès bactérien de la cornée avec hypopyon.

REVUES GÉNÉRALES

Contactologie

tilles ou les solutions d'entretien. De nombreux autres agents exogènes, qu'ils soient mécaniques, chimiques ou biochimiques, ont également été évoqués dans l'étiologie des infiltrats non infectieux chez les porteurs de lentilles de contact.

La classification des infiltrats selon Sweeney

La classification actuellement la plus répandue est celle publiée par Sweeney [2] en 2003. Elle distingue, en fonction de leur sévérité, trois groupes de complications :

1. Les complications sérieuses et symptomatiques qui comprennent les infiltrats infectieux (*microbial keratitis*, MK).

2. Les complications cliniquement significatives et symptomatiques qui comprennent trois sous-catégories d'infiltrats non infectieux :

>>> **Les CLPU** (*Contact Lens Induced Peripheral Ulcer* ou infiltrat périphérique induit par lentilles)

Habituellement situés à moins de 2 mm du limbe, ils sont de taille inférieure à 1,5 mm et le plus souvent solitaires. Ils sont bien circonscrits, de forme ronde ou ovale, se limitent en profondeur au stroma antérieur et prennent la fluorescéine au stade précoce (**fig. 2**), mais sans ulcération véritable contrairement à ce que laisse supposer le terme anglais.

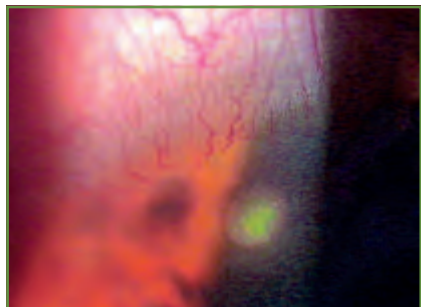


FIG. 2 : Infiltrat non infectieux focal périphérique (CLPU) prenant la fluorescéine au stade précoce.

>>> **Le CLARE** (*Contact Lens Induced Red Eye* ou kérato-conjonctivite aiguë induite par lentille de contact)

C'est une réaction inflammatoire aiguë souvent accompagnée de petits infiltrats et survenant par définition au réveil après un port nocturne de lentilles.

>>> **L'IK** (*Infiltrative Keratitis* ou kératite à infiltrats)

Elle est définie par Sweeney comme une infiltration du stroma antérieur localisée en périphérie ou en périphérie moyenne de la cornée. Ces infiltrats sont de petite taille et souvent multiples.

3. Les complications cliniquement non significatives et asymptomatiques

Elles sont encore subdivisées par Sweeney en deux sous-catégories :

>>> **L'AIK** (*Asymptomatic Infiltrative Keratitis* ou kératite à infiltrats asymptomatique).

>>> **Les AI** (*Asymptomatic Infiltrate* ou infiltrat asymptomatique).

Ces kératites asymptomatiques ne diffèrent de la kératite à infiltrats (IK) que par la taille des infiltrats (< 0,4 mm pour les AIK et < 0,2 mm pour les AI) et par l'absence plus ou moins complète de symptômes.

Cette classification confuse décrit en fait sous des acronymes différents certains infiltrats non infectieux en fonction de leur stade de gravité (AIK, IK) ou de leur circonstance de survenue (CLARE).

Le CLAIK

Contrairement à la définition donnée par Sweeney, les infiltrats non infectieux peuvent également s'observer dans l'aire centrale de la cornée. Ces infiltrats centraux, qui n'ont pas été pris en compte

par Sweeney dans sa définition, sont appelés CLAIK (*Contact Lens Associated Infiltrative Keratitis*) par Andrew Sacco [3]. Selon lui, ces infiltrats seraient apparus vers 2007 et seraient plus fréquents avec certains matériaux en silicone-hydrogel (Sénofilcon A) ainsi qu'avec certains produits d'entretien (Opti-Free Replenish). Contrairement aux descriptions de Sweeney, ils seraient le plus souvent multiples et bilatéraux. Leur incidence serait en nette augmentation depuis 2007. Ces affirmations ne sont cependant soutenues par aucune étude statistique.

Discussion

Une pathologie nouvelle ?

Bien qu'omis par Sweeney dans sa description, les infiltrats non infectieux de localisation centrale ont été observés depuis longtemps. Dans l'étude de Cutter [4] publiée en 1996, les infiltrats centraux représentaient 44,7 % des cas observés. La majorité des 31 cas d'infiltrats non infectieux symptomatiques que j'ai moi-même observés entre 1996 et 2000 [5] se situaient au centre ou en périphérie moyenne de la cornée (**fig. 3**). Le CLAIK apparaît donc être surtout une réponse à une lacune de la définition de Sweeney, mais il ne s'agit pas d'une pathologie nouvelle ou distincte des autres infiltrats.

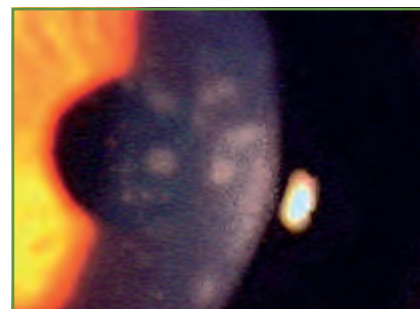


FIG. 3 : Infiltrats non infectieux multifocaux de localisation centrale de type CLAIK simulant une kératite virale. Ce cas a été observé en 2001 chez un porteur de lentilles en hydrogel dont la solution d'entretien était massivement contaminée par *Serratia marcescens*.

● *Le rôle du port permanent et des bactéries*

L'étude de Chalmers [6] confirme que le port permanent est un facteur de risque important. Les études récentes [7, 8] confirment que la présence de bactéries peu pathogènes à la surface des lentilles est le plus souvent à l'origine de la réaction inflammatoire qui conduit à la formation des infiltrats non infectieux chez ces patients.

● *Le rôle des solutions d'entretien*

Les réactions d'hypersensibilité aux solutions d'entretien contenant du thiomersal ou de la chlorhexidine et s'accompagnant d'infiltrats de la cornée sont connues depuis longtemps [9]. Elles étaient fréquentes avant l'abandon de ces conservateurs dans les solutions d'entretien des lentilles souples. Cette hypothèse ancienne a retrouvé un regain de faveur à la suite de quelques publications récentes :

>>> Une étude présentée par Diec [10] à l'ARVO en 2009 a montré que l'incidence des infiltrats était plus élevée chez les patients utilisant une solution contenant du Polyquad (10,2 %) par rapport à ceux qui utilisaient une solution à base de PHMB (4,6 %), l'incidence la plus faible étant observée avec le peroxyde d'hydrogène (0,7 %).

