

réalités

OPHTALMOLOGIQUES

AU REVOIR SÉCHERESSE OCULAIRE,
BONJOUR OPTIVE®



Pour **soulager durablement**

optive®

profondément différent



Pour plus d'informations, tournez la page !

 **ALLERGAN**
Ophtalmologie



Optive® est un dispositif médical de classe IIa marqué **CE** 0459 fabriqué par Allergan Pharmaceuticals Ireland.

FR/0870/2012 – Décembre 2012

AU REVOIR SÉCHERESSE OCULAIRE, **BONJOUR OPTIVE®**



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

Pour **soulager durablement**

optive®

profondément différent



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 **CE** 0459 fabriqué par Allergan Pharmaceuticals Ireland.

 **ALLERGAN**
Ophtalmologie



réalités

OPHTALMOLOGIQUES

LE DOSSIER DMLA : actualités

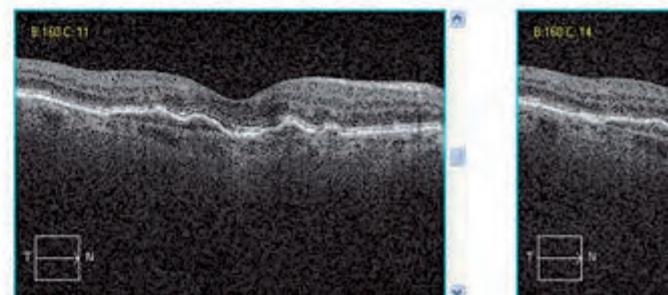
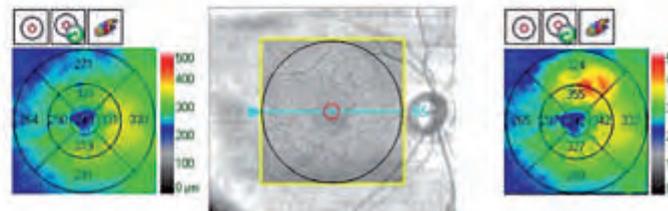
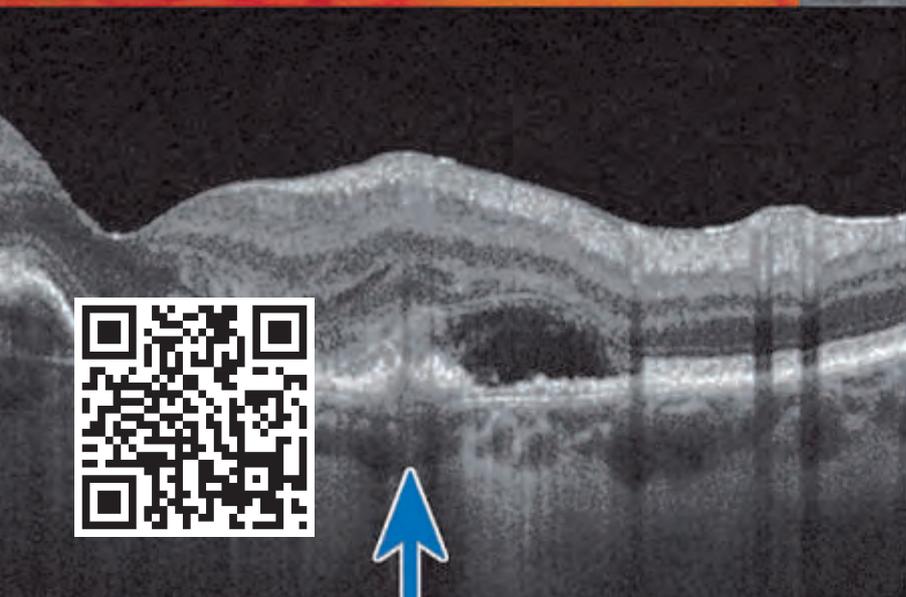
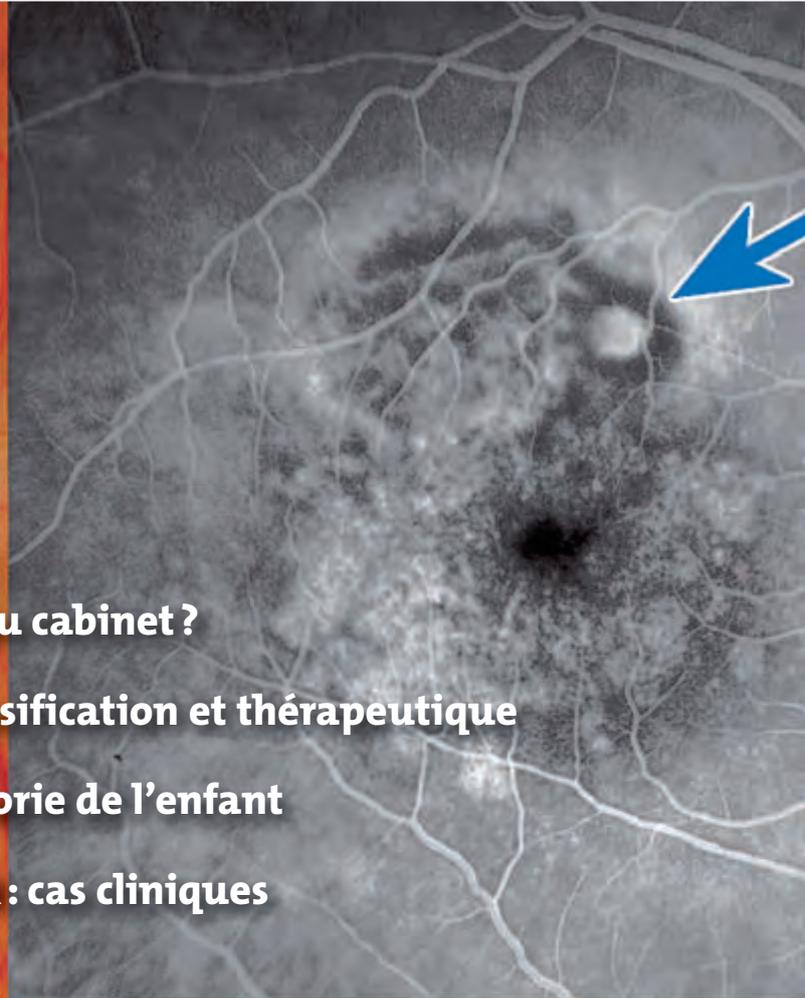
Risques oculaires des LED

Comment gérer la corticothérapie au cabinet ?

Fermeture primitive de l'angle : classification et thérapeutique

Conduite à tenir devant une anisocorie de l'enfant

Ozurdex au long cours dans les OVR : cas cliniques



EYLEA® est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA)



POUR AIDER VOS PATIENTS À VOIR LA VIE AU-DELÀ DES LETTRES



NOUVEAU



ONHRC

D K S N V

Z S O K N

La dose recommandée d'EYLEA® est de 2 mg d'affibercept, correspondant à 50 microlitres.

A l'instauration du traitement, EYLEA® est injecté une fois par mois pendant 3 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections.

Après les 12 premiers mois de traitement par EYLEA®, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques. Dans ce cas, le calendrier de suivi doit être déterminé par le médecin administrant le traitement et ces visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les injections programmées⁽¹⁾.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : EYLEA® 40 mg/ml, solution injectable en flacon ou en seringue pré-remplie. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : 1 mL de solution pour injection contient 40 mg d'affibercept. 3. FORME PHARMACEUTIQUE : Solution injectable. 4. DONNÉES CLINIQUES. Indications thérapeutiques : EYLEA® est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Posologie et mode d'administration : Injection intravitréenne par des médecins qualifiés, expérimentés dans l'administration d'injections intravitréennes. Posologie : La dose recommandée d'EYLEA® est de 2 mg d'affibercept, correspondant à 50 microlitres. Populations particulières. Mode d'administration : Contient plus que la dose recommandée de 2 mg. Le volume excédentaire à éliminer avant l'injection. Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active affibercept ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit. Infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée. Inflammation intraoculaire sévère active. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Endophtalmie. Élévation de la pression intraoculaire. Immunogénicité. Effets systémiques. Autre. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions. Fécondité, grossesse et allaitement : Grossesse : Utilisation non recommandée. Allaitement : Utilisation non recommandée. Fécondité. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas récupéré une fonction visuelle suffisante. Effets indésirables : Effets indésirables graves liés à la procédure d'injection (observés dans moins de 1 injection intravitréenne d'EYLEA® sur 1 000) : endophtalmie, cataracte traumatique et élévation passagère de la pression intraoculaire. Effets indésirables les plus fréquents (chez au moins 5 % des patients traités par EYLEA®) : hémorragie conjonctivale, douleur oculaire, décollement du vitré, cataracte, corps flottants vitréens et élévation de la pression intraoculaire. Surdosage : Peut entraîner une élévation de la pression intraoculaire. 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES. Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : médicaments ophtalmiques/médicaments contre la néovascularisation. Code ATC : S01LA05. Propriétés pharmacocinétiques. Données de sécurité préclinique. 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES. Liste des excipients. Incompatibilités : Ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Durée de conservation : 2 ans. Précautions particulières de conservation : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon ou la seringue pré-remplie dans son blister dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Nature et contenu de l'emballage extérieur : Boîte de 1. Précautions particulières d'élimination et manipulation : Usage unique exclusivement. 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Allemagne. 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : EU/1/12/797/001 - 267 835-0 ou 34009 267 835 0 1 ; EYLEA® 40 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie - Seringue pré-remplie (verre) - Boîte de 1 seringue pré-remplie. EU/1/12/797/002 - 267 836-7 ou 34009 267 836 7 9 ; EYLEA® 40 mg/ml, solution injectable en flacon - Flacon (verre) - Boîte de 1 flacon. Code CIP flacon : 267 836-7 ou 34009 267 836 7 9. Code CIP seringue pré-remplie : 267 835-0 ou 34009 267 835 0 1. 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION : Décembre 2012. 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : Septembre 2012. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE : Liste 1. Uniquement sur ordonnance. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Produit non disponible, non remboursable Sec. Soc, non agréé coll. à la date du 31 décembre 2012. Demandes à l'étude. Représentant local : Bayer Santé, 220 avenue de la recherche 59120 Loos. Tél (N° vert) : 0 800 87 54 54. www.bayerhealthcare.fr. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. Pour plus d'informations, vous pouvez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site internet de l'ANSM ou sur demande auprès de notre laboratoire.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit.

Produit non disponible, non remboursable à la date du 31/12/2012.
Demandes d'admission à l'étude.

 **EYLEA®**
(affibercept 40 mg/ml, solution injectable)



7^{es} JIFRO

Journées Interactives de Formation
de Réalités Ophtalmologiques

Jeudi 30 janvier 2014

Quand l'acuité visuelle baisse
(DMLA, myopie forte, presbytie, kératocône)

sous la présidence du Pr R. Tadayoni et du Dr D. Gatinel

Vendredi 31 janvier 2014

Surface oculaire

sous la présidence du Pr P.J. Pisella

Palais des Congrès – Versailles



BRÈVES

Traitement de la DMLA atrophique

MATA NL, LICHTER JB, VOGEL R. Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina*, 2013, 33 : 498-507.

Bien que la pathogénie des formes atrophiques de la DMLA (fig. 1) reste mal élucidée, plusieurs pistes thérapeutiques sont envisagées visant à ralentir l’extension des plages d’atrophie (fig. 2). Parmi celles-ci, le fenrétinide, administrable par voie orale, diminue l’apport du rétinol au niveau de la rétine et de l’épithélium pigmentaire (EP) en bloquant sa protéine de transport sérique, la *Retinol Binding Protein* (RBP). Le fenrétinide (N-(4-hydroxy) rétinamide, 4-HPR) est un dérivé synthétique de la vitamine A qui agit comme un leurre vis-à-vis de la RBP.

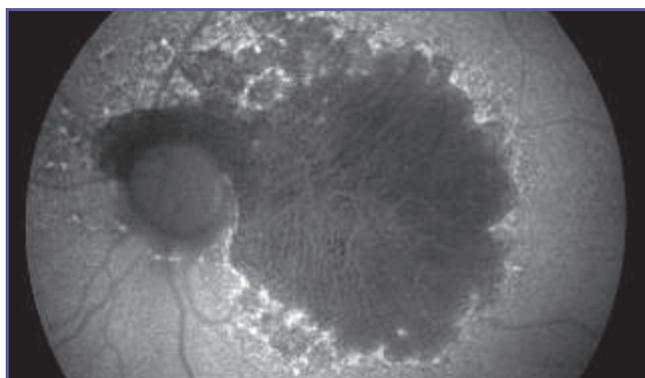


FIG. 1 : Atrophie géographique étendue à l’ensemble de la macula (cliché en autofluorescence sur Topcon).

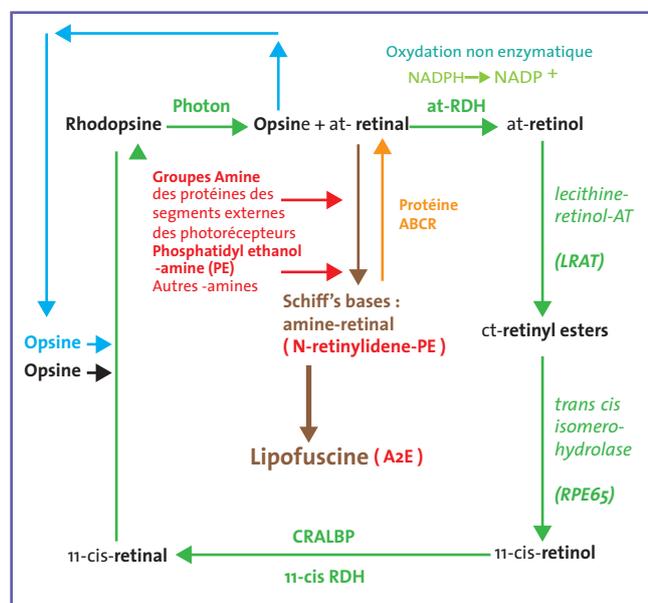


FIG. 2 : Cycle de la vision : La voie produisant la lipofuscine et l’A2E est indiquée en marron.

Pistes thérapeutiques
◆ Prévenir la perte des photorécepteurs <i>Neuroprotection (CNTF)</i>
◆ Diminuer l’inflammation <i>Voie du complément (POT-4, Eculizumab...)</i>
◆ Prévenir les dégâts oxydatifs <i>AREDS 2</i> <i>Interagir avec le cycle de la vision (Fenrétinide)</i>
◆ Formes évoluées <i>Moyens optiques</i>

TABLEAU I : Diverses pistes pour le traitement de la DMLA atrophique.

Le rétinol intervient dans le cycle de la vision (Tableau I) et, parmi ses métabolites, l’A2E (N-retinylidene-N-retinylethanolamine), le principal composant de la lipofuscine de l’épithélium pigmentaire, a de nombreuses propriétés toxiques qui peuvent en faire un élément de la pathogénie de l’affection.