>>> L'étude de Carnt [11] confirme que l'Opti-Free Replenish a une incidence plus élevée que l'Opti-Free Express et que le Complete et que l'incidence est la plus faible avec le peroxyde d'hydrogène.

>>> Dans une étude portant sur 54 cas d'infiltrats, Kislán [12] a observé que 45 patients sur 54 (83,3 %) utilisaient Opti-Free Replenish et que 35 de ces patients (64,8 %) portaient des lentilles en Sénofilcon A (Acuvue Oasys).

>>> La très large CLAY Study [6] portant sur 3 549 porteurs de lentilles âgés de 8

POINTS FORTS

- ➞ Les CLAIK sont des infiltrats cornéens non infectieux induits par lentilles de contact et décrits par Sacco en 2011. Ils se distinguent des autres infiltrats par leur localisation centrale, venant combler ainsi une lacune de la classification actuelle des infiltrats par Sweeney, sans faire l'objet d'une pathologie nouvelle.
- ➞ La différenciation entre les infiltrats infectieux et non infectieux repose avant tout sur les signes cliniques et non sur l'examen bactériologique.
- ➞ La contamination des lentilles et des solutions d'entretien par des bactéries peu pathogènes et dénuées de tout pouvoir invasif est à l'origine de la plupart des infiltrats dits "stériles", terme impropre qu'il convient de remplacer par "non infectieux".
- ➞ Comme dans les infiltrats infectieux, le port permanent est un facteur de risque important. Le peroxyde d'hydrogène donne moins d'infiltrats que les solutions multifonctions.

à 33 ans confirme que les patients utilisant une solution multifonction ont un risque d'infiltrats beaucoup plus élevé (2,8 fois) par rapport à ceux qui utilisent des peroxydes, sans préciser si certaines de ces solutions présentent un facteur de risque particulier.

Le fait que le port permanent soit un facteur de risque majeur suggère par ailleurs que ce n'est sans doute pas la composition chimique du produit d'entretien ou son interaction avec le matériau qui est directement en cause, mais plutôt son efficacité antimicrobienne. Dans une étude de Willcox [13], 76 à 92 % des boîtiers de lentilles étaient contaminés avec des différences significatives au niveau des germes rencontrés et du taux de contamination en fonction des solutions utilisées. L'Opti-Free Replenish semble d'après cette étude moins efficace sur les germes à Gram-que l'Opti-Free Express.

● *Le rôle du matériau*

Les infiltrats cornéens non infectieux ont été décrits bien avant l'ère des lentilles en silicone-hydrogel.

Dans l'étude de Kislán [12], 35 patients sur 45 (64,8 %) portaient des lentilles en Sénofilcon A. L'étude de Carnt [11] n'a cependant pas trouvé de différence significative dans l'incidence des infiltrats entre les différents matériaux en silicone-hydrogel étudiés dont le Sénofilcon A. Dans l'étude de Chalmers [6], l'incidence des infiltrats non infectieux est globalement 1,82 fois plus importante avec les matériaux en silicone-hydrogel par rapport aux hydrogels classiques.

● *Une incidence croissante ?*

Dans une étude rétrospective personnelle allant de 1996 à 2000 et présentée au congrès du CLAO à Las Vegas en 2001, j'ai relevé 31 cas d'infiltrats non infectieux symptomatiques, soit une moyenne de 6 cas par an dans mes dossiers. Ces infiltrats se situaient le plus souvent au centre ou en périphérie moyenne de la cornée. Dans une nouvelle étude rétrospective présentée au congrès du CLAO en janvier 2012, je n'ai retrouvé pour la période allant de 2006 à 2011 que 16 cas d'infiltrats non infectieux symptomatiques, soit 3 cas par an en moyenne avec un seul cas pour l'année 2011. Je n'ai par

REVUES GÉNÉRALES

Contactologie

ailleurs observé aucune association particulière de matériau ou de produit d'entretien dans cette petite série. Contrairement aux affirmations de Sacco, je ne note donc aucune recrudescence d'infiltrats dans mon expérience personnelle.

[Une classification plus simple

Bien que largement utilisée dans la littérature anglo-saxonne, la classification de Sweeney est très controversée car trop ambiguë et confuse. La distinction parfois très subtile entre certaines sous-catégories d'infiltrats non infectieux ne présente aucun intérêt en pratique.

Plutôt que de compliquer encore davantage une classification déjà assez confuse par l'ajout d'un nouvel acronyme, il semble plus judicieux d'adopter une classification plus simple, faisant la distinction entre les deux grandes catégories d'infiltrats non infectieux induits par lentilles :

>>> Les infiltrats focaux périphériques

Petits, parfaitement ronds ou ovales, souvent solitaires, ils forment sur le plan clinique et morphologique une entité bien à part (fig. 4). Ce ne sont pas des ulcères ("CLPU") et il conviendrait donc plutôt de les rebaptiser *contact lens induced non infectious focal peripheral infiltrates*. Sur le plan étiologique, il pourrait s'agir d'une réaction d'hypersensibilité à des bactéries à Gram+ de type staphylocoque [14].



FIG. 4 : Infiltrat non infectieux focal périphérique typique.

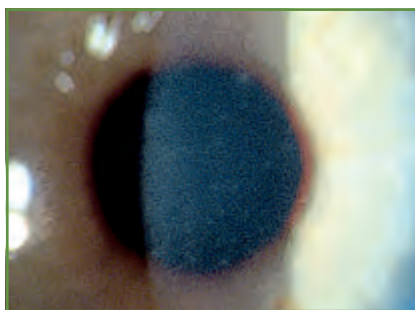


FIG. 5 : Petits infiltrats multifocaux disséminés de type CLAIK.

>>> Tous les autres infiltrats souvent multiples, d'aspect polymorphe (multifocaux, diffus...)

Ils simulent parfois une kératite à adénovirus, sont de localisation variable, et s'observent aussi bien dans le CLARE que les diverses kératites à infiltrats décrites par Sweeney et Sacco (fig. 5). Ils pourraient être regroupés sous un même acronyme *contact lens induced non infectious polymorphic infiltrates* avec quatre scores de gravité et des nuances quant à leur circonstance d'apparition (CLARE). Sur le plan étiologique, ils semblent souvent liés à la présence de bactéries à Gram- [7].

[Conclusion

Les infiltrats décrits par Sacco sous le nom de CLAIK ne sont pas une pathologie nouvelle et leur pathophysiologie n'est pas différente a priori de celle des autres infiltrats décrits par Sweeney. Le rapport entre la survenue de ces infiltrats et certaines associations de matériaux et de solutions d'entretien reste à établir par une étude prospective multicentrique. Aucune augmentation de l'incidence de ces complications non infectieuses n'a été relevée depuis 1996 dans mes observations personnelles.