Avec l’âge et l’exposition à la lumière, l’A2E s’accumule dans les phago-lysosomes de l’EP. Il serait responsable de la production de radicaux libres, d’une altération de la fonction des lysosomes [1, 2]. L’A2E aurait un rôle pro-apoptotique sur les cellules de l’EP [3], il activerait la cascade du complément. Enfin, à des concentrations élevées, il pourrait agir comme un détergent cationique vis-à-vis des membranes biologiques [4].

Dans cette étude de phase II, les auteurs ont donc testé l’efficacité du fenrétinide (100 et 300 mg par jour, par voie orale) pour ralentir l’extension des lésions chez les patients atteints d’atrophie géographique. Il s’agissait d’un essai prospectif en double insu avec groupe placebo. L’étude a inclus 246 patients sur 30 sites cliniques aux États-Unis.

Les auteurs montrent que l’administration orale de fenrétinide induisait une réduction réversible et dose-dépendante des taux sériques de complexes RBP-Rétinol chez les patients traités. Cette réduction des taux sériques était associée à une tendance à la diminution de l’extension des plages d’atrophie.

En particulier, les patients qui recevaient 300 mg/j de fenrétinide qui ont présenté une diminution des niveaux de rétinol sérique ont eu une réduction moyenne de 0,33 mm² dans le taux de croissance de la lésion par an par rapport aux sujets du groupe placebo (1,70 mm²/an vs 2,03 mm²/an, respectivement, P = 0,1848).

Dans cette étude, le traitement par fenrétinide a également réduit l’incidence de la néovascularisation choroïdienne (réduction d’environ 45 % du taux d’incidence dans les groupes de fenrétinide combinés par rapport au placebo, P = 0,0606). Cet effet thérapeutique n’était pas dose dépendante et correspond aux propriétés anti-angiogéniques de la molécule, déjà observés par ailleurs.

Les auteurs concluent que cette étude de phase II confirme le profil de sécurité de la molécule déjà observée dans d'autres pathologies et incite à réaliser une étude de phase III pour le traitement de l'atrophie géographique.

Le fennétinide a été utilisé dans diverses pathologies au cours des 25 dernières années (polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, divers cancers...). Bien que la molécule ait eu une efficacité limitée dans ces pathologies, son innocuité et sa bonne tolérance sont considérées comme démontrées. Un effet secondaire observé dans tous les essais cliniques est une adaptation retardée à l'obscurité (héméralopie) en rapport avec les niveaux réduits de rétinol dans le cycle de la vision.

Bibliographie

1. SPARROW JR, ZHOU J, BEN-SHABAT S *et al.* Involvement of oxidative mechanisms in blue-light-induced damage to A2E-laden RPE. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002; 43: 1 222-1 227.
2. FINNEMANN SC, LEUNG LW, RODRIGUEZ-BOULAN E. The lipofuscin component A2E selectively inhibits phagolysosomal degradation of photoreceptor phospholipid by the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 2002; 99: 3 842-3 847.
3. SUTER M, REME C, GRIMM C *et al.* Age-related macular degeneration. The lipofuscin component N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine detaches proapoptotic proteins from mitochondria and induces apoptosis in mammalian retinal pigment epithelial cells. *J Biol Chem*, 2000; 275: 39 625-39 630.
4. DE S, SAKMAR TP. Interaction of A2E with model membranes. Implications to the pathogenesis of age-related macular degeneration. *J Gen Physiol*, 2002; 120: 147-157.

DEP vascularisés : prédire les retraitements

PENHA FM, GREGORI G, GARCIA FILHO CA *et al.* Quantitative Changes in Retinal Pigment Epithelial Detachments As A Predictor for Retreatment With Anti-VEGF Therapy. *Retina*, 2013; 33: 459-66.

Les soulèvements vascularisés de l'épithélium pigmentaire (DEP) constituent une forme particulière de néovascularisation occulte qui pose des problèmes thérapeutiques quotidiens aux rétiniologues [1]. En effet, leur évolution difficilement prévisible et la possibilité de survenue d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire maculaire en ont fait des "persona non grata" pour toutes les études pivots des traitements de la DMLA depuis la PDT jusqu'aux anti-VEGF. En dehors des résultats d'études pilotes, il est donc difficile pour les praticiens de trouver des éléments de référence pour guider le traitement initial de ces DEP et encore davantage pour guider le rythme des retraitements par anti-VEGF. La seule étude multicentrique réalisée sur grand échantillon incluant des DEP vascularisés est l'étude CATT [2].

En pratique, il est fréquent de parvenir à assécher un décollement séreux rétinien (DSR) associé à un DEP, de diminuer tout au moins l'épaisseur du DEP et de parvenir à une certaine amélioration fonctionnelle. Le jeu des retraitements consiste alors à

maintenir l'évolution fonctionnelle en traitant en PRN suivant la mesure de l'épaisseur maculaire en OCT et la reprise ou non d'un DSR. Une situation courante est celle d'une majoration de l'épaisseur du DEP sans modification fonctionnelle ni reprise du DSR. Dans cette situation, il est difficile de déterminer s'il faut retraiter ou non...

Les auteurs de cette étude rétrospective réalisée au *Bascom Palmer Eye Institute* dans l'équipe de Phil Rosenfeld ont utilisé l'OCT en spectral domain pour mesurer a posteriori la surface et le volume du DEP chez des patients traités par anti-VEGF. Ils ont cherché à évaluer la relation entre les fluctuations du volume du DEP et les retraitements guidés par l'évolution fonctionnelle et la reprise des phénomènes exsudatifs.

L'utilisation de l'OCT spectral pour évaluer le volume du DEP rompt finalement avec l'imagerie traditionnelle des DEP en angiographie qui analysait surtout l'évolution de leur surface et le risque de déchirure à travers des signes indirects [3].

L'étude reprend les cas de 14 patients avec un DEP vascularisé, suivis entre novembre 2008 et janvier 2011, traités par anti-VEGF suivant un schéma PRN et bénéficiant à chaque consultation de contrôle d'un OCT Cirrus. Dans l'ensemble du suivi de ces 14 yeux, à l'issue de 57 consultations, les rétiniologues prenant en charge les patients n'avaient pas retenu d'indication de retraitement. En reprenant les données de l'OCT SD de ces 57 consultations, les auteurs de l'article ont mesuré une augmentation de volume du DEP pour 8 consultations. Dans ces 8 cas, un traitement s'est avéré nécessaire lors de la consultation suivante (sur la base d'une reprise du DSR ou de l'œdème rétinien). Pour les 49 autres consultations, le volume du DEP n'avait pas augmenté et aucun traitement n'a été nécessaire lors de la consultation de suivi suivante.

Les auteurs concluent qu'une quantification de la variation du volume du DEP pourrait être un critère précoce de retraitement des patients présentant cette forme complexe de néovascularisation occulte de la DMLA.

Bibliographie

1. GASS JD. Pathogenesis of tears of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol*, 1984; 68: 513-519.
2. MARTIN DF, MAGUIRE MG, YING GS *et al.* CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2011; 364: 1 897-1 908.
3. COSCAS G, KOENIG F, SOUBRANE G. The pretear characteristics of pigment epithelial detachments. A study of 40 eyes. *Arch Ophthalmol*, 1990; 108: 1 687-1 693.

T. DESMETTRE

Centre de Rétine Médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.

DMLA :
AYONS LE 2^{ÈME} ŒIL, À L'ŒIL.



Fond d'œil droit - Drusen. Cliché fourni par le CIL, Paris XV • Fond d'œil gauche - DMLA. Cliché fourni par le CIL, Paris XV

Si un patient est atteint d'une DMLA exsudative à un œil, il y a près de 50% de risque que son autre œil le soit lui aussi dans l'avenir ⁽¹⁾.

Il doit donc être sensibilisé à l'autosurveillance et surveillé systématiquement avec un examen régulier du fond d'œil ^(1,2).

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. Lebuisson, 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 Gatinel

CONSEILLER DE LA RÉDACTION

Dr Thierry Amzallag

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr Richard Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

Evelyne Kerfant, Agnès Le Fur

RÉDACTEUR GRAPHISTE

Marc Perazzi

MAQUETTE, PAO

Elodie Lelong

PUBLICITÉ

Dominique Chargy

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 : info@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 : 2^e trimestre 2013



Mai 2013 #203

↳ BRÈVES

- 6** Traitement de la DMLA atrophique
DEP vascularisés :
prédire les retraitements
T. Desmettre

↳ LE DOSSIER

DMLA : actualités

- 10** En pratique, on retiendra
11 Editorial
E. Souied
12 Epidémiologie de la DMLA
V. Le Tien
15 Génétique de la DMLA
J. Zerbib, N. Levezuel, E. Souied
17 Imagerie de la dégénérescence
maculaire liée à l'âge en 2013
T. Desmettre, S.Y. Cohen
23 Traitement de la DMLA exsudative
N. Puche
27 DMLA atrophique
F. Lalloum

↳ REVUES GÉNÉRALES

- 31** Risques oculaires des LED
F. Behar-Cohen
36 Comment manier la corticothérapie
locale et générale en cabinet ?
C. Turpin
44 Fermeture primitive de l'angle :
classification et thérapeutique
en pratique
G. Contraires
52 Conduite à tenir devant
une anisocorie de l'enfant
A. Sauer, C. Speeg-Schatz

↳ MISE AU POINT

- 56** Utilisation de l'Ozurdex® au long
cours dans les occlusions veineuses
rétiniennes : cas cliniques
B. Wolff, C. Dubois-Roussel,
Q. Veillerot, M. Mauget-Faÿsse

LE DOSSIER

DMLA : actualités

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Epidémiologie de la DMLA

- ↳ Les grandes études épidémiologiques montrent une augmentation nette de la prévalence de la DMLA avec l'âge.
- ↳ En France, les données épidémiologiques sont comparables à celles des autres pays industrialisés.
- ↳ Les formes néovasculaires sont environ deux fois plus fréquentes que les formes atrophiques.

Génétique de la DMLA

- ↳ La DMLA est une maladie complexe, hétérogène sur le plan clinique et multifactorielle, associant des facteurs environnementaux et des facteurs de prédisposition génétique.
- ↳ Deux gènes majeurs de susceptibilité à la maladie ont été indentifiés ces dernières années. Il s'agit des gènes *CFH* et *ARMS2*. Les variants à risque sont fréquents dans la population générale, ils représentent des facteurs forts de prédisposition à la maladie.
- ↳ Le rôle des facteurs de susceptibilité génétiques de la DMLA ne s'arrête pas à une simple modification du risque de développer un jour la maladie, car il est probable qu'ils influencent également l'évolution vers certaines formes cliniques de la maladie, ainsi que la réponse aux différentes thérapeutiques préventives et curatives.

Imagerie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

- ↳ L'angiographie apporte des informations liées aux propriétés optiques et biochimiques des tissus oculaires pathologiques mais aussi des colorants.
- ↳ L'OCT apporte des informations à caractère uniquement optique, mais dans un plan perpendiculaire à celui des informations apportées par l'angiographie.
- ↳ L'OCT montre particulièrement bien cette diminution des phénomènes exsudatifs et est devenu l'examen du suivi thérapeutique dans ce domaine.

Traitement de la DMLA exsudative

- ↳ Plusieurs protocoles sont disponibles : protocole mensuel, protocole PRN, protocole "*inject and extend*", ou traitement d'entretien.
- ↳ En cas de résistance, faire ICG pour éliminer le diagnostic de vasculopathie polypoïdale choroïdienne.
- ↳ En cas de vraie résistance, rapprocher les délais d'injections.

DMLA atrophique

- ↳ La DMLA atrophique est une maladie cécitante tardive lorsque la fovéola est atteinte.
- ↳ La supplémentation en lutéine, zéaxanthine et oméga-3 ralentit la progression de la maladie.
- ↳ La chirurgie de la cataracte n'augmente pas le risque d'évolution de l'atrophie géographique.
- ↳ De nombreuses molécules sont en cours d'évaluation dans le traitement de la maladie.

LE DOSSIER

DMLA: actualités

Editorial



→ **E. SOUIED**

Chef de Service en ophtalmologie,
CRETEIL.
Président de l'association DMLA.

Il nous est apparu utile de faire, tout d'abord, une mise au point sur les données récentes en épidémiologie et en génétique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Les données nouvelles en génétique changent radicalement notre perception des DMLA, beaucoup plus homogènes sur le plan génétique qu'elles ne pouvaient le paraître sur le plan clinique. Bien entendu, il s'agit d'affections multifactorielles, à la fois polygéniques et environnementales.

L'imagerie nouvelle a également largement contribué à changer et améliorer nos pratiques. L'apport de l'OCT et de l'OCT en face, nouvelle technique d'acquisition d'images OCT, permet d'analyser finement le contenu des décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP). Les DEP fibrovasculaires ou séreux, séreux avasculaires ou séreux vascularisés, ou encore drusénoïdes, présentent tous des caractéristiques différentes en OCT en face.

Concernant la thérapeutique de la DMLA exsudative, nous bénéficions depuis maintenant cinq ans de recul sur les injections d'anti-VEGF: leur bénéfice thérapeutique, les divers protocoles et leurs limites sont passés en revue dans ce dossier. Enfin, la question de 2013 sera de savoir en quoi l'arrivée de nouvelles molécules pourrait modifier nos pratiques.

La DMLA atrophique sera la prochaine évolution dans le domaine de la connaissance et de prise en charge de la DMLA. Dès à présent, il nous faut reconnaître les signes de progression de cette pathologie.

Je tiens à remercier l'ensemble des collaborateurs pour leur participation à ce dossier de *Réalités Ophtalmologiques*.

Bonne lecture.

LE DOSSIER

DMLA : actualités

Epidémiologie de la DMLA

RÉSUMÉ : Comprendre et connaître l'épidémiologie de la DMLA fait partie intégrante de la prise en charge des patients présentant une DMLA. Cela permet de mieux comprendre les facteurs de risques environnementaux et génétiques afin de développer des stratégies thérapeutiques préventives mais aussi curatives.

Axées au départ sur les populations des pays développés, les connaissances épidémiologiques de la maladie dans d'autres populations, en particulier les populations asiatiques, sont particulièrement utiles pour mieux appréhender certains facteurs de risques.

En France, les données épidémiologiques sont comparables à celles des autres pays développés. En se basant sur des projections statistiques, il est raisonnable de penser que le nombre de cas de DMLA va doubler d'ici 30 ans.



→ V. LE TIEN

Service d'Ophthalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal, CRETEIL.

Il est classique de dire que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de cécité légale dans les pays industrialisés à partir de l'âge de 50 ans. Mais derrière cette idée, qui peut s'apparenter à un dogme, sont sous-tendues certaines données qui méritent d'être actualisées. En effet, la DMLA est une maladie dont la présentation clinique est hétérogène et dont l'évolution est différente non seulement en fonction du phénotype, mais aussi en fonction de multiples facteurs environnementaux et génétiques.

La DMLA dans le monde

La DMLA est la principale cause de malvoyance dans les pays à haut niveau de vie. L'Organisation mondiale de la santé classe la DMLA au 3^e rang des causes de cécité légale toutes causes confondues, derrière la cataracte (47,8 %) et le glaucome (12,3 %) et devant la rétinopathie diabétique (4,8 %). Les données récentes tendent à montrer une augmentation de sa prévalence. Toutefois, il est très difficile de savoir si cela découle d'une meilleure connaissance de la maladie, notamment grâce à l'amélioration des techniques d'imagerie rétinienne, d'une

meilleure sensibilisation des médecins et des patients, ou encore du reflet du vieillissement des populations.

La plupart des études épidémiologiques internationales ont été réalisées dans les pays développés et sont monocentriques. Citons l'étude américaine de *BEAVER DAM* (1988-1990) [1], l'étude australienne *Blue Mountains* (1992-1994) [2], l'étude hollandaise de Rotterdam (1990-1993) pour les plus anciennes, l'étude multicentrique européenne *EUREYE* (2000-2003) [3]. Ces études montrent de façon très nette une augmentation des cas avec l'âge (*tableau I*).

Toutefois, l'étude d'autres populations permet de mettre en lumière certains aspects de la maladie. Il existe des variations importantes en termes de prévalence, d'incidence et de formes cliniques selon les populations [4]. La prévalence de la DMLA varie en effet selon l'origine ethnique : 2,4 % chez les sujets mélanodermes, 4,2 % chez les hispaniques, 4,6 % chez les asiatiques et 5,4 % chez les sujets blancs. La prévalence de la DMLA moins fréquente chez les mélanodermes a été confirmée dans d'autres études [5].

	Hommes < 70 ans	Hommes > 70 ans	Femmes < 70 ans	Femmes > 70 ans
ROTTERDAM	1,2 %	13,1 %	0,7 %	15,3 %
BEAVER DAM	1,9 %	5,6 %	2 %	7,8 %
BLUE MOUNTAINS	0,6 %	4,3 %	1,2 %	6,6 %
EUREYE	0,9 %	12,87 %	1,03 %	20,5 %

TABLEAU I : Prévalence de la DMLA selon l'âge et le sexe.

La population européenne islandaise est une population insulaire peu mélangée. L'étude de Reykjavik avait montré une prédominance de forme atrophique alors que dans la plupart des études précédentes, la DMLA néovasculaire est environ deux fois plus fréquente que la DMLA atrophique. Cela pourrait résulter de facteurs de risques environnementaux et/ou génétiques particuliers. Les populations asiatiques forment un groupe hétérogène pour lequel il n'y avait jusqu'à présent que peu de données épidémiologiques. Il semble, d'après Kawasaki *et al.*, que la prévalence de la DMLA dans les populations asiatiques soit assez comparable aux populations européennes ou d'origine européennes.

Si l'ensemble des études épidémiologiques montre une tendance globale à l'augmentation de la prévalence de la maladie, une étude américaine récente (2005-2008), la NHNES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), a présenté des résultats différents. Cette étude a été menée à large échelle sur 5 553 personnes de plus de 40 ans. Le critère principal retenu était la présence d'une DMLA diagnostiquée sur deux rétinophotos de chaque œil, centrées sur la macula et sur la papille.

Les différents sous-groupes ethniques ont été analysés. Sur l'échantillon étudié, la prévalence de la DMLA est de 6,5 % avec une prévalence de formes avancées de DMLA de 0,8 %. Le sous-groupe "Noirs américains non hispaniques" avait une prévalence inférieure statistiquement significative

(OR = 0,37) par rapport aux autres sous-groupes ethniques. Plus surprenant était que la diminution de la prévalence de la DMLA retrouvée dans cette étude a diminué par rapport à la précédente étude NHNES (- 30,8 %, 6,5 % vs 9,4 % dans la 1988-1994 NHNES). Cette diminution doit d'ailleurs être probablement majorée en tenant compte du fait que les méthodes diagnostiques sont plus précises que dans les études précédentes (deux rétinophotos avec deux champs centrés sur la macula et la papille pour cette étude contre un champ pour la 1998-1994 NHNES). L'explication de tels résultats n'est pas claire. Les auteurs mettent en avant un rôle possible de la modification des facteurs environnementaux (tabagisme, activité physique, tension artérielle). Les différences ethniques peuvent s'expliquer par des facteurs environnementaux et génétiques.

La DMLA en France

Il y a peu de données sur l'épidémiologie de la DMLA en France. L'étude POLA (1995-1997) [6] est une grande étude épidémiologique menée en France sur la population sétoise. Elle a retrouvé une prévalence globale de DMLA de 1,87 % pour 2 196 participants. Comme dans les autres études, l'étude POLA retrouvait une augmentation importante de la DMLA avec l'âge.

Le principe de l'étude ALIENOR (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies Oculaires) [7] est d'étudier les associations possibles entre

pathologies oculaires (dont la DMLA) et certains facteurs nutritionnels. Parmi les 963 participants, la prévalence de la DMLA était, pour les personnes âgées de 73 à 79 ans, de 3,5 % chez les hommes et de 1,8 % chez les femmes, et pour les personnes de plus de 80 ans, de 6,8 % et 10,4 % respectivement. Les formes néovasculaires représentent un peu plus de la moitié des cas (51 %).

En utilisant les projections Insee pour la population française et en se basant sur les taux de prévalence actuellement connus, on estime que le nombre de cas de DMLA doublera d'ici 30 ans. Ces chiffres sont essentiellement dus à une augmentation prévisible importante du nombre de personnes de plus de 80 ans.

Facteurs de risque

Des études longitudinales portant sur un grand nombre de patients ont permis de montrer que la DMLA est une maladie multifactorielle et polygénique, associant des facteurs de risque environnementaux, des facteurs liés au mode de vie et des facteurs génétiques :

- **Le tabagisme** représente le facteur de risque probablement le plus consensuellement admis actuellement, en dehors de l'âge et de la race, avec un effet dose. Il est le plus souvent associé aux formes compliquées (DMLA avec néovaisseaux choroïdiens), et son association avec les formes débutantes n'est pas établie.

- **L'hypertension artérielle, des facteurs hormonaux, des taux élevés de cholestérol ou de triglycérides plasmatiques** sont associés à un risque augmenté de DMLA, et il a été suggéré que la prise de statines, molécules hypolipémiantes, pourrait réduire le risque de DMLA [8].

- **Une surcharge pondérale** serait également un facteur de risque de survenue de DMLA.

LE DOSSIER

DMLA : actualités

Stratégies de prévention

En tenant compte du handicap potentiel lié à l'évolution de la maladie, de l'absence de traitement curatif disponible (en dehors des traitements anti-VEGF qui stabilisent la progression de la DMLA exsudative) et de l'augmentation prévisible de la prévalence de la DMLA dans les pays industrialisés, il est justifié de mettre en place une véritable stratégie de prévention, et cela dès l'apparition de signes précurseurs de la maladie au fond d'œil (maculopathie liée à l'âge). Ces mesures préventives, associées à une information la plus complète possible des patients sur la prise en charge des facteurs de risques environnementaux modifiables (tabagisme) et à des mesures de dépistage ciblées (réalisation d'un fond d'œil pour les personnes de plus de 50 ans, utilisation de la grille d'Amsler).

Conclusion

Comprendre l'épidémiologie de la DMLA et savoir intégrer nos connaissances dans une stratégie de prévention

adaptée fait partie intégrante de la prise en charge de nos patients. Etant donné que la proportion des personnes âgées augmente dans de nombreux pays et en France, il est important d'obtenir une estimation correcte de la prévalence de la maladie afin de mettre en place une politique de Santé publique adéquate. Une meilleure connaissance des facteurs de risque environnementaux, au premier rang desquels les facteurs nutritionnels et des facteurs de risques génétiques, permettra de mieux connaître la maladie et ses mécanismes physiopathogéniques.

Bibliographie

1. KLEIN R, KLEIN BE, TOMANY SC *et al.* Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy/the Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*. 2002; 109: 1767-1779.
2. MITCHELL P, SMITH W, ATTEBO K *et al.* Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 1995; 102: 1450-1460.
3. AUGOOD CA, VINGERLING JR, DE JONG PT *et al.* Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*, 2006; 124: 529-535.
4. KLEIN R, CHOU CF, KLEIN BE *et al.* Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol*, 2011; 129: 75-80.
5. SCHACHAT AP, HYMAN L, LESKE MC *et al.* Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. *Arch Ophthalmol*, 1995; 113: 728-735.
6. DELCOURT C, LACROUX A, CARRIERE I for the POLA Study Group. The three-year incidence of age-related macular degeneration: the "Pathologies Oculaires Liées à l'Age" (POLA) prospective study. *Am J Ophthalmol*, 2005; 140: 924-926.
7. DELCOURT C, KOROBELNIK JF, BARBERGER-GATEAU P *et al.* Nutrition and age-related eye diseases: the Alienor (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies Oculaires) Study. *J Nutr Health Aging*, 2010; 14: 854-861.
8. SMEETH L, COOK C, CHAKRAVARTHY U *et al.* A case control study of age related macular degeneration and use of statins. *Br J Ophthalmol*, 2005; 89: 1171-1175.

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

Leica Microsystems et Bausch + Lomb signent un accord mondial pour les microscopes chirurgicaux

Leica Microsystems, un des leaders de la fabrication de microscopes et d'instruments scientifiques, et Bausch + Lomb, laboratoire international spécialisé dans la santé oculaire, ont annoncé aujourd'hui que Bausch + Lomb distribuera les microscopes chirurgicaux ophtalmologiques ainsi que les accessoires Leica dans certains marchés à travers l'Europe, les États-Unis, l'Inde et l'Amérique latine en début de ce mois.

Ce partenariat allie la force d'innovation des microscopes ophtalmiques de Leica et l'infrastructure commerciale mondiale de Bausch + Lomb, tout en élargissant l'offre de Bausch + Lomb pour les chirurgiens ophtalmologistes. Le portefeuille produit actuel de Bausch + Lomb pour les chirurgies de la cataracte, réfractive et de la rétine comprend des implants intraoculaires, des équipements, des instruments, des packs de procédures, et autres dispositifs.

Avec la récente acquisition de Technolas Perfect Vision GmbH, une société de laser ophtalmique basée à Munich en Allemagne, l'entreprise est devenue un leader émergent en matière de technologie laser femtoseconde pour la chirurgie de la cataracte. Grâce à ce partenariat, Bausch + Lomb peut maintenant offrir le portefeuille produit ophtalmique de Leica Microsystems, qui va des microscopes pour la cataracte à des équipements rétinien haut de gamme.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Bausch + Lomb

LE DOSSIER

DMLA : actualités

Génétique de la DMLA

RÉSUMÉ : La DMLA est une maladie multifactorielle et polygénique combinant des facteurs de risque environnementaux (tabac, nutritionnels...) à des facteurs liés au mode de vie et à des facteurs génétiques.

La part des facteurs génétiques dans la prédisposition à développer la maladie est prépondérante car la combinaison de deux facteurs génétiques majeurs (*CFH* et *HTRA1/ARMS2*) expliquerait environ 50 à 60 % des cas. En outre, ces facteurs génétiques sont parfois associés à des formes particulières de la maladie.

L'ensemble de ces caractéristiques aura sans doute pour conséquence une approche personnalisée de la maladie et des patients souffrant de DMLA.



→ J. ZERBIB, N. LEVEZIEL,
E. SOUIED

Service d'Ophtalmologie du
Professeur Eric Souied, CRETEIL.

La DMLA est une maladie multifactorielle associant des facteurs de risque environnementaux et des facteurs génétiques prédisposants ou protecteurs. En 2005, deux gènes forts de susceptibilité à la DMLA, *CFH* et *ARMS2*, ont été identifiés sur les chromosomes 1 et 10.

Gène du facteur H du complément (*CFH*)

Le facteur H du complément est un élément majeur régulant la cascade du complément. Le facteur de susceptibilité génétique correspond à un polymorphisme entraînant le remplacement d'une tyrosine par une histidine en position 402 (Y402H) de la protéine. Cette région est un domaine qui fixe l'héparine et la CRP, et il est donc probable que le changement d'acide aminé puisse modifier partiellement la régulation des processus inflammatoires dans la rétine. Ces résultats ont été répliqués dans différentes populations et dans les différentes DMLA.

Il est important de noter que la fréquence de l'allèle à risque est élevée dans la population générale de l'ordre de 0,38, et qu'il s'agit d'un facteur fort de susceptibilité à la DMLA. En effet, les odds

ratio sont aux alentours de 2 à 3 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour le gène *CFH* (hétérozygotes) et aux alentours de 5-6 et même supérieurs chez les individus porteurs de 2 variants à risque pour ce gène (homozygotes). La découverte de ce facteur pourrait donner lieu à de nouvelles pistes thérapeutiques visant à réguler les phénomènes d'inflammation pouvant constituer le substrat physiopathologique de la maladie.

Gène *ARMS2*

Plusieurs études d'association ont identifiés un deuxième locus sur le chromosome 10 en 10q26. Il existe au niveau de cette région 3 gènes en déséquilibre de liaison. Il s'agit du gène *PLEKHA1*, du gène *HTRA1* et du gène *LOC387715* également appelé *ARMS2* (Age-Related Maculopathy Susceptibility 2). Les fonctions précises de ces gènes dans la rétine sont peu connues. D'après les différentes études, le gène *ARMS2* apparaîtrait comme le gène de susceptibilité à la DMLA, porté par le polymorphisme *A69S*. Comme pour le gène *CFH*, la fréquence de l'allèle à risque pour le gène *ARMS2* est élevée dans la population générale, elle est estimée à 0,17 et il représente également un risque fort de susceptibilité. En effet, les odds ratio

LE DOSSIER

DMLA : actualités

sont aux alentours de 2-3 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour ce gène (homozygotes) et aux alentours de 7-8 chez les individus porteurs de 2 variants à risque (homozygotes).

Ces deux gènes sont des facteurs forts de susceptibilité à la DMLA. Rivera *et al.* estiment que les individus doubles homozygotes porteurs des variants à risque de *ARMS2* et du *CFH* ont un OR de 57,6 de développer une DMLA. Scholl *et al.* évaluent que les individus homozygotes pour les allèles à risque des gènes *CFH*, *ARMS2* et *C2* ont un risque multiplié par 250 de développer la maladie par rapport à des individus ne portant aucun variant à risque pour ces 3 gènes. Il estime que 10 % de la population ont un risque multiplié par 40 de développer la maladie et que 1 % de la population, homozygotes pour les variants à risque de ces 3 gènes, ont un risque multiplié par 250 par rapport aux individus ne portant aucun variant à risque pour ces 3 gènes (environ de 2 % de la population).

Autres gènes impliqués

A l'instar du *CFH*, d'autres facteurs impliqués dans la cascade du complément apparaissent comme des facteurs de susceptibilité. Des études montrent en effet que des variants génétiques du facteur B ainsi que des composants C2 et C3 du complément sont associés à la DMLA. Un certain nombre d'autres gènes ont également été montrés comme associés à la maladie (*VEGF*, *LIPC*, *SCARB1*...)