La prévention de ces complications repose avant tout sur l'abandon du port permanent et sur une hygiène stricte en privilégiant les solutions à base de peroxyde d'hydrogène.

L'adoption d'une nouvelle classification simplifiée des infiltrats induits par lentilles est souhaitable.

Bibliographie

1. MELLY R. Complications inflammatoires aiguës non infectieuses. In : Malet F. Les lentilles de contact. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Elsevier Masson, Paris 2009 : 932-937.
2. SWEENEY DF, JALBERT J, COVEY M *et al*. Clinical characterization of corneal infiltrative events observed with soft contact lens wear. *Cornea*, 2003 ; 22 : 435-442.
3. SACCO AJ. Contact lens associated infiltrative keratitis and multipurpose solutions. *Contact Lens Spectrum*, 2011 ; 26 : 40-45.
4. CUTTER GR, CHALMERS RL, ROSEMAN M. The clinical presentation, prevalence and risk factors of focal corneal infiltrates in soft contact lens wearers. *CLAO J*, 1996 ; 22 : 30-37.
5. MELLY R. Sterile corneal infiltrates related to soft contact lens wear. Présentation orale, CLAO Meeting, Las Vegas 2001.
6. CHALMERS RL, WAGNER H, MITCHELL GL *et al*. Age and other risk factors for corneal infiltrative events and other inflammatory events in young soft contact lens wearers from the Contact Lens Assessment in Youth (CLAY) study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011 ; 52 : 6690-6696.
7. WILLCOX M, SHARMA S, NADUVILATH TJ *et al*. External ocular surface and lens microbiota in contact lens wearers with corneal infiltrates during extended wear of hydrogel lenses. *Eye & Contact Lens*, 2011 ; 37 : 90-95.
8. SZCZOTKA-FLYNN L, LASS JH, SETHI A *et al*. Risk factors for corneal infiltrative events during continuous wear of silicone hydrogel lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010 ; 51 : 5421-5430.
9. WILSON LA, McNATT J, REISCHL R. Delayed hypersensitivity to thimerosal in soft contact lens wearers. *Ophthalmology*, 1981 ; 88 : 804-809.
10. DIEG J *et al*. Performance of Polyquad, PHMB and peroxide solutions with silicone hydrogel lenses. Poster 5633/D942, ARVO, 2009.
11. CARNT NA, EVANS VE, NADUVILATH TJ *et al*. Contact lens-related adverse events and the silicone hydrogel lenses and daily wear care systems used. *Arch Ophthalmol*, 2009 ; 127 : 1616-1623.
12. KISLAN TP, HOM MM. Corneal infiltrates with multi purpose solutions and contact lens combinations. Poster 3424/D1041, ARVO, 2010.
13. WILLCOX M, CARNT N, DIEG J *et al*. Contact lens case contamination during daily wear of silicone hydrogels. *Optometry Vision & Science*, 2010 ; 87 : 456-464.
14. WU P, STAPLETON F, WILLCOX MDP. The causes and cures for contact lens induced peripheral ulcer. *Eye & Contact Lens*, 2003 ; 29 Suppl. 1 : 63-66.

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

REVUES GÉNÉRALES

Optique

Lunettes sur Internet : quelles solutions pour nos patients ?

De plus en plus de patients nous posent des questions au sujet des lunettes sur Internet. Ce nouveau mode de distribution offre des tarifs très attractifs. Mais la qualité est-elle au rendez-vous ?



→ V. AMELINE
Institut Arthur Vernes,
PARIS.

Deux modèles coexistent sur Internet : d'une part les sites qui vendent des lunettes montées : Direct-optic, Happyview, Sensee, etc ; et d'autre part les sites qui vendent des lunettes en kit (verres et montures séparément), le montage se faisant ensuite en magasin : Easy-verres, Krys, etc.

La plupart des sites fournissent les mêmes montures, les mêmes verres et les mêmes garanties que ceux distribués dans les magasins d'optique. Le critère le plus important dans la qualité devient alors la prise de mesures et le parfait centrage des verres en face des pupilles. Nous ferons un rappel sur le centrage des verres de lunettes ; puis nous verrons

comment chacun des modèles de lunettes sur Internet assure le centrage des verres.

Le centrage des verres de lunettes

Le centrage des verres de lunettes nécessite la prise de deux mesures : les demi-écarts pupillaires et la hauteur.

La norme ISO NF EN ISO 21987 définit des tolérances maximales pour les verres montés. Le Dr Subirna et le Dr Pagot du SNOF étaient membres du comité de normalisation. Les tolérances sont données en prisme induit ou en mm (*tableau I*).



Les demi-écarts pupillaires, distances entre l'arête du nez et chaque pupille, ne dépendent pas de la monture.

Les hauteurs entre le bas de la monture et la pupille ne peuvent être mesurées qu'avec la monture ajustée et posée sur le nez du porteur.

Conséquences de verres mal centrés

Pour des verres unifocaux, un décentrement va engendrer un effet prismatique. Pour un décentrement de 1 cm et une correction de 6 δ (correction vendue sur la plupart des sites), l'effet prismatique sera de 6 δ d'après la règle de Prentice (prisme induit en Δ = décentrement en cm x puissance en δ). L'effet prismatique va engendrer des hétérophories. Si les réserves fusionnelles ne sont pas suffisantes, le patient peut ressentir des maux de tête occipitaux, des douleurs derrière les yeux, des yeux qui tirent. L'acuité bino-

REVUES GÉNÉRALES

Optique

Tolérance sur les écarts pupillaires	Tolérance sur les hauteurs
Pour les puissances de 0,00 δ à 3,25 δ ⇒ max 0,67 Δ de prisme induit	Pour les puissances de 0,00 δ à 5,00 δ ⇒ max 0,50 Δ de prisme induit
Pour les puissances > 3,25 δ ⇒ 2,0 mm	Pour les puissances > 5,00 δ ⇒ 1,0 mm

TABEAU 1 : Tolérance sur le centrage des verres de lunettes (pour un prisme nul). (Source : ISO NF EN ISO 21987).

culaire est inférieure à la meilleure acuité monoculaire, et la vision stéréoscopique est mauvaise. Dans le plan horizontal, le couple oculaire peut compenser jusqu'à 3 dioptries prismatiques. Par contre, dans le plan vertical, une différence de hauteur binoculaire induisant un effet prismatique supérieur à 1 Δ peut ne pas être tolérée par le patient et lui créer, dans de nombreux cas, un inconfort ou une diplopie. Les tolérances de la norme ISO NF EN ISO 21987 sont donc tout à fait justifiées.