Interactions gènes-environnement

Des interactions entre les gènes et l'environnement ont pu être mises en évidence de façon inconstante dans la littérature. Néanmoins, récemment, les résultats de

la *Rotterdam Study* publiés en 2011 sur un grand nombre de patients ont montré des interactions entre les gènes *CFH* et *ARMS2* et les apports alimentaires en nutriments riches en EPA/DHA, lutéine/zéaxanthine, zinc et β carotène, Une consommation élevée en nutriments aux propriétés anti-oxydantes diminue le risque de développer une MLA chez les individus à haut risque génétique.

Facteurs génétiques et réponse thérapeutique

De plus en plus d'études ont étudié la réponse aux différents traitements de la DMLA en fonction des facteurs de susceptibilité génétique, en particulier concernant les antioxydants et la réponse aux anti-VEGF. Une réponse différente en fonction du génotype des patients a pu être mise en évidence pour ces traitements. Une méta-analyse sur le sujet, regroupant 10 études et 1 510 patients, a été publiée dans *Plos One* en 2012 et conclut à une association du variant Y402H avec la réponse au traitement, en particulier pour les anti-VEGF.

Bibliographie

1. HADDAD S, CHEN CA, SANTANGELO SL *et al.* The genetics of age-related macular degeneration: a review of progress to date. *Surv Ophthalmol*, 2006 ; 51 : 316-363. Review.
2. RIVERA A, FISHER SA, FRITSCH LG *et al.* Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet*, 2005 ; 14 : 3 227-3 236.
3. SCHOLL HP, FLECKENSTEIN M, FRITSCH LG *et al.* *CFH*, *C3* and *ARMS2* are significant risk loci for susceptibility but not for disease progression of geographic atrophy due to AMD. *PLoS One*, 2009 ; 4 : e7418.
4. HO L, VAN LEEUWEN R, WITTEMAN JC *et al.* Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and ω -3 fatty acids: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol*, 2011 ; 129 : 758-766.
5. CHEN H, YU KD, XU GZ. Association between variant Y402H in age-related macular degeneration (AMD) susceptibility gene *CFH* and treatment response of AMD: a meta-analysis. *PLoS One*, 2012 ; 7 : e42464.

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

Le laboratoire Alsanza, un nouveau venu à la SFO

Alsanza, fabricant allemand de liquides médicaux et pharmaceutiques avec une expertise de plusieurs décennies, étend ses activités en ophtalmologie en se focalisant principalement dans les dispositifs chirurgicaux tels que :

- implants Premium (toriques, multifocaux, multifocaux toriques),
- implants monofocaux,
- solutions viscoélastiques,
- solutions d'irrigation,
- injecteurs,
- phaco.

L'expertise d'Alsanza se situe aussi bien en innovation, qu'en développement, en fabrication comme en distribution. Alsanza a récemment ouvert sa filiale française, une première étape dans sa stratégie d'implantation directe mondiale en complément de son réseau de distribution.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Alsanza

LE DOSSIER

DMLA : actualités

Imagerie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en 2013

RÉSUMÉ : L'avènement de processeurs informatiques rapides et le développement de systèmes optiques originaux tels que celui de l'OCT ou celui des HRA ont favorisé le développement de systèmes d'imagerie de la rétine. Ces progrès ont d'ailleurs été associés à l'amélioration de nos possibilités de traitement des néovaisseaux de la DMLA.

Il est utile de préciser la place de nos images pour continuer à les interpréter dans un contexte de sémiologie clinique et de perspective thérapeutique.



→ **T. DESMETTRE¹,
S.Y. COHEN²**

1. Centre d'Imagerie et Laser,
LAMBERSART.

Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière,
PARIS.

2. Centre d'imagerie et laser,
PARIS.

Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière,
PARIS.

Clichés couleur et monochromatiques

L'analyse des clichés sans préparation est le préalable indispensable à l'angiographie. Il n'est pas rare que ce soit l'analyse de ces clichés qui fasse le diagnostic d'une affection. Parfois, l'information est jugée suffisante et l'opérateur peut décider de ne pas réaliser l'angiographie. Parfois, c'est un OCT qui sera réalisé en complément des clichés monochromatiques, par exemple lors du suivi des traitements par anti-VEGF.

Cliché en autofluorescence

Le cliché en autofluorescence traduit "l'état de santé" de l'épithélium pigmentaire (EP). La fluorescence qui est analysée provient en majeure partie d'un composé mosaïque, la lipofuscine, incriminé dans la genèse du stress oxydant de l'EP et dans la diminution des capacités de phagocytose des cellules de l'EP [1].

Dans le cadre de la DMLA, certains aspects caractéristiques des clichés en autofluorescence ont été corrélés à l'évolutivité de la maladie et pourraient donc servir d'indicateurs pronostiques

[2, 3]. Au cours des **stades précoces de la maladie**, la présence de zones d'hyperautofluorescence en regard des drusen séreux et des mottes de pigments suggère un rôle de la lipofuscine dans la pathogénie de ces lésions. L'aspect réticulé de l'autofluorescence chez les patients présentant des pseudodrusen peut témoigner de lésions étendues de l'épithélium pigmentaire prédisposant aux néovaisseaux. Dans les formes **atrophiques évoluées** de DMLA, les zones d'atrophie apparaissent noires. L'augmentation du signal autofluorescent en regard des drusen et au pourtour des plages d'atrophie suggère que la dispersion de la lipofuscine associée aux drusen est un marqueur de la progression de la maladie.

D'autres aspects sont particulièrement caractéristiques en autofluorescence et permettent de différencier des "formes frontières", les dépôts de matériel des dystrophies maculaires ceux d'une maladie de Stargardt à révélation tardive. Enfin, l'aspect des drusen papillaires est devenu classique.

D'une manière générale, le caractère "métabolique" du cliché en autofluorescence lui donne une certaine valeur pronostique.

LE DOSSIER

DMLA : actualités

Angiographie

Plusieurs éléments ont fait l'intérêt de l'angiographie à la fluorescéine en ophtalmologie : la grande solubilité de ce colorant en **solution aqueuse et sa faible toxicité**, qui autorisent une injection intraveineuse chez l'Homme à des concentrations élevées [4], le **spectre d'émission** dans le domaine du visible qui a permis de réaliser des clichés photographiques dès le début des années 1960, la relative imperméabilité des **barrières hémato-rétiniennes** pour la fluorescéine lorsqu'elles sont normales, et enfin la relative **opacité optique de l'épithélium pigmentaire** au rayonnement de fluorescence de la molécule [5].

En effet, les anomalies des barrières hémato-rétiniennes interne et externe sont particulièrement mises en évidence sous la forme de fuites du colorant, et les défauts de l'épithélium pigmentaire sont décelés en raison de leur transparence pour le rayonnement émis par la fluorescéine présente au niveau des vaisseaux choroïdiens.

Ainsi, l'angiographie apporte des informations originales liées à un aspect optique (la pigmentation) et à un aspect biochimique (les barrières hémato-rétiniennes) qui sont souvent intriqués. Ces informations dépendent des propriétés optiques et biochimiques des colorants et des tissus oculaires, en particulier en situation pathologique. Ces informations restent limitées au plan frontal.

OCT

L'originalité et l'intérêt de cet examen sont d'abord venus de la dimension perpendiculaire de la coupe d'OCT par rapport à celle des autres examens. Cet aspect a donné un caractère complémentaire à l'OCT par rapport aux clichés sans préparation et à ceux de l'angiographie, même pour les premières versions des appareils.

On peut également dire que l'OCT a montré ce qui était jusqu'alors invisible : la neurorétine qui n'était jusqu'ici visible ni en biomicroscopie ni sur les clichés d'angiographie [6]. Dans le cadre de la DMLA, les perturbations de l'architecture fovéale induites par les phénomènes exsudatifs liés aux néovaisseaux ne sont visibles qu'en OCT et font le lien avec les aspects fonctionnels.

Alors que l'angiographie est un examen accompli, l'OCT est encore un examen en devenir. Depuis quelques années, les OCT en *spectral domain* ont apporté une amélioration de la résolution axiale et une plus grande rapidité de l'acquisition des informations. Sur l'appareil Cirrus, la possibilité d'une segmentation de certains plans facilite la surveillance des drusen ou de l'étendue d'un soulèvement de l'épithélium pigmentaire. Sur le Spectralis, l'utilisation du protocole EDI qui constitue une mise au point sur les couches choroïdiennes permet de mieux visualiser les rapports entre les néovaisseaux et les tissus environnants. Une étude récente a montré la possibilité de visualiser le réseau néovasculaire de décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP) avec la technique de l'OCT "en face" [7].

A l'avenir, l'avènement d'appareils plus précis et encore plus rapides, apportant des informations sur les flux vasculaires ou sur la fonction cellulaire, viendra probablement encore accentuer l'intérêt de l'OCT.

Angiographie ou OCT ?

A partir de 1996, l'OCT est progressivement venu apporter à la rétine médicale des éléments liés à un aspect optique des tissus oculaires. De la même manière que pendant les années 1990 l'angiographie ICG avait modifié notre interprétation des angiographies à la fluorescéine, pendant les années 2000, l'OCT a modifié notre compréhension de certaines pathologies du segment postérieur. L'OCT a

beaucoup affiné le diagnostic biomicroscopique. La technique a permis de montrer la hyaloïde postérieure transparente, à peine décollée de la surface rétinienne, de détecter des décollements séreux maculaires derrière des œdèmes maculaires, de ne plus confondre épaissement rétinien et décollement séreux dans les néovaisseaux choroïdiens, de mettre en évidence des cavités kystiques dans la rétine même lorsqu'elles ne se remplissent pas de colorant.

La DMLA constitue un domaine particulier de confrontation des deux types d'examen parce qu'elle a longtemps constitué un domaine de prédilection pour l'angiographie. La meilleure compréhension des néovaisseaux choroïdiens de type occulte a certainement représenté le premier intérêt de l'OCT dans le diagnostic des formes de DMLA.

Par la suite, le suivi des patients traités en thérapie photodynamique a bénéficié des mesures de l'épaisseur de la rétine maculaire en OCT pour quantifier la diminution progressive des phénomènes exsudatifs. Surtout, depuis le milieu des années 2000, l'arrivée des anti-VEGF administrés en intravitréen a encore mieux illustré le rôle de l'OCT.

On remarquera que les distinctions des différents types de néovaisseaux choroïdiens définies en angiographie étaient utiles lorsqu'on utilisait la thérapie photodynamique parce que les indications dépendent du type de néovaisseaux. Par contre, en dehors d'une notion pronostique, elles ne semblent pas particulièrement utiles pour déterminer les indications des traitements anti-VEGF ni pour suivre l'évolution des patients après traitement. Ce type de notion a progressivement relativisé la place de l'angiographie et de la sémiologie angiographique pour la prise en charge des patients atteints de DMLA.

Plus récemment, certains auteurs ont évalué l'intérêt de l'OCT en tant qu'exa-

men de dépistage des complications néovasculaires chez les patients présentant une MLA [8, 9].

DMLA : l'évolution des finalités thérapeutiques

Le succès de l'utilisation de l'OCT dans le suivi des traitements médicaux ou chirurgicaux des maculopathies révèle finalement un changement dans notre conception de ces maladies ou du but de leur traitement. Par exemple, la finalité du traitement des œdèmes maculaires cystoïdes est bien la diminution de l'épaisseur maculaire et non plus la suppression des diffusions en angiographie. Le même changement conceptuel s'est produit pour le traitement des néovaisseaux choroïdiens. Après une période où l'objectif du traitement était la coagulation directe des néovaisseaux par laser ou leur occlusion par la PDT, les anti-VEGF ont montré la possibilité d'améliorer les performances visuelles en modulant la croissance des néovaisseaux, l'étanchéité de leur paroi. Ces anti-VEGF permettent aussi d'atténuer ou de faire régresser le volume des néovaisseaux et de diminuer la formation de fibrose. L'imagerie vise donc à objectiver les conséquences des néovaisseaux sur le tissu rétinien sus-jacent, ce que l'OCT fait très bien et qui avait été largement sous-estimé par l'angiographie.

En pratique : quelques situations typiques pour proposer des arbres schématisant la conduite à tenir et les examens qui s'imposent

1. Maculopathie liée à l'âge (MLA)

La prévalence de la maculopathie liée à l'âge (MLA) est de 18 % dans la population des 65-74 ans et monte à 30 % à partir de 75 ans. Ainsi, après 75 ans, près d'un tiers de nos contemporains présentent des drusen et/ou des migrations

pigmentaires maculaires [10]. Devant des drusen séreux et/ou des migrations pigmentaires sans signe évolutif, l'examen biomicroscopique pourra éventuellement être aidé de clichés sans préparation. Un OCT peut être réalisé si l'on suspecte une évolution vers une forme néovasculaire (**fig. 1**).

2. DMLA atrophique, non exsudative

Devant une atrophie "simple" le bilan d'imagerie reste succinct. En revanche, il faut garder à l'esprit la possibilité d'une complication exsudative. Presque la moitié des formes néovasculaires (exsu-

datives) surviennent sur le terrain d'une DMLA atrophique [10] (**fig. 2**).

3. DMLA exsudative

L'association de drusen séreux à une baisse des performances visuelles associée à des métamorphopsies fait évoquer la présence de néovaisseaux. Les clichés sans préparation montrent alors un soulèvement rétinien maculaire. La présence d'exsudats oriente vers une lésion à caractère chronique. La présence d'une microhémorragie ponctiforme fera évoquer la possibilité d'une anastomose chorio-rétinienne (**fig. 3**). On

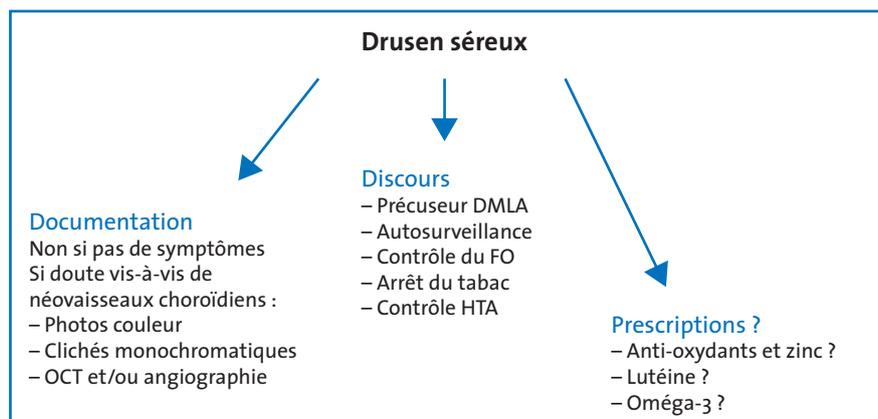


FIG. 1 : Imagerie réalisée habituellement devant des drusen séreux.

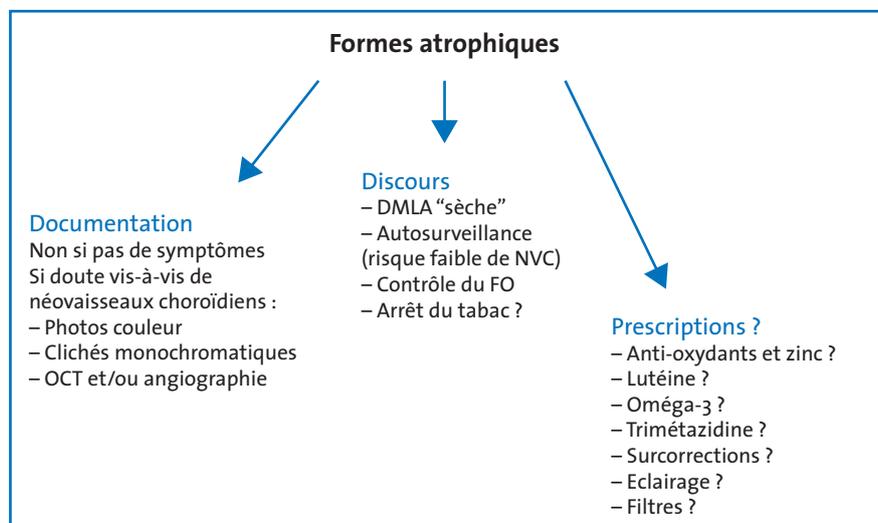


FIG. 2 : Imagerie réalisée habituellement devant une atrophie sans complication néovasculaire.

LE DOSSIER

DMLA : actualités

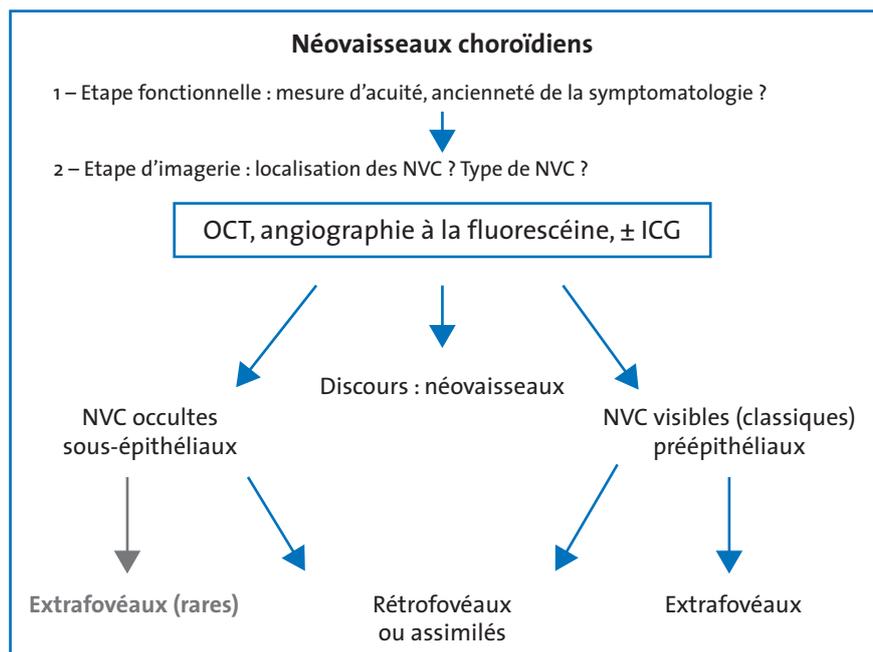


FIG. 3 : Imagerie réalisée habituellement devant la suspicion de néovaisseaux choroïdiens.

décrit ci-après les aspects habituels des différents types de néovaisseaux, mais dans la pratique, il n'est pas rare d'avoir des lésions associées.

● **Néovaisseaux visibles (classiques ou pré-épithéliaux) ou néovaisseaux de type I**

Il s'agit de néovaisseaux choroïdiens ayant franchi la membrane de Bruch mais également la couche de l'épithélium pigmentaire. Ils sont donc situés immédiatement sous la neurorétine. En OCT, on observe classiquement une hyperréflexivité accompagnée d'une hyporéflexivité sous-jacente (par effet d'ombre). Le caractère préépithélial des néovaisseaux est généralement évident. On peut souvent distinguer du matériel fibrineux adjacent à la zone d'hyper-réflexivité, ainsi que la zone d'effraction de la membrane de Bruch et de l'épithélium pigmentaire. L'œdème rétinien est assez fréquent, perturbant l'architecture fovéale. On objective le décollement séreux rétinien (DSR) adjacent ou surmontant les néovaisseaux.

En angiographie à la fluorescéine, les néovaisseaux de type visible sont repérés dès les temps précoces, avec un lacis néovasculaire en rayons de roue apparaissant par contraste devant l'épithélium pigmentaire. La diffusion de colorant est également précoce, observée avant la trentième seconde après injection. Elle est maximale aux temps tardifs de l'angiographie. Si l'on réalise des clichés à 10 minutes, on peut parfois observer des logettes cystoïdes qui traduisent la présence d'un œdème rétinien.

L'angiographie permet donc de préciser la localisation de la plage de néovaisseaux par rapport à la fovéola, elle-même appréciée sur le centre de l'arcade anastomotique centrale ou par le centre du pigment xanthophylle.

● **Néovaisseaux occultes (rétro-épithéliaux) ou néovaisseaux de type II**

Il s'agit de néovaisseaux choroïdiens qui restent "contenus" sous l'épithélium pigmentaire. En OCT, le diagnostic de ces néovaisseaux repose sur la présence

d'un soulèvement irrégulier de l'épithélium pigmentaire avec une relative hyporéflexivité sous-jacente. Cette hyporéflexivité est surtout un élément de diagnostic différentiel avec le matériel observé dans les décollements de l'épithélium pigmentaires (DEP) drusénoïdes ou les dystrophies pseudovitelliformes. L'association à des phénomènes exsudatifs rétinien (Décollement Séreux Rétinien (DSR) et plus rarement œdème rétinien) traduit le caractère "actif" des néovaisseaux. L'œdème est finalement peu fréquent lors des néovaisseaux occultes "purs".

La présentation en OCT de ces néovaisseaux occultes est extrêmement variable depuis les formes constituées d'un simple décollement plan de l'épithélium pigmentaire souvent surmonté d'un fin DSR jusqu'aux DEP saillants bordés d'un DSR par effet tente.

Bien que le diagnostic des néovaisseaux occultes puisse finalement être posé sur les clichés monochromatiques associés à l'OCT, la définition traditionnelle de ces néovaisseaux repose sur la description en angiographie à la fluorescéine avec une hyperfluorescence inhomogène, progressive, et une diffusion tardive de colorant dont l'origine reste mal précisée par l'examen. Très fréquemment, s'associe la présence de petits points hyperfluorescents disséminés appelés *pin-points* qui traduisent des altérations de l'épithélium pigmentaire. Le diagnostic des néovaisseaux occultes n'est pas toujours si facile en angiographie (et le suivi de leur traitement est encore plus difficile). En pratique, on associe le plus souvent les clichés monochromatiques à l'OCT et à l'angiographie.

Contrairement à ce qui est observé pour les néovaisseaux visibles, les limites exactes des néovaisseaux occultes ne peuvent en règle être précisées par l'angiographie à la fluorescéine, et l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) a longtemps représenté le complément

indispensable à cet examen pour les néovaisseaux occultes. Le recours à l'angiographie au vert d'indocyanine est cependant moins fréquent depuis la démocratisation des OCT et depuis l'avènement des anti-VEGF (fig. 4).

● Anastomoses chorioretiniennes ou néovaisseaux de type III

La présence de néovaisseaux occultes fera rechercher une anastomose souvent repérée par une image en diabolo en regard d'un petit soulèvement de l'épithélium pigmentaire avec une succession d'aspects caractéristiques bien décrits par l'équipe de Créteil [11, 12]. Pour ces anastomoses, l'importance de l'œdème rétinien contraste souvent avec le caractère récent de la lésion. Les anastomoses peuvent d'ailleurs être observées seules, sans néovaisseaux occultes associés.

● La place de l'angiographie ICG

La facilité de réalisation des images OCT, leur intérêt grandissant avec chaque nouvelle version des appareils ont été progressivement associés à un certain désintérêt pour l'utilisation au quotidien de l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG), probablement moins adaptée à la prise en charge actuelle de la DMLA [13].

Dans une activité de rétine médicale actuelle en France, la proportion des patients qui présentent une DMLA est majeure, surtout en raison du vieillissement de la population. Pourtant, en dehors de la DMLA, les indications de l'angiographie ICG restent peu modifiées depuis une quinzaine d'années : il reste important de faire le diagnostic des vasculopathies polypoidales idiopathiques, des hémangiomes choroïdiens parce que leur pronostic et leur traitement sont spécifiques. De même pour certaines pathologies inflammatoires telles que le MEWDS (*Multiple Evanescent White Dot Syndrome*) ou la rétinochoroïdite de Birdshot [14]. Enfin, lorsque l'on

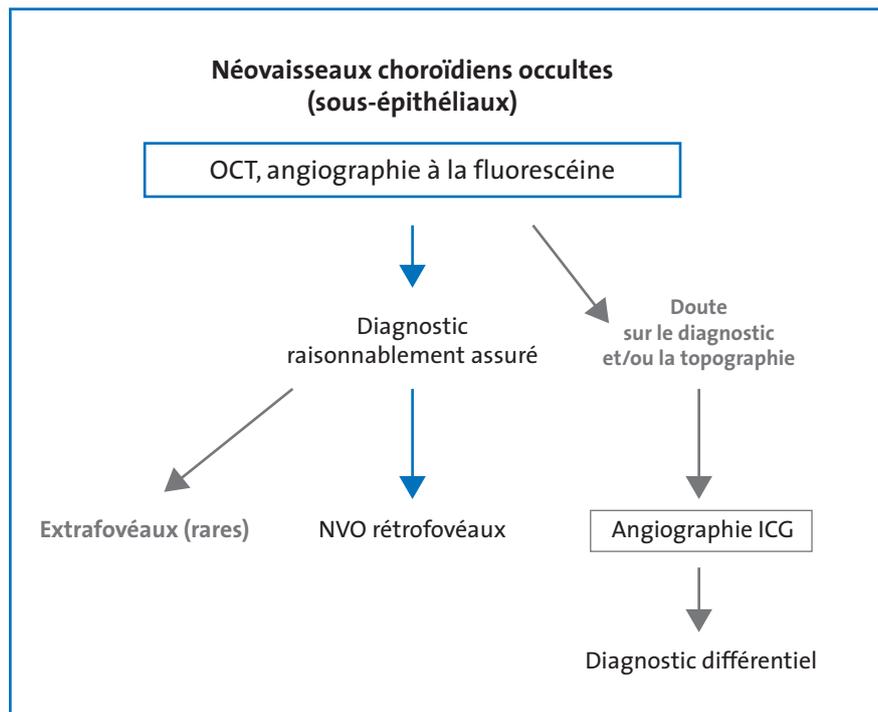


FIG. 4 : Place habituelle de l'angiographie ICG dans le diagnostic différentiel des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA.

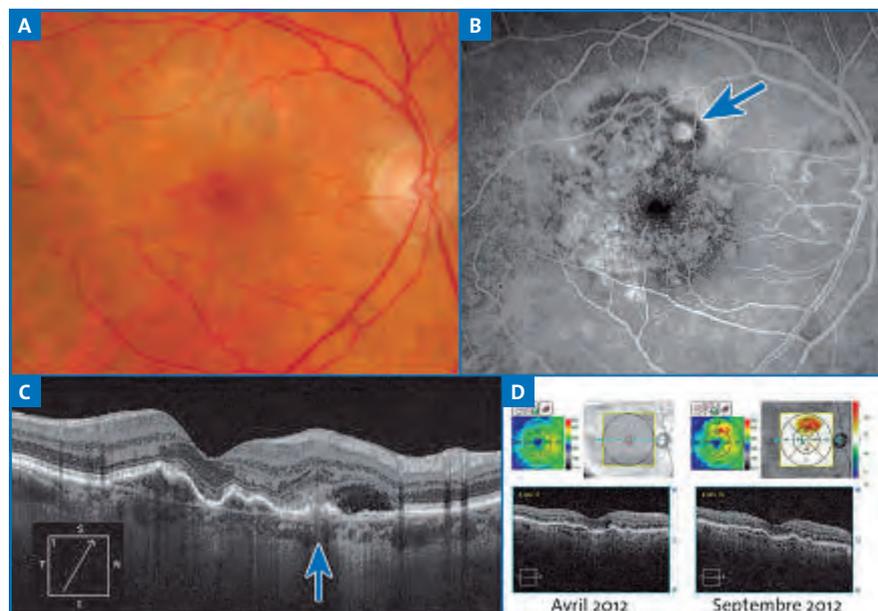


FIG. 5 : Apparition d'un contingent néovasculaire visible à la partie supérieure d'un reliquat de néovaisseaux précédemment stabilisés. **A :** cliché couleur montrant l'effet de relief. **B :** angiographie à la fluorescéine montrant la diffusion précoce du colorant en regard des néovaisseaux visibles (flèche). **C :** en OCT, la coupe oblique de 9 mm montre le reliquat des néovaisseaux rétrofovéaux stabilisés. La flèche repère les néovaisseaux visibles associés à un œdème rétinien et un DSR décalé vers la partie supérieure de la lésion. **D :** le mapping différentiel avec un examen réalisé 5 mois auparavant objective la variation d'épaisseur maculaire.

LE DOSSIER

DMLA : actualités

souhaite traiter une CRSC (choriorétinopathie séreuse centrale) chronique, l'angiographie ICG permet de ne pas omettre de point de diffusion. L'aspect en ICG peut aussi avoir dans cette indication un intérêt pronostique [15].

Ainsi, en 2012, les indications de l'angiographie ICG sont moindres qu'auparavant dans le strict cadre de la prise en charge quotidienne de la DMLA. Un certain nombre de pathologies qui peuvent représenter un diagnostic différentiel justifient cependant l'intérêt de cet examen complémentaire.

Conclusion

La démographie ophtalmologique étant en diminution, le rôle de l'imagerie qui fait gagner un "temps-médecin" précieux prend une importance croissante.

Pour la DMLA, alors que l'angiographie reste utilisée pour un diagnostic initial ou pour une utilisation intermittente, l'OCT est l'examen clef du suivi des traitements des néovaisseaux choroïdiens (fig. 5).

Même si l'angiographie apporte des informations sur les barrières hémato-rétiniennes et la dynamique circulatoire, il est probable qu'en raison des progrès tech-

niques évidents pour chaque génération d'appareil, l'OCT prendra dans les prochaines années le pas sur l'angiographie dans le cadre même du diagnostic initial.

Actuellement, il reste important d'éviter les bilans systématiques et de poser l'indication de nos actes d'imagerie en fonction du service médical qui est attendu pour les patients.