Pour les verres progressifs, en plus des effets prismatiques, il y a un risque de réduction du champ de vision et d'adaptation. Sur les verres progressifs, le couloir de progression entre la vision de loin et la vision de près est étroit, de 4 à 5 mm de large. Un décentrement horizontal de 3 mm peut alors réduire les champs de vision jusque 40 %.

Le décentrement vertical est beaucoup plus sensible. En effet, la puissance varie

le long du couloir de progression. 3 δ sur 20 mm, soit 0.15 δ/mm. Un décentrement de 5 mm va donc modifier la puissance de 0.75 δ. Or un écart de 0.75 δ en sphère n'est pas acceptable. Là encore la norme est tout à fait justifiée (*fig. 1*).

Le centrage par les sites de lunettes montées

Pour les écarts pupillaires, la plupart des sites de lunettes montées demandent une photo du sujet avec un étalon (règle posée sur le front par exemple). La précision est alors d'environ 3 mm. En effet, lors de la prise de la photo, le patient peut regarder à l'infini ou fixer son appareil photo (ou sa webcam) en vision de près. La convergence binoculaire en VP n'est pas prise en compte. Si on s'en réfère à la norme ISO NF EN 21987, il en découle (pour un prisme nul), que la puissance maximale que ces sites devraient proposer est : $0,67 \Delta / 0,3 \text{ cm} = 2,25 \delta$ (règle de Prentice). Or ces sites proposent tous des puissances allant jusqu'à 6,00 δ, voire plus. Ces sites ne respectent donc pas la norme et sont donc à proscrire.

La hauteur est la distance entre le bas de la monture et la pupille. Bien évidemment cette mesure dépend de la monture et de la façon dont elle est ajustée sur le visage du patient. Il en découle que la mesure en hauteur est impossible à prendre sur Internet. Il faudrait pour cela pouvoir ajuster une monture à distance ! Ces sites prennent donc des mesures de hauteur statistiques ou standard. Cela pose évidemment un vrai problème de Santé publique, plus encore pour

les progressifs. La norme n'est évidemment pas respectée. Ces sites sont donc à proscrire formellement pour les verres progressifs.

En conclusion, les sites de lunettes complètes conviennent uniquement pour les unifocaux de faible puissance (max 2.25 δ).

Le centrage par les sites de lunettes en kit

Comme nous venons de le voir, les limites des lunettes montées sur Internet viennent de l'absence de contact physique entre le patient et l'opticien. C'est seulement via ce contact qu'un centrage rigoureux peut être assuré, aussi bien en écart qu'en hauteur. Les sites de lunettes en kit résolvent ce problème : les clients achètent les lunettes en kit (verres + montures), le centrage se fait ensuite chez un opticien partenaire du site. La norme ISO NF EN 21987 peut ainsi être respectée.

Easy-verres fut le premier site à proposer l'achat en kit sur Internet. Avec 800 opticiens partout en France, Easy-verres.com est leader des lunettes en kit sur Internet. Notons aussi Krys (800 opticiens) et Evioo (350 opticiens) qui proposent des lunettes en kit.

En conclusion, la vente de lunettes en kit sur Internet permet d'équiper nos patients en unifocaux et en progressifs sans risque de décentrage et à des prix tout à fait compétitifs.

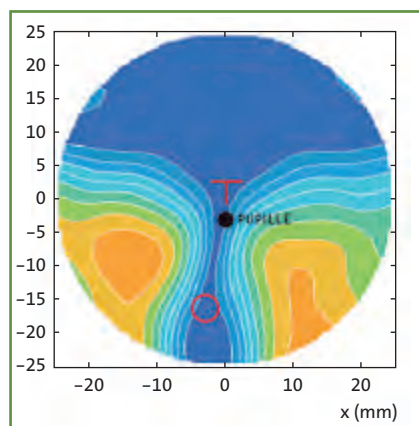


FIG. 1 : Courbe d'iso-astigmatisme d'un verre progressif courant plan add +3.00.

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

REVUES GÉNÉRALES

Micronutrition

Nutrition et œil, en dehors de la DMLA

RÉSUMÉ : L'œil ne serait-il pas le miroir de l'alimentation ? Si le rôle de la nutrition semble majeur dans la survenue de la DMLA, il est moins connu pour d'autres segments et pathologies oculaires. Or le rôle du stress oxydatif et de ses facteurs métaboliques (index glycémique et charge glycémique) et nutritionnels (vitamine C notamment) semble important. Bien que les preuves définitives manquent encore pour des nutriments spécifiques, une approche globale de la nutrition est sans doute une voie intéressante. Concernant le glaucome, les données sont complexes et feraient intervenir, selon les stades de la maladie, le rapport oméga 3/oméga 6. Les pathologies du vitré, la rétinopathie diabétique impliquent la glycation et la glyco-oxydation. La symptomatologie de l'œil sec est modulée par les acides gras essentiels. Quant à la rétinite pigmentaire, elle peut être améliorée par la vitamine A et les oméga 3 à forte dose.



→ J.M. LECERF
Service de Nutrition,
Institut Pasteur,
LILLE.

L'œil ne serait-il pas seulement la lucarne de l'organisme, mais aussi son reflet, véritable vitrine de notre état de santé et donc de notre état nutritionnel. "Dis-moi ce que tu vois, je te dirai comment tu vis" pourrait être le nouveau dicton de la nutrition.

Si cela semble de plus en plus vrai pour la fonction rétinienne, de la vie in utero à la vieillesse avec la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [1], qu'en est-il des autres structures et fonctions oculaires ?

En dehors de la DMLA, d'autres pathologies peuvent être concernées par des facteurs nutritionnels : la cataracte, le glaucome, les pathologies du vitré, la rétinopathie diabétique, le syndrome de l'œil sec et la rétinite pigmentaire.

[La cataracte [2]

1. Mécanismes

Le cristallin, seul organe transparent de l'organisme, est constitué à 63 % d'eau et

35 % de protéines, dont les cristallines, protéines de structure du cristallin. Les modifications oxydatives du cristallin, liées au stress oxydant photo-induit par les radiations solaires et l'exposition aux ultraviolets, induisent une perte de transparence. Le tabagisme est un facteur aggravant puisqu'il augmente la production d'espèces oxygénées réactives (EOR) et diminue l'apport en antioxydants, compte tenu de l'alimentation déficiente en fruits et légumes des fumeurs. Les systèmes de défense antioxydants sont représentés par des facteurs endogènes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase...), eux-mêmes sous la dépendance respectivement du zinc et du sélénium, et par des facteurs exogènes (vitamines C et E en interdépendance) et caroténoïdes (lutéine et zéaxanthine, L et Z).