Bibliographie

- HOLZ FG, BINDEWALD-WITTICH A, FLECKENSTEIN M *et al.* Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007; 143: 463-472.
- SCHMITZ-VALCKENBERG S, FLECKENSTEIN M, SCHOLL HP *et al.* Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 2009; 54: 96-117.
- BINDEWALD A, BIRD AC, DANDEKAR SS *et al.* Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005; 46: 3309-3314.
- NOVOTNY HR, ALVIS DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*, 1961; 24: 82.
- ROMANCHUK KG. Fluorescein. Physicochemical factors affecting its fluorescence. *Surv Ophthalmol*, 1982; 26: 269-283.
- GAUDRIC A, HAOUCHINE B. Atlas d'OCT (Tomographie de Cohérence Optique): EMC, Elsevier, Paris; 2007.
- 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: 4147-4151.
- PADNICK-SILVER L, WEINBERG AB, LAFRANCO FP *et al.* Pilot study for the detection of early exudative age-related macular degeneration with optical coherence tomography. *Retina*, 2012; 32: 1045-1056.
- DO DV, GOWER EW, CASSARD SD *et al.* Detection of new-onset choroidal neovascularization using optical coherence tomography: the AMDDOC Study. *Ophthalmology*, 2012; 119: 771-778.
- QUERQUES G, AVELLIS FO, QUERQUES L *et al.* Age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*, 2011; 5: 593-601.
- QUERQUES G, ATMANI K, BERBOUCHA E *et al.* Angiographic analysis of retinal-choroidal anastomosis by confocal scanning laser ophthalmoscopy technology and corresponding (eye-tracked) spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*, 2010; 30: 222-234.
- QUERQUES G, AVELLIS FO, QUERQUES L, *et al.* Three dimensional spectral domain optical coherence tomography features of retinal-choroidal anastomosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012; 250: 165-173.
- DESMETTRE T, COHEN SY, DEVOISSELLE JM *et al.* Intérêt et indications actuelles de l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG). *J Fr Ophthalmol*, 2011; 34: 568-582.
- COHEN SY, DUBOIS L, QUENTEL G *et al.* Is indocyanine green angiography still relevant? *Retina*, 2011; 31: 209-221.
- INOUE R, SAWA M, TSUJIKAWA M *et al.* Association between the efficacy of photodynamic therapy and indocyanine green angiography findings for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2010; 149: 441-446.

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

Première étude réalisée en France avec le système Sensimed Triggerfish

Les résultats préliminaires de la première étude française utilisant la lentille Sensimed Triggerfish ont été présentés. Le système Triggerfish permet de fournir aux cliniciens des données fidèles sur l'évolution de la PIO en condition de vie "réelle":

- prise en compte des fluctuations à très court terme, telles que celles liées au rythme cardiaque (sport, stress professionnel...);
- mesures de manière continue la nuit, où l'on observe des pics importants de la PIO, sans réveiller les patients et sans perturber les cycles biologiques de leur sommeil;
- mesures ambulatoires, sans nécessiter une position constante (assise ou couchée).

La lentille Sensimed Triggerfish est commercialisée en exclusivité, en France, par les laboratoires Horus Pharma.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Horus Pharma

LE DOSSIER

DMLA : actualités

Traitement de la DMLA exsudative

RESUMÉ : Le début de l'année 2010 a été marqué par l'optimisation des protocoles d'utilisation du ranibizumab. L'arrivée prochaine de nouveaux traitements va bénéficier de la maturité acquise par les protocoles de retraitement.

Cet article se propose d'aborder les différents produits et protocoles de traitement de la DMLA exsudative à la disposition de l'ophtalmologue, d'exposer ensuite les enjeux du suivi médical en vue d'éviter de passer à côté d'une récurrence éventuelle, et enfin, de présenter les nouvelles techniques, tels l'IVT et le laser, ainsi que les traitements de demain.



→ N. PUCHE
Service d'Ophtalmologie,
CHI, CRETEIL

L'arrivée des anti-VEGF a révolutionné le traitement de la DMLA exsudative. Nous devons d'ores et déjà choisir le protocole de traitement et bientôt nous serons confrontés au choix du produit. Nous discuterons les différentes modalités de prise en charge de cette pathologie.

Quel produit choisir ?

Historiquement, le pegaptanib de sodium a été le premier anti-VEGF utilisé. Il a été supplanté par le ranibizumab. La preuve de l'efficacité du ranibizumab a été apportée par les études MARINA [1] et ANCHOR [2]. Les résultats de la *CATT Study* ont fait grand bruit et ont été très médiatisés. Il s'agit d'une étude multicentrique, en simple insu, incluant 1 208 patients et comparant l'efficacité et la tolérance du traitement par ranibizumab au bévacizumab [3]. L'objectif était double et consistait non seulement à comparer l'efficacité des deux molécules, mais également à comparer l'efficacité d'un rythme d'administration mensuelle versus un rythme d'administration à la demande, c'est-à-dire guidé par la présence de signes exsudatifs. Le bévacizumab, administré tous les mois, était

équivalent au ranibizumab administré tous les mois, avec un gain de 8 et de 8,5 lettres. Le taux d'effets indésirables, tels que les décès, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux, n'était pas différent entre les deux groupes. Par ailleurs, le traitement par bévacizumab à la demande était équivalent au traitement par ranibizumab à la demande et, de façon intéressante, le traitement par ranibizumab à la demande était aussi efficace que le traitement tous les mois.

Le VEGF-trap (aflibercept) est une protéine recombinante constituée par les ligands du VEGF des récepteurs 1 (haute affinité pour le VEGF-A, mais faible activité pour l'angiogenèse) et 2 (faible affinité pour le VEGF-A, mais haute activité pour l'angiogenèse). Les études VIEW 1 et 2 [4] ont été menées pour mesurer l'efficacité du VEGF-trap dans la DMLA. Les résultats mettent en évidence la non-infériorité de l'aflibercept 2 mg toutes les 8 semaines après un traitement d'induction (les 3 premières injections étant à un mois d'intervalle) par rapport au ranibizumab administré toutes les 4 semaines (**fig. 1**). Le schéma de traitement aux États-Unis est le suivant : 2 mg une fois par mois pendant les 3 premiers mois, puis 2 mg une fois tous

LE DOSSIER

DMLA : actualités

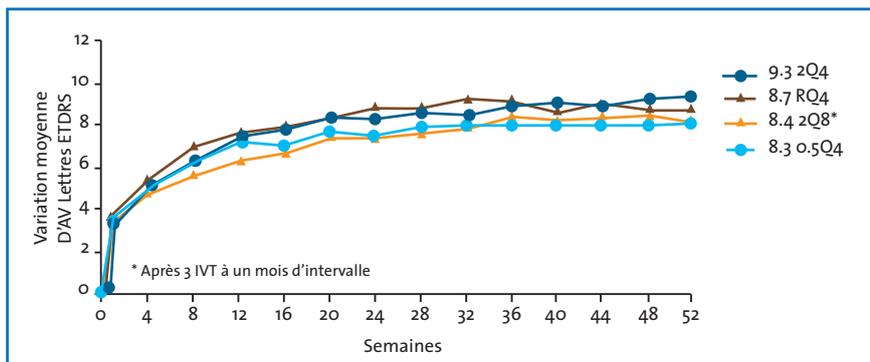


FIG. 1 : Variation moyenne d'acuité visuelle à 52 semaines. Résultats de l'étude View 1 et 2. Evolution de l'acuité visuelle en fonction du temps (semaines). Rq4 : injection ranibuzimab toutes les 4 semaines. 2q4 : injection aflibercept 2 mg toutes les 4 semaines. 0,5q4 : injection aflibercept 0,5 mg toutes les 4 semaines. 2q8 : injection aflibercept 2 mg toutes les 8 semaines après un traitement d'induction de 3 à 1 mois d'intervalle.

les 2 mois à la demande en fonction des signes exsudatifs, ce traitement a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats-Unis. Il est encore prématuré pour dire si l'aflibercept apportera un réel avantage pour la pratique quotidienne par rapport aux molécules utilisées actuellement.

Quel protocole appliquer ?

Il existe plusieurs protocoles de traitement à notre disposition :

- les injections fixes mensuelles calquées sur les études princeps Marina ou Anchor, avec une injection tous les mois. En pratique, ce protocole est peu appliqué dans la vie courante ;
- le protocole à la demande ou PRN validé par l'étude PRONTO [5] : après une phase d'induction de 3 injections, le patient est traité de nouveau uniquement s'il existe des signes de récurrence : baisse de l'acuité visuelle de plus de 5 lettres, nouvelle hémorragie, signes exsudatifs à l'OCT (décollement séreux rétinien [DSR] ou logettes). Le contrôle, mensuel, est donc basé sur l'AV, l'OCT et l'examen du fond d'œil. Ce protocole PRN peut être *capped*, c'est-à-dire que le patient bénéficie d'une injection tous les 2 ou 3 mois systématiquement qu'il y ait récurrence ou pas. Ce protocole peut être "renforcé" : si le patient présente

une récurrence, il est traité non pas par une injection mais par 2 voire 3 ;

- le protocole *Inject and Extend* : après une phase d'induction de 3 injections, le patient est contrôlé et injecté à 6 semaines. On augmente le délai de retraitement et de contrôle de 2 semaines si le patient ne présente pas de récurrence, et on le diminue de 2 semaines si le patient présente une récurrence ;

- le traitement d'entretien : la logique du traitement d'entretien repose sur l'hypothèse que le patient récurrence à intervalle de temps régulier. Une fois que

l'intervalle de récurrence est déterminé, les injections sont espacées de cet intervalle de temps. Cet intervalle de temps peut être déterminé comme l'intervalle de récurrence après la phase d'induction, ou mieux après une première année de suivi en PRN. On peut alors avoir une idée si le patient récurrence à intervalle de temps régulier et une idée approximative de cet intervalle de temps.

Comment ne pas passer à côté d'une récurrence ?

Après le protocole d'injections mensuelles, se sont imposés des protocoles à la demande ou PRN basés sur des signes de récurrence. Tout l'enjeu du suivi dans ce type de protocole est de ne pas passer à côté d'une récurrence, pour ne pas entraîner de retard thérapeutique. Les dernières générations d'OCT *spectral domain* ont permis d'augmenter la résolution.

Les signes de récurrence peuvent être minimes et donc très localisés dans l'espace. Il apparaît donc nécessaire de densifier les coupes à la recherche de DSR ou de logettes (fig. 2). Parfois, les signes exsudatifs ne sont visibles

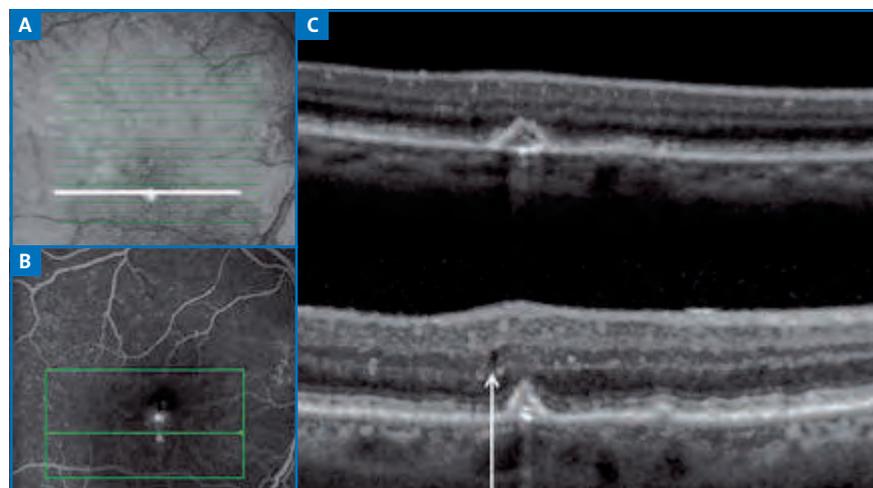


FIG. 2 : Patient présentant des néovaisseaux visibles, déjà traité par 4 injections d'anti-VEGF. **A ET B :** Clichés en angiographie à la fluorescéine (temps précoce et tardif) : la cicatrice des néovaisseaux se colore avec une diffusion le long de la bordure inférieure de la cicatrice qui signe une récurrence. **C :** OCT : les signes exsudatifs en regard de la cicatrice sont très discrets, petit décollement séreux rétinien (flèche blanche).



FIG. 3 : Patient présentant une anastomose choroïdienne (ACR), déjà traité par 5 injections d'anti-VEGF. **A :** OCT couplé à un cliché infrarouge, coupes espacées de 240 μm : alors que la coupe semble passer par la cicatrice de l'ACR, on ne note pas de signes exsudatifs. **B :** OCT couplé à une angiographie à la fluorescéine avec coupes espacées toutes les 30 μm chez le même patient le même jour : on observe un signe exsudatif non détecté par l'examen précédent : une logette (flèche blanche).

détersion périoculaire et désinfection à la povidone iodée. L'intérêt d'un traitement antibiotique pré- et postopératoire est discuté par tous.

En cas de DMLA exsudative bilatérale, certains pratiquent une injection dans les deux yeux le même jour ; la règle reste néanmoins d'injecter dans un œil, puis dans le second au moins 5 jours plus tard devant le risque de complications. L'endophtalmie est la complication la plus sévère, mais elle reste rare. En revanche, la kératite secondaire à l'instillation de povidone iodée est plus fréquente.

que sur une coupe. On peut donc facilement passer à côté si les coupes sont espacées de 240 μm . Il faut souligner l'intérêt de réaliser des coupes rapprochées dans les zones d'intérêt et de coupler si possible la réalisation de l'OCT à l'angiographie.

L'angiographie est discriminante surtout dans les néovaisseaux visibles (**fig. 3**). Dans les néovaisseaux choroïdiens de type visible, la réaction exsudative peut prendre l'aspect d'un simple épaissement de la rétine dans l'aire maculaire sans décollement séreux ni œdème maculaire. L'angiographie à la fluorescéine permettra alors d'objectiver une diffusion au stade tardif et donc une prise en charge rapide avant l'intensification des signes exsudatifs.