Des données expérimentales sous-tendent le rôle de ces facteurs nutritionnels : la vitamine C a par exemple une teneur 10 fois plus élevée dans le cristallin que dans le plasma chez l'homme, et jusqu'à 30 fois plus dans d'autres espèces animales diurnes ; et chez l'animal carencé en vitamine C, une cataracte apparaît.

REVUES GÉNÉRALES

Micronutrition

A côté de l'oxydation des protéines, le rôle de la glycation des protéines est bien établi dans la cataracte du diabète. Le rôle cataractogène du galactose observé dans certaines espèces animales passerait en partie par l'accumulation du galactitol (voies des polyols) dans le cristallin.

2. Les études épidémiologiques

L'exposition au soleil et le tabagisme sont des facteurs de risque de cataracte bien établis, vraisemblablement via le stress oxydatif qu'ils génèrent.

Des études ont montré une corrélation inverse entre la densité optique du cristallin, indicateur du degré d'avancement de la cataracte, et la densité maculaire, témoin de la richesse en L et Z. Un apport élevé en L et Z et en aliments riches en ces caroténoïdes est associé à une réduction du risque de chirurgie de la cataracte [3]. Des apports élevés en caroténoïdes sont associés à une réduction du risque d'opacités sous-capsulaires postérieures dans la *Nurse Study* [4]. D'autres études prospectives ont mis en avant la mise en relation inverse avec les apports alimentaires en L et Z (in 2); en revanche, dans la *Beever Dam Eye Study*, il n'y avait pas de lien avec les concentrations plasmatiques, excepté chez les sujets de plus de 65 ans (in 2).

Plusieurs études ont montré un lien entre le maintien d'une activité lactasique et la fréquence de la cataracte. Le pic de galactosémie plus élevé chez les sujets âgés diabétiques serait impliqué du fait d'une plus faible activité galacto-kinasique.

L'hyperglycémie est un facteur de stress oxydatif [5] et un facteur de cataracte lié à l'âge, indépendamment du rôle de la glycation des protéines dans la survenue de la cataracte du diabète. Plusieurs études se sont penchées sur le rôle de l'apport glucidique quantitatif et qualitatif (index glycémique) et du produit des deux (charge glycémique). Une étude concernant la charge glycémique est négative [6], les autres sont

positives, soit avec l'apport glucidique [7], soit avec l'index glycémique [8], soit avec l'apport glucidique et avec l'index glycémique [9].

De nombreuses études ont porté sur les autres antioxydants et sur l'ensemble de l'alimentation. Selon les études, les apports alimentaires en vitamine C, vitamine A, bêta-carotène, vitamine E, en multivitamines (prise de suppléments) sont inversement associés ou non à une réduction du risque de survenue d'une cataracte dans les études prospectives. La prise de suppléments en vitamine C est associée dans plusieurs études à une réduction du risque de cataracte de façon importante (-55 % réf. 32 à -75 % (in 2). Dans la célèbre *Blue Mountains Eye Study*, sur un suivi de 10 ans, les sujets du plus haut quintile en vitamine C (alimentation + suppléments) avaient une réduction de 45 % du risque de survenue de cataracte nucléaire, et des apports au-dessus de la médiane en antioxydants combinés (vitamines C, E, bêta-carotène et zinc) étaient associés à une réduction de 49 % de ce risque [10]. En ce qui concerne les taux plasmatiques, les résultats sont variables selon les études tant pour la vitamine C que pour α et γ tocophérols.

Une consommation élevée de fruits et de légumes est associée à une petite réduction (10-15 %) de la survenue d'une cataracte chez les femmes [11].

Très récemment dans la cohorte EPIC-Oxford [12], la réduction du risque de survenue d'une cataracte était de 40 % chez les végétaliens, 30 % chez les ovolacto-végétariens, 21 % chez les consommateurs de poisson, 15 % chez les petits mangeurs de viande (< 50 g/j) comparativement aux gros mangeurs de viande (> 100 g/j).

D'autres facteurs ont été identifiés sur le plan épidémiologique; c'est le cas de l'obésité, notamment de la surcharge abdominale, et de la grande taille, notamment les opacités sous-capsulaires

postérieures, ce qui pourrait être médié par une intolérance au glucose [13-15]. Une étude a mis en évidence une relation positive entre un apport élevé en acides gras polyinsaturés et le risque de cataracte, sans que l'on puisse avoir une explication mécaniste [16]. Enfin, dans l'étude POLA, la dénutrition est associée à un risque accru de cataracte, sans doute du fait de l'impact lié aux carences en acides aminés et en vitamines [17].

Quelques études d'intervention avec des suppléments vitaminiques (non spécifiquement orientés vers la prévention de la cataracte) ont été réalisées: la plupart ont été négatives (in 2).

Au total, dans le risque de survenue de cataracte, de nombreuses données sont en faveur du rôle de facteurs qui modulent le stress oxydatif mais, en dehors de la vitamine C pour laquelle il y a davantage d'arguments cohérents, il est difficile d'établir un bénéfice formel à un facteur unique.

[Le glaucome

Le glaucome [18, 19] à angle ouvert est une pathologie chronique complexe avec une hypertension générant une hyperpression intraoculaire en partie responsable d'une atrophie optique. Le stress oxydatif provoquerait des modifications de la matrice extracellulaire du trabéculum: ces modifications concernent l'élastine liée au risque de survenue d'une atrophie optique et le collagène dont les modifications sont, elles, corrélées à l'augmentation de la pression intraoculaire. Les premières seraient surtout influencées par les antioxydants liposolubles telles que la vitamine E, tandis que les secondes seraient surtout influencées par les antioxydants hydrosolubles tels que le glutathion.

Une étude très récente transversale a montré le rôle de facteurs nutritionnels impliqués dans le stress oxydatif tels que des apports élevés de fer (≥ 18 mg/j), de

calcium (≥ 800 mg/j), ou des deux, mais sans qu'il y ait d'effet-dose, mais plutôt un effet de seuil [20].

Le rôle des acides gras essentiels est suggéré de longue date, en tant que précurseurs d'eicosanoïdes (prostaglandines, leucotriènes) impliqués dans l'inflammation. Or certains médicaments du glaucome, en mimant certaines actions de la prostaglandine PGF2 α , diminuent la pression intraoculaire en augmentant l'efflux d'humour aqueux par la voie uvéosclérale et en augmentant l'activité des enzymes qui "digèrent" la matrice extracellulaire, les métalloprotéinases. Un régime riche en oméga 3 et pauvre en oméga 6 pourrait, en diminuant la synthèse de PGF2, favoriser une augmentation de la pression intracellulaire. C'est ce que semblaient confirmer les études *Nurses' Health* et *Health Professionals Follow-up* [21] en montrant qu'un ratio oméga 3/oméga 6 élevé était un facteur de glaucome primitif à angle ouvert dans le groupe des sujets à pression élevée; alors que dans le groupe des sujets à pression normale, l'augmentation du rapport oméga 3/oméga 6 est bénéfique avec une diminution du risque de 18 %. Dans ce cas, les oméga 3 et particulièrement le DHA agiraient comme neuroprotecteurs conduisant à protéger les cellules ganglionnaires de la mort. Or celle-ci survient aussi dans certains glaucomes à pression stabilisée. Chez des sujets ayant un glaucome primitif à angle ouvert, il a été montré que la teneur en phosphatidylcholine transportant le DHA des érythrocytes et le niveau des plasmalogènes des érythrocytes étaient abaissés et que leur diminution était corrélée à la perte du champ visuel [22].

Le vitré

Le vitré [23] est un gel qui contient 99 % de son poids d'eau. Il est principalement composé de hyaluronane, de collagène, de protéoglycanes porteurs de glycosaminoglycanes sulfatés comme les chondroïtines sulfates et d'électrolytes. Les seules cellules du vitré, à l'état normal, synthé-

tisant ses différents composants, sont situées en périphérie sous la hyaloïde.

Le vitré est riche en acide ascorbique (943 mmol/kg), au même titre que le cristallin. La teneur en acide ascorbique du vitré augmente avec les apports alimentaires en vitamine C. L'acide ascorbique du vitré diminue l'exposition du cristallin à l'oxygène. La distribution de l'oxygène dans l'œil est finement régulée. Physiologiquement, il diffuse depuis la vascularisation rétinienne à travers le vitré près de la surface de la rétine, le cristallin devant être maintenu dans des conditions hypoxiques. De sorte qu'il existe un gradient de la concentration d'oxygène dans le vitré entre la rétine et le cristallin. Les niveaux d'oxygène sont plus bas dans le centre du vitré, ce qui suggère que le vitré peut consommer l'oxygène. L'état de gel du vitré préserve les niveaux d'acide ascorbique dans le vitré, ce qui entretient la consommation d'oxygène. Après vitrectomie, le gradient d'oxygène est absent ou réduit et le cristallin est ainsi exposé à l'oxygène, ce qui peut favoriser le développement d'une cataracte nucléaire. C'est peut-être en maintenant le niveau d'ascorbate dans le vitré que la vitamine C pourrait jouer un rôle dans la prévention de la cataracte.

La molécule d'hyaluronane est très sensible à la photodégradation et à l'attaque radicalaire. Sous leur effet, elle se dépolymérise et sa viscosité diminue. Sa dégradation radicalaire est inhibée par des enzymes antioxydantes (superoxyde dismutase, catalase) ainsi que par des capteurs de radicaux (acide urique). Les radicaux libres peuvent se former sous l'effet de la lumière (génération photochimique in vivo d'oxygène actif), de radiations ionisantes, de divers agents inflammatoires et des produits de Maillard.

La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique (RD) est un processus pathologique complexe comportant plusieurs étapes :

- d'abord la perte des péricytes, cellules capables de réguler le transport du glucose face à une hyperglycémie. Cela entraîne donc une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne et donc l'augmentation de la perméabilité vasculaire aboutissant à l'apparition d'œdèmes rétiens;
- puis la multiplication des cellules endothéliales sous l'effet de l'hypoxie et du VEGF, qui aboutit à l'occlusion progressive des capillaires;
- enfin, l'apparition de zones d'ischémie rétinienne qui déclenche l'angiogenèse visant à augmenter le flux sanguin dans le territoire lésé afin de prévenir la mort cellulaire.

Certaines voies biochimiques comme le stress oxydatif et la glycation non enzymatique des protéines (réaction de Maillard), contribuant aux produits terminaux de glycation (ou AGE) et induites par l'hyperglycémie, sont des mécanismes impliqués dans la RD.

Plusieurs études ont montré qu'en cas de RD la teneur en malondialdéhyde (MDA), marqueur du stress oxydatif, et en peroxydes lipidiques était accrue. La capacité antioxydante totale du vitré est diminuée ou augmentée, cette contradiction pouvant être liée à une différence dans les enzymes antioxydantes mesurées. Au cours de la RD, le *Pigment Epithelium-Derived Factor* (PEDF) est corrélé à la capacité antioxydante totale du vitré, cette protéine étant capable d'inhiber la glycation et la production d'AGE grâce à ses propriétés antioxydantes (in 22).

Récemment, les effets d'un régime enrichi en fructose (diabétogène) chez des souris apoB100 LDL récepteur -/- (modèle de rétinopathie) ont été étudiés : ils entraînent des modifications biochimiques (apparition d'EOR et de produits terminaux de glycation), une réponse inflammatoire et des altérations de la fonction rétinienne proches de la RD [24].

REVUES GÉNÉRALES

Micronutrition

POINTS FORTS

- ➞ La nutrition est impliquée dans la physiopathologie de nombreuses pathologies oculaires, cataracte en premier.
- ➞ Le stress oxydatif, lié à des déficits nutritionnels, vitamine C notamment, mais aussi à l'exposition au soleil et au tabagisme et à la charge glycémique, joue un rôle dans la survenue de la cataracte.
- ➞ Le rôle des produits terminaux de la glycation et du stress oxydatif est impliqué dans les pathologies du vitré et la rétinopathie diabétique.
- ➞ L'équilibre des acides gras essentiels intervient dans le syndrome de l'œil sec, dans le glaucome et dans la rétinite pigmentaire.
- ➞ Des conseils de nutrition sont importants pour la prévention. Des compléments nutritionnels peuvent être utiles dans certaines pathologies.

Concernant le rôle de facteurs nutritionnels dans le stress oxydatif au cours de la RD, une étude [25] n'a pas permis de mettre en évidence d'association entre les apports en antioxydants (vitamines E et C) et le risque de RD, mais les sujets utilisant des suppléments en vitamine C ou E avaient un risque réduit de 50 %. Enfin, plusieurs études ont montré un effet favorable de l'acide α lipoïque, un puissant antioxydant [26].

[Syndrome de l'œil sec

Le syndrome de l'œil sec [27] peut aussi être influencé par des facteurs nutritionnels. Le rôle des acides gras polyinsaturés passe par leur effet anti-inflammatoire. L'acide dihomogamma-linolénique C20:3n-6, précurseur de la PGE1, est anti-inflammatoire, ce qui explique son utilisation dans cette indication. De même, les acides gras oméga 3 et en particulier l'EPA (C20:5n-3), précurseur du PGE3, ont également un effet anti-inflammatoire. Une étude épidémiologique a montré une diminution de 62 % du risque de syndrome de l'œil sec en cas d'apport élevé en acides gras oméga 3 chez des femmes âgées [28].