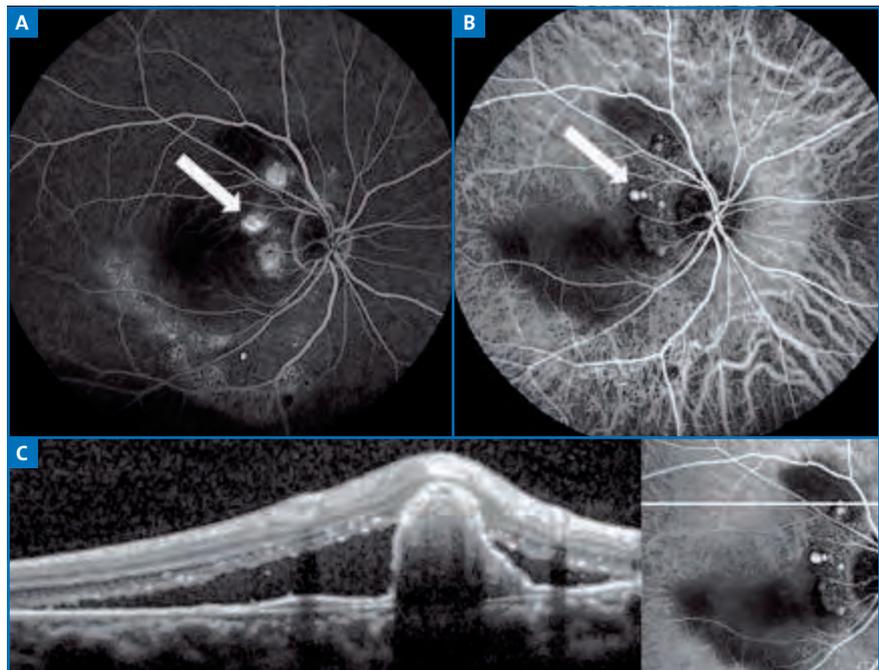


FIG. 4 : Vasculopathie choroïdienne polypoïdale. Le cliché en angiographie à la fluorescéine (**A**) montre une hyperfluorescence localisée sous forme de grappes de raisin autour de la papille correspondant aux ectasies vasculaires. Le cliché en angiographie au vert d'indocyanine (**B**) retrouve cette hyperfluorescence en grappe de raisin autour de la papille. La coupe en OCT (**C**) couplée à l'angiographie à la fluorescéine montre un soulèvement de l'épithélium pigmentaire en dôme, à pentes abruptes, correspondant aux polypes, associé à un décollement séreux rétinien.

L'IVT en pratique ?

Les injections intravitréennes (IVT) sont réalisées dans une salle dédiée, après

LE DOSSIER

DMLA : actualités

Quelle place pour le laser ?

La photothérapie dynamique reste indiquée en monothérapie ou bithérapie associée aux anti-VEGF dans les cas de vasculopathies polypoïdales choroïdiennes [6] (*fig. 4*). La photocoagulation au laser garde une indication dans les néovaisseaux visibles extrafovéaux.

Que faire en cas de résistance ?

Il faut déjà penser à une vasculopathie polypoïdale choroïdienne, refaire un bilan d'imagerie complet et retraiter le patient avec un traitement combiné s'il s'agit d'une vasculopathie polypoïdale choroïdienne. Ensuite, il est important d'évoquer un diagnostic différentiel, dans la mesure où la dystrophie pseudovitelliforme ou la choriorétinite séreuse centrale peuvent être de présentation clinique très proche. L'épaisseur choroïdienne par EDI (*Enhanced depth imaging*), l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) ou l'angiographie à la fluorescéine peuvent aider à établir le diagnostic.

S'il s'agit bien d'une forme résistante de DMLA exsudative, après un traitement mensuel bien conduit, on peut envisager de réduire à 15 jours ou 3 semaines l'intervalle d'injection [7], de changer pour un produit ayant plus d'affinité pour bloquer le VEGF comme l'aflibercept, ou associer des IVT de triamcinolone [8].

Les traitements de 2020

En sept ans, le traitement de la DMLA a vécu une véritable métamorphose, nous sommes passés de la photothérapie (PDT) à l'injection intravitréenne (IVT). Qu'en sera-t-il en 2020 ?

Le *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) : le blocage du VEGF-A et du PDGF est plus efficace pour stopper la néovascularisation que le blocage du seul VEGF-A, au moins sur le plan expérimental. Le PDGF stimule l'angiogenèse et le recrutement des péricytes et son blocage pourrait entraîner une régression de la néovascularisation lorsque celle-ci n'est pas encore mature.

L'aptamer E10030 (Ophthotech) cible le PDGF qui régule les péricytes néovasculaires. Dans l'étude de phase I, 59 % des patients traités par E10030 et ranibizumab ont gagné au moins 3 lignes d'acuité visuelles après 12 semaines de traitement. Dans le même temps, la surface de la membrane néovasculaire a diminué de 86 %. Une étude de phase II en cours évalue l'efficacité et la tolérance de l'aptamer E10030 associé au ranibizumab.

Ces perspectives encourageantes nous permettent d'entrevoir les traitements de demain qui seront peut-être des associations thérapeutiques établies en fonction du phénotype, voire du profil génotypique du patient, pour de meilleurs résultats anatomiques et fonctionnels.

Bibliographie

- ROSENFELD PJ, BROWN DM, HEIER JS *et al.* for the MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1419-1431
- BROWN DM, KAISER PK, MICHELS M *et al.* for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1432-1444
- MARTIN DF, MAGUIRE MG, YING GS *et al.* for the CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2011; 364: 1897-1908.
- HEIER JS, BROWN DM, CHONG V for the VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012; 119: 2537-2548.
- LALWANI GA, ROSENFELD PJ, FUNG AE *et al.* A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*, 2009; 148: 43-58.
- GOMI F, SAWA M, WAKABAYASHI T *et al.* Efficacy of intravitreal bevacizumab combined with photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, 2010; 150: 48-54.
- STEWART MW, ROSENFELD PJ, PENHA FM *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
- VERITTI D, SARAO V, LANZETTA P *et al.* Bevacizumab and Triamcinolone Acetonide for Choroidal Neovascularization Due to Age-Related Macular Degeneration Unresponsive to Antivascular Endothelial Growth Factors. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012 Dec. 6.

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

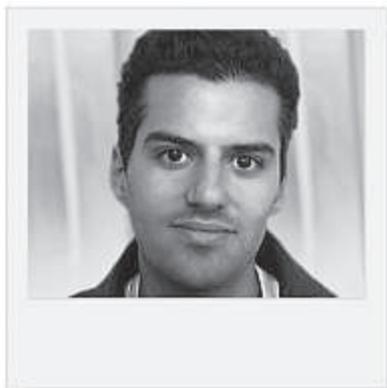
LE DOSSIER

DMLA : actualités

DMLA atrophique

RÉSUMÉ : La DMLA atrophique est une pathologie fréquente et cécitante du sujet âgé, pour laquelle un examen clinique et paraclinique permet de faire le diagnostic. Des logiciels de traitement d'images permettent de déterminer la vitesse d'évolution de la surface atrophique. Les compléments alimentaires permettent de réduire actuellement l'évolution de la maladie.

Cependant, aucun traitement n'est actuellement disponible. Des molécules sont actuellement en étude.



→ F. LALLOUM
Service d'Ophtalmologie, CHI,
CRETEIL.

La DMLA atrophique touche 1 % des personnes de plus de 60 ans. Les facteurs de risque retrouvés sont : le tabagisme supérieur à 10 paquets-années (OR : 1,82), un indice de masse corporelle élevé (OR : 1,93) [1]. Elle fait suite à la disparition de drusen séreux confluents, aux altérations de l'épithélium pigmentaire, et plus rarement à l'involution de néovaisseaux occultes.

Diagnostic

Les lésions sont parafovéolaires au stade initial de la maladie et l'acuité visuelle est conservée. L'atrophie va s'élargir progressivement et les plages d'atrophie vont confluer, jusqu'à présenter une lésion en "fer à cheval", puis en anneau. L'évolution est lente, et l'atteinte fovéolaire est tardive.

Le fond d'œil et le cliché couleur retrouvent une atrophie de l'épithélium pigmentaire avec une visualisation anormale des vaisseaux choroidiens (*fig. 1*). Le cliché en lumière verte recherche la présence d'hémorragie. Le cliché en lumière rouge précise l'étendue et les limites de la zone d'atrophie de l'épithélium pigmentaire. Le cliché en lumière bleue permet d'apprécier la quantité de pigment xanthophylle. Le cliché en autofluorescence retrouve une hypo-

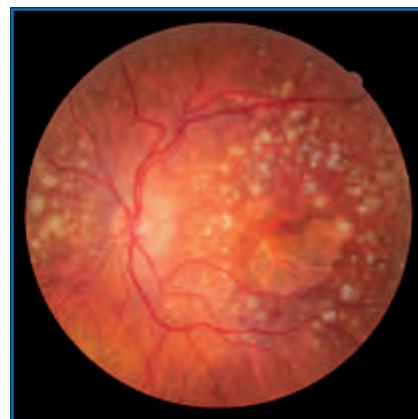


FIG. 1 : Cliché couleur. L'atrophie de l'épithélium pigmentaire permet la visualisation des vaisseaux choroidiens. A noter la présence de nombreux drusen séreux et de 2 hémorragies en inférieur de la lésion.

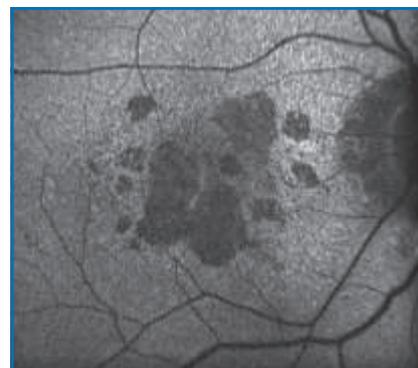


FIG. 2 : Cliché en autofluorescence. Les zones d'atrophie sont hypofluorescentes. La région fovéolaire est épargnée.

fluorescence dessinant les contours de la plage atrophique (*fig. 2*).

LE DOSSIER

DMLA : actualités

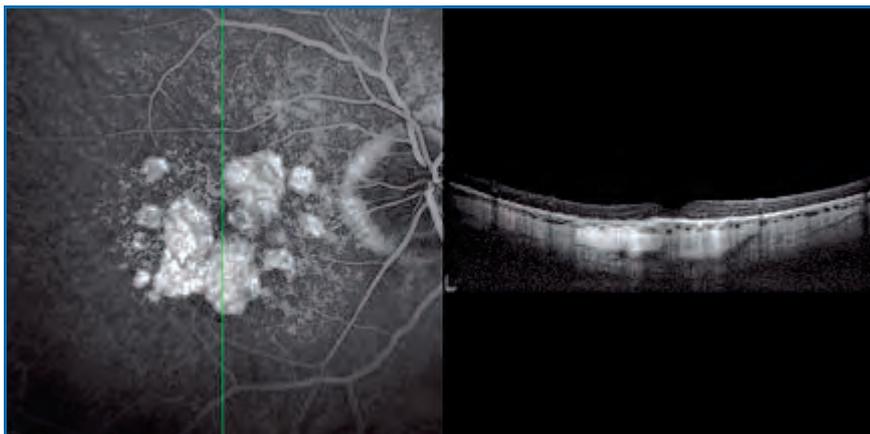


FIG. 3 : OCT. Hyperréflexivité du signal en arrière de l'épithélium pigmentaire au niveau des zones d'atrophie.

L'OCT retrouve une hyperréflexivité dans l'aire des plages d'atrophie en arrière de l'épithélium pigmentaire (**fig. 3**). On recherche également par l'OCT des signes de néovascularisation choroïdienne (hyperréflexivité en avant de l'épithélium pigmentaire, décollement de l'épithélium pigmentaire, décollement séreux rétinien).

L'angiographie à la fluorescéine précise le degré d'atrophie de la choriocapillaire aux temps précoces. Une hyperfluorescence croissante est retrouvée aux temps moyens et tardifs de la séquence sur toute l'aire d'atrophie de l'épithélium pigmentaire (**fig. 4**). Une angiographie au vert d'indocyanine permet de faire le

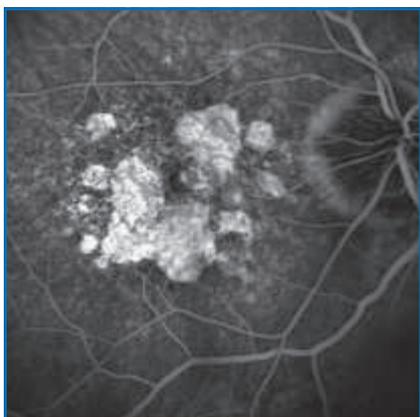


FIG. 4 : Cliché tardif d'angiographie à la fluorescéine. Les zones d'atrophie sont hyperfluorescentes.

bilan en cas de doute sur une néovascularisation choroïdienne.

Complications

La principale complication est l'extension de l'atrophie. Le pronostic visuel dépend de la vitesse d'extension de l'atrophie. L'acuité visuelle est conservée longtemps et ne sera altérée seulement que lorsque la fovéola sera atteinte. Le patient peut décrire une baisse d'acuité visuelle brutale en cas d'atteinte fovéolaire. La DMLA atrophique peut se compliquer dans environ 10 % des cas de néovascularisation choroïdienne. Les néovaisseaux sont souvent localisés sur le bord fovéal de l'atrophie. Dans ce cas, il faudra rechercher une hémorragie rétinienne au fond d'œil, l'angiographie à la fluorescéine et l'OCT confirmant le diagnostic.

Chirurgie de la cataracte

Le risque d'évolution de la maladie pourrait être augmenté lors d'une intervention chirurgicale, par le biais de l'inflammation postopératoire ou de la lumière importante du microscope en peropératoire. Cependant, dans les études, il n'est pas retrouvé de risque augmenté d'évolution de l'atrophie géographique

chez les patients opérés de cataracte sur un suivi de 6 ans [2].

Surveillance

Un contrôle est nécessaire tous les 6 mois en l'absence de néovascularisation. L'autofluorescence permet de quantifier précisément l'extension en surface de la maladie. La surveillance se fait sur l'acuité visuelle, le fond d'œil, l'autofluorescence, les clichés couleur et monochromatiques et enfin l'OCT. L'autofluorescence est plus fiable que les clichés couleur ou anérythres du fond d'œil et que l'angiographie à la fluorescéine. Les images sont numérisées et des mesures quantitatives précises automatisées peuvent être réalisées grâce à des logiciels (**fig. 5 et 6**).

Ces mesures ont un intérêt particulier au cours de la surveillance de l'évolution. La périmétrie SLO identifie et compare les seuils de sensibilité rétinienne par infrarouge. Elle a été comparée à l'autofluorescence. Elle retrouve une réduction globale de la sensibilité, mise en évidence entre les yeux avec autofluorescence normale dans la zone jonctionnelle et les yeux ayant différents degrés d'hyperautofluorescence en comparaison avec les valeurs normales pour l'âge. La diminution était plus marquée dans les

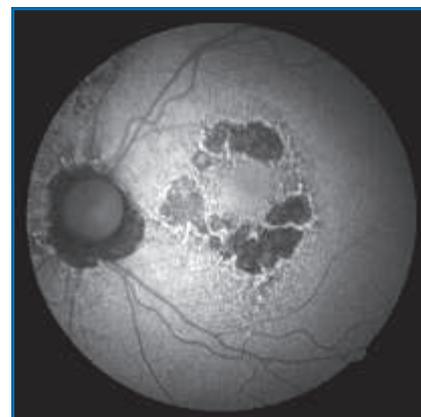


FIG. 5 : Cliché en autofluorescence. Hyperfluorescence sur les bords des zones atrophiques.