[Rétine pigmentaire

Cette maladie génétique rare (1 sujet sur 4 000) a fait l'objet d'études sur l'effet d'une supplémentation en vitamine A et en DHA. Cette double supplémentation à fortes doses de vitamine A (15 000 ui) et de DHA (1 200 mg) sur une longue durée ralentit l'évolution de la maladie et le déclin visuel [29-32].

Bibliographie

1. LECERF J, DESMETTRE T. Nutrition and age-related macular degeneration. *J Fr Ophtalmol*, 2010; 33: 749-757.
2. LECERF J, DESMETTRE T. Cataracte et nutrition. EMC (Elsevier SAS, Paris) Ophtalmologie, 2005; 21-255A-30.
3. CHASAN-TABER L, WILLETT WC, SEDDON JM *et al.* A prospective study of carotenoid and vitamin A intakes and risk of cataract extraction in us women. *Am J Clin Nutr*; 1999; 70: 509-516.
4. TAYLOR A, JACQUES PF, CHYLACK LTJ *et al.* Long-term intake of vitamins and carotenoids and odds of early age-related cortical and posterior subcapsular lens opacities. *Am J Clin Nutr*; 2002; 75: 540-549.
5. HU Y, BLOCK G, NORKUS EP *et al.* Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *Am J Clin Nutr*; 2006; 84: 70-76; quiz 266-267.
6. SCHAUMBERG DA, LIU S, SEDDON JM *et al.* Dietary glycemic load and risk of age-related cataract. *Am J Clin Nutr*; 2004; 80: 489-495.
7. CHIU C, MORRIS MS, ROGERS G *et al.* Carbohydrate intake and glycemic index in relation to the odds of early cortical and nuclear lens opacities. *Am J Clin Nutr*; 2005; 81: 1411-1416.
8. TAN J, WANG JJ, FLOOD V *et al.* Carbohydrate nutrition, glycemic index, and the 10-y incidence of cataract. *Am J Clin Nutr*; 2007; 86: 1502-1508.
9. CHIU C, MILTON RC, GENSLE G *et al.* Dietary carbohydrate intake and glycemic index in relation to cortical and nuclear lens opacities in the age-related eye disease study. *Am J Clin Nutr*; 2006; 83: 1177-1184.
10. TAN AG, MITCHELL P, FLOOD VM *et al.* Antioxidant nutrient intake and the long-term incidence of age-related cataract: the Blue Mountains eye study. *Am J Clin Nutr*; 2008; 87: 1899-1905.
11. CHRISTEN WG, LIU S, SCHAUMBERG DA *et al.* Fruit and vegetable intake and the risk of cataract in women. *Am J Clin Nutr*; 2005; 81: 1417-1422.
12. APPLEBY PN, ALLEN NE, KEY TJ. Diet, vegetarianism and cataract risk. *Am J Clin Nutr*; 2011; 93: 1128-1135.
13. SCHAUMBERG DA, GLYNN RJ, CHRISTEN WG *et al.* Relations of body fat distribution and height with cataract in men. *Am J Clin Nutr*; 2000; 72: 1495-1502.
14. WEINTRAUB JM, WILLETT WC, ROSNER B *et al.* A prospective study of the relationship between body mass index and cataract extraction among us women and men. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 2002; 26: 1588-1595.
15. CAULFIELD LE, WEST SK, BARRON Y *et al.* Anthropometric status and cataract: the salisbury eye evaluation project. *Am J Clin Nutr*; 1999; 69: 237-242.
16. LU M, TAYLOR A, CHYLACK LTJ *et al.* Dietary fat intake and early age-related lens opacities. *Am J Clin Nutr*; 2005; 81: 773-779.
17. DELCOURT C, DUPUY A, CARRIERE I *et al.* Albumin and transthyretin as risk factors for cataract: the pola study. *Arch Ophthalmol*; 2005; 123: 225-232.
18. DESMETTRE T, ROULAND J, LECERF J. Glaucome et nutrition. Rôle des facteurs nutritionnels au cours des hypertension oculaires et du glaucome. EMC (Elsevier SAS, Paris), Ophtalmologie, 2005; 21-282-D-50.
19. BRON A. Micronutrition et glaucomes. In: Micronutrition et œil. Les nouvelles données en 2007. Bausch et Lomb (Edit), 2007; Montpellier: 151 p.
20. WANG SY, SINGH K, LIN SC. The association between glaucoma prevalence and supplementation with the oxidants calcium and iron. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 2012; 53: 725-731.
21. KANG JH, PASQUALE LR, WILLETT WC *et al.* Dietary fat consumption and primary open-angle glaucoma. *Am J Clin Nutr*; 2004; 79: 755-764.
22. ACAR N, BERDEAUX O, JUANEDA P *et al.* Red blood cell plasmalogens and docosahexaenoic acid are independently reduced in primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res*; 2009; 89: 840-853.
23. DESMETTRE T, LECERF J. Anatomie, rôle du vitré, le DPV lié à l'âge. *Réalités Ophtalmologiques*, 2012; 195: 14-18.

24. SIMON E, FOURGEUX C, BUTEAU B *et al.* Loss of rod sensitivity and gene expression in the retina of fructose-fed insulin-resistant unice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012.
25. MILLEN AE, KLEIN R, FOLSOM AR *et al.* Relation between intake of vitamins C and E and risk of diabetic retinopathy in the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Clin Nutr*, 2004; 79: 865-873.
26. ROBERTS R, LUAN H, BERKOWITZ BA. Alpha-lipoic acid corrects late-phase supernormal retinal oxygenation response in experimental diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006; 47: 4077-4082.
27. CREUZOT-GARCHER C. Implication des facteurs nutritionnels au cours de la sécheresse oculaire. In : Micronutrition et œil en pratique : les bases. Tome 1, Bausch et Lomb (Edit), 2005; Montpellier: 221 p.
28. MILJANOVIC B, TRIVEDI KA, DANA MR *et al.* Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr*, 2005; 82: 887-893.
29. WHEATON DH, HOFFMAN DR, LOCKE KG *et al.* Biological safety assessment of docosahexaenoic acid supplementation in a randomized clinical trial for x-linked retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*, 2003; 121: 1269-1278.
30. BERSON EL, ROSNER B, SANDBERG MA *et al.* Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment : subgroup analyses. *Arch Ophthalmol*, 2004; 122: 1306-1314.
31. BERSON EL, ROSNER B, SANDBERG MA *et al.* Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol*, 2004; 122: 1297-1305.
32. BERSON EL, ROSNER B, SANDBERG MA *et al.* Ω -3 intake and visual acuity in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol*, 2012; 130: 707-711.

L'auteur a déclaré être membre du Groupe d'experts en micronutrition oculaire (GEMO).



7^{es} JIFRO

Journées Interactives de Formation
de Réalités Ophtalmologiques

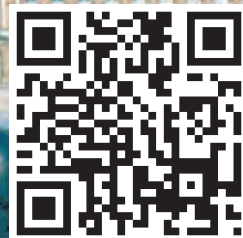
Retenez dès à présent les dates des 7^{es} JIFRO

Jeudi 30 janvier 2014

et

Vendredi 31 janvier 2014

Palais des Congrès – Versailles





THE WORLD IS BEAUTIFUL > TO LOOK AT *

* Le monde est si beau à regarder.

Lucentis® est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire (OM) secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique (avis de CT 18/01/12).

Une angiographie à la fluoresceïne doit être réalisée avant la mise sous traitement afin d'écartier les formes ischémiques qui ne sont pas des indications de Lucentis®. L'évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement et il est recommandé de la surveiller.



Lucentis® est un médicament d'exception : la prescription doit être accompagnée d'une ordonnance de médicament d'exception et ne peut avoir lieu que dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique.



LUCENTIS®
RANIBIZUMAB
10 mg/ml solution injectable
CHAQUE MOIS COMPTE

Lucentis 10 mg/ml Solution injectable (ranibizumab) DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques : Lucentis est indiqué chez l'adulte dans : • le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). • le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD). • le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). **Posologie et mode d'administration*** : Doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes (IVT). **Traitement de la DMLA néovasculaire** : dose recommandée : 0,5 mg (0,05 ml). Le traitement sera administré 1 fois / mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de 3 évaluations mensuelles consécutives effectuées au cours du traitement. Par la suite, contrôler l'acuité visuelle 1 fois / mois. Si nouvelle baisse de l'acuité visuelle due à la DMLA néovasculaire, réinstaurer le traitement. Réaliser des injections mensuelles jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit à nouveau stable lors de 3 évaluations mensuelles consécutives. L'intervalle entre 2 doses pas ne doit pas être inférieur à 1 mois. **Traitement de la baisse visuelle due à l'OMD ou à l'œdème maculaire (OM) secondaire à l'occlusion veineuse rétinienne (QVR)** : dose recommandée : 0,5 mg (0,05 ml). Le traitement sera administré 1 fois / mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de 3 évaluations mensuelles consécutives effectuées au cours du traitement. Si pas d'amélioration d'acuité visuelle à l'issue d'une 1^{ère} série de 3 injections, la poursuite du traitement n'est pas recommandée. Par la suite, contrôler l'acuité visuelle 1 fois / mois. Si nouvelle baisse de l'acuité visuelle due à l'OMD ou à l'OM secondaire à l'OVCR, réinstaurer le traitement. Réaliser des injections mensuelles jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit à nouveau stable lors de 3 évaluations mensuelles consécutives. L'intervalle entre 2 doses pas ne doit pas être inférieur à 1 mois. **Lucentis et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR** : cf. RCP complet. **Groupes de patients particuliers** : **Insuffisance hépatique** : aucune précaution particulière. **Insuffisance rénale** : aucune adaptation de dose. **Patients âgés** : aucune adaptation de dose, expérience limitée en cas d'OMD chez les patients > 75 ans. **Origine ethnique** : expérience limitée chez les personnes autres que caucasiennes. **Population pédiatrique** : pas de données disponibles. **Mode d'administration** : cf. RCP complet. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Patients présentant une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée. Patients présentant une inflammation intraoculaire active sévère. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*** : Réactions liées aux injections intravitréennes ; Élévations de la pression intraoculaire ; Traitement bilatéral ; Immunogénicité ; Utilisation simultanée avec d'autres médicaments anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) ; Interruption du traitement par Lucentis ; Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien ; Décollement rhéomatogène de la rétine ou trous maculaires ; Populations chez lesquelles les données sont limitées ; Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire ; Antécédents d'OVCR, forme ischémique d'OBVR ou d'OVCR : cf. RCP complet. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*** : **Fécondité, grossesse et allaitement*** ; **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*** : cf. RCP complet. **Effets indésirables*** : **Résumé du profil de tolérance** : La majorité des effets indésirables sont liés à la procédure d'injection intravitréenne. Effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés : douleurs oculaires, hyperhémies oculaires, augmentations de la pression intraoculaire, hyalites, décollements du vitré, hémorragies rétinienues, troubles visuels, corps flottants vitréens, hémorragies conjonctivales, irritations oculaires, sensations de corps étranger dans l'œil, sécrétions lacrymales accrues, blépharites, sécheresses oculaires et des prurits oculaires. Effets indésirables non oculaires les plus fréquents : céphalées, rhino-pharyngites et arthralgies. Effets indésirables moins fréquents mais plus graves comprennent : endophtalmies, cécités, décollements de la rétine, déchirures rétinienues et cataractes traumatiques iatrogènes. Les patients doivent être informés des symptômes de ces effets indésirables potentiels et doivent être alertés sur le fait qu'ils doivent informer leur médecin s'ils développent des signes tels que des douleurs oculaires ou une gêne accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision trouble ou diminuée, une augmentation du nombre de petites taches dans leur champ visuel ou une augmentation de la sensibilité à la lumière. **Effets indésirables observés dans les études cliniques** : cf. RCP complet. **Effets indésirables liés à la classe** : cf. RCP complet. **Surdosage*** : cf. RCP complet. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES*** : **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, médicament contre la néovascularisation, code ATC : S01LA04. **Liste I** - Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. **Lucentis 10 mg/ml** : EU/1/06/374/001 (2007, révisée 14.12.2011) ; CIP : 34009 378 101.5 g - boîte de 1. Prix : 1 002,38 €. Remboursement Séc. soc. 100 % selon la procédure des médicaments d'exception. **Prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique** : • Traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). • Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10, non éligibles au traitement par laser, c'est-à-dire en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. • Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). Le traitement par LUCENTIS doit être exclusivement administré par injection intravitréenne et par des ophtalmologistes expérimentés dans ce type d'injections. Agréé collect. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Novartis Europharm Limited Royaume-Uni - Représentant local : **Novartis Pharma S.A.S** 2 et 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison - Tél : 01.55.47.60.00 - Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00 - icm.phfr@novartis.com - FM10078-14

* «Pour une information complète, consulter le texte intégral du résumé des caractéristiques du produit, soit sur le site internet de l'ANSM si disponible, soit sur demande auprès du laboratoire.»
ARSENAL-CDM W65131 - Août 2012 - 12/09/63629490/PM/005