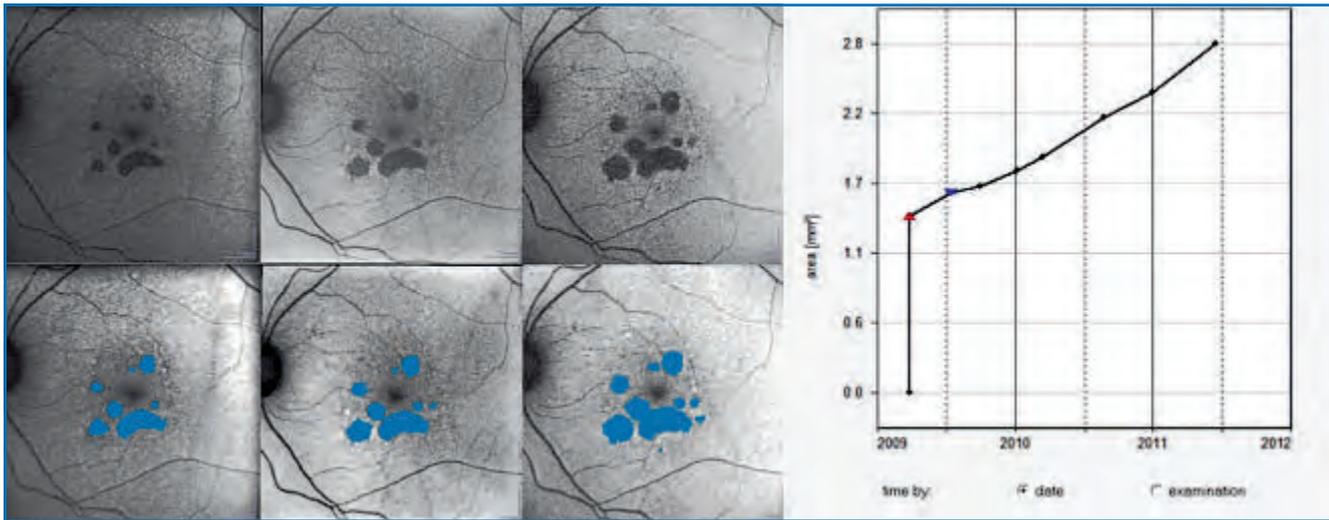


FIG. 6 : Evolution de l'aire atrophique sur 3 ans mesurée par logiciel (durée en abscisse et aire en ordonnée).

cas d'hyperautofluorescence. Les zones d'hyperautofluorescence présentent plus de risques de perte de sensibilité [3]. Une réduction de la sensibilité rétinienne en micropérimétrie est toujours corrélée à une hypoautofluorescence et une altération de l'interface IS-OS [4].

Traitement

La supplémentation en lutéine, zéaxanthine et oméga-3 ralentit la progression de la maladie [5-7]. La rééducation basse vision est nécessaire lorsque le point de fixation du 2^e œil est atteint.

Perspective thérapeutique de la maladie

Il n'existe, à ce jour, aucun traitement validé dans le traitement de la DMLA atrophique.

Le CNTF (*Ciliary Neurotrophic Factor*) est actuellement en étude de phase 3 [8]. Des cellules immortalisées libérant du CNTF sont contenues dans un implant intravitréen. Le fenrétinide est également en étude de phase 3 [8]. Il s'agit d'un inhibiteur du rétinol arrê-

tant l'accumulation d'un sous-produit toxique de la vitamine A dans les photorécepteurs de la rétine. Il a montré une réduction de progression de l'atrophie et une diminution de la néovascularisation choroïdienne en étude de phase II. D'autres molécules sont en étude : tartrate de brimonidine, tandospirone, anticorps anti amyloïde bêta, anti-facteur C3 (POT-4) et anti-facteur C5 (ARC 1905) du complément, corticoïdes, rapamycine, anti-TNF et enfin la thérapie cellulaire.

Conclusion

La DMLA atrophique est responsable de nombreux cas de cécité légale dans les pays industrialisés. Elle nécessite une surveillance afin de dépister les complications.

Bibliographie

1. CLEMONS TE, MILTON RC, KLEIN R *et al.* Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19.
2. CHEW EY, SPERDUTO RD, MILTON RC *et al.* Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report 25. *Ophthalmology*, 2009; 116: 297-303.

3. SCHMITZ-VALCKENBERG S, BULTMANN S, DREYHAUPT J *et al.* Fundus autofluorescence and fundus perimetry in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004; 45: 4470-4476.
4. QUERQUES L, QUERQUES G, FORTE R *et al.* Microperimetric correlations of autofluorescence and optical coherence tomography imaging in dry age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2012; 153: 1110-1115.
5. SAN GIOVANNI JP, CHEW EY, CLEMONS TE *et al.* for the Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol*, 2007; 125: 1225-1232.
6. SAN GIOVANNI JP, CHEW EY, AGRON E for the Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol*, 2008; 126: 1274-1279.
7. SANGIOVANNI JP, AGRON E, MELETH AD for the Age-Related Eye Disease Study Research Group. Omega-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr*, 2009; 90: 1601-1607.
8. DAMICO FM, GASPARIN F, SCOLARI MR *et al.* New approaches and potential treatments for dry age-related macular degeneration. *Arq Bras Ophthalmol*, 2012; 75: 71-76.

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

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

Amélioration prolongée de la vision
jusqu'à 6 mois avec une injection unique^{1,2}



Indiqué en première intention^(3,4) dans le traitement des patients 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[®] est un médicament d'exception qui doit être prescrit en conformité avec sa fiche d'information thérapeutique.
Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

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 suite à la réalisation 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. **Groupes 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 plaquetaires. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS*** Absorption systémique minimale. 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. **UVEITE** : 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 fréquents : 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 vitrée 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 PRECLINIQUES*** **DONNEES PHARMACEUTIQUES*** 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. Agréé aux collectivités. Remboursé Sec. Soc. à 100%. Liste I. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Février 2013 - OZURR01_13. **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.

1. 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. 2. Lowder C et al. Dexamethasone Intravitreal Implant for Noninfectious Intermediate or Posterior Uveitis. Arch Ophthalmol. 2011 ; 129:545-553. 3. HAS-Avis de la commission de la transparence OZURDEX[®] 0,7 mg de dexaméthasone. 17 Novembre 2010. 4. HAS Avis de la commission de transparence OZURDEX[®] 0,7 mg de Dexaméthasone, 19 Septembre 2012.

Risques oculaires des LED

RÉSUMÉ : La lumière bleue peut induire des lésions rétiniennes par interaction avec la lipofuscine dont le pic d'absorption se situe à 460 nm. Une irradiation rétinienne excessive dans le spectre de la lumière visible génère également des lésions rétiniennes. Les études épidémiologiques suggèrent qu'une exposition cumulée à la lumière solaire pourrait favoriser la survenue d'une DMLA. Qu'en est-il du risque lié à l'exposition à des lumières artificielles ? En particulier, les diodes électroluminescentes (LED) blanches, dont le spectre d'émission comporte un pic dans le bleu et des luminances très élevées, doivent être utilisées avec précaution. Des règles d'utilisation doivent être diffusées afin d'en limiter les risques.



→ F. BEHAR-COHEN

Université Sorbonne Paris-Cité,
Hôtel-Dieu, Inserm UMRS 872,
Centre de Recherche des Cordeliers,
PARIS.

Pourquoi s'intéresser aux risques oculaires des LED ?

La directive européenne pour l'éco-conception (2005/32/CE) incite les fabricants et importateurs à améliorer les performances environnementales des produits de consommation courante, dont ceux de l'éclairage électrique. Ainsi, suivant un calendrier s'étalant du 1^{er} septembre 2009 au 1^{er} septembre 2016, les ampoules à incandescence classiques seront remplacées par des fluo-compactes, dites "basse consommation", ou des diodes électroluminescentes (LED) plus économes en énergie.

Les LED sont utilisées depuis de nombreuses années dans l'électronique comme sources de lumière monochromatique pour des applications de témoins lumineux. Le moyen le plus

économique et donc le plus utilisé pour produire de la lumière blanche avec des LED (qui par nature émettent une lumière monochromatique) est de coupler une LED bleue à un phosphore jaune (**fig. 1**). Ainsi, la lumière perçue est blanche, mais le spectre d'émission de ces LED présente un pic dans le bleu.

Les dangers rétiniens de la lumière bleue étant connus depuis de nombreuses années, il est logique de s'interroger sur les risques oculaires éventuels de ce changement d'éclairage domestique et publique.

Les risques oculaires de la lumière

Contrairement aux idées souvent véhiculées, les rayonnements ultraviolets (UV) (22-380 nm) comportent peu de risques pour la rétine, car ils sont absorbés par la cornée (UV-C > 280 nm et UV-B 280-320 nm) et par le cristallin (UV-A, 320-380 nm) et seuls 1-2 % d'UV atteignent la rétine (**fig. 2A**). En revanche, il est important de se protéger des UV, car ils peuvent entraîner des lésions de la surface oculaire et induire une cataracte. La lumière visible (380-400 nm) est transmise jusqu'à la rétine où elle induit la phototransduction [1] (**fig. 2B**).

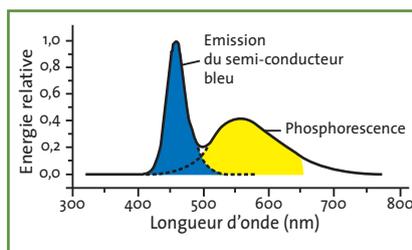


FIG. 1 : Méthode la plus courante pour produire une lumière blanche à partir d'une LED bleue et d'un phosphore jaune.

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

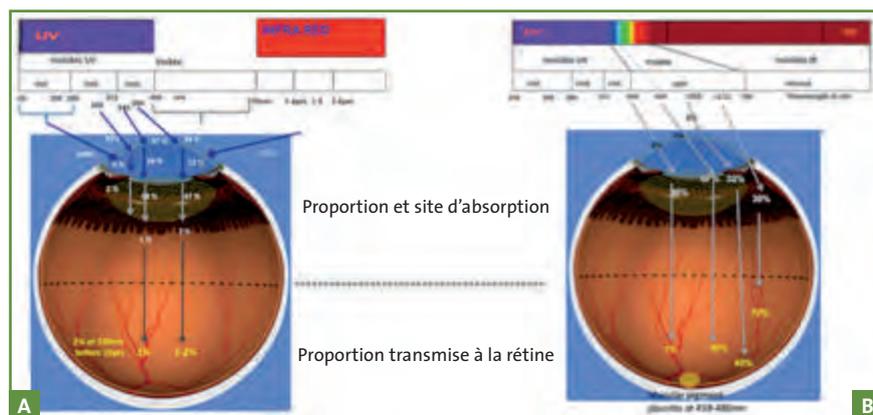


FIG. 2 : Interaction des rayonnements optiques avec les différentes structures oculaires. **A :** interaction des UV et infrarouges, quel que soit l'âge. **B :** interaction des rayonnements optiques dans le spectre visible pour un œil à partir de 10 ans et chez l'adulte jeune.

Une illumination excessive de la rétine peut induire des lésions par deux mécanismes (**fig. 3**) :

- le type I (décrit par Noël), qui résulte d'une illumination à des luminances faibles pendant des durées prolongées (plusieurs heures) à des longueurs d'onde comprises dans la lumière visible;

- le type II (décrit par Ham), qui résulte d'une illumination à des luminances élevées pendant quelques minutes à des longueurs d'onde comprises dans le spectre bleu (380-500 nm).

Les lésions de type I résultent d'une activation excessive des pigments visuels et induisent des lésions possiblement

réversibles des cônes spécifiques des longueurs d'onde moyennes (jaune) et longues (rouge), mais des lésions irréversibles des cônes à courtes longueurs d'onde (bleues) [2]. Des lésions des bâtonnets par interaction avec la rhodopsine peuvent également survenir [3]. Les lésions de type II sont dues à un stress oxydatif par excitation de pigments contenus dans la lipofuscine, en particulier l'A2E, dont le pic d'absorption se situe dans le bleu (460 nm) [2-4]. Avec l'âge, l'accumulation de lipofuscine et la formation de mélanolipofuscine augmentent l'interaction avec les rayonnements bleus et la formation de radicaux libres.

Ces deux mécanismes photochimiques ont été mis en évidence par des expériences sur des animaux soumis à des illuminations rétinienne, peu réalistes en raison du réflexe d'éviction naturelle à la lumière chez l'Homme. Cependant, ils ont permis de calculer des seuils toxiques et des valeurs limites d'exposition qui servent de base à la réglementation en matière d'éclairage. La transposition de ces expériences à la pathologie humaine a été validée lors d'accidents d'exposition à des éclipses [5] ou à des microscopes opératoires. Nous ne savons pas aujourd'hui pourtant si une exposition cumulée en dessous des seuils toxiques génère des lésions, et si oui, si ses mécanismes et conséquences sont identiques à ceux d'une exposition aiguë. Cependant, le stress oxydatif est inducteur de vieillissement cellulaire, d'inflammation tissulaire et de mort cellulaire, autant d'événements qui contribuent à la dégénérescence maculaire liée à l'âge [6, 7].

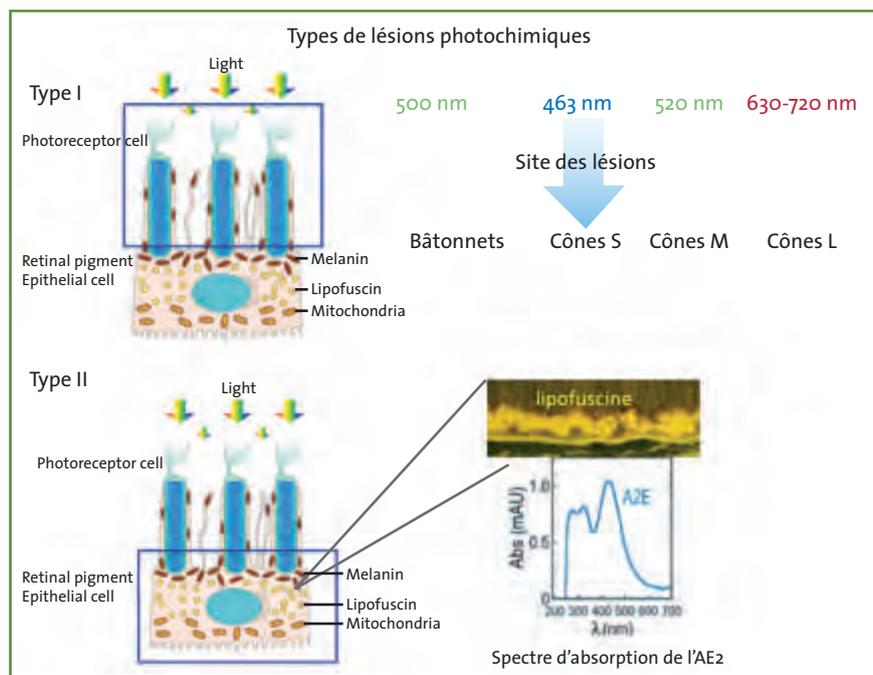


FIG. 3 : Types de lésions photochimiques induites par différentes longueurs d'onde sur les différents composants de la rétine.

Les mécanismes protecteurs et les populations à risque

L'organisme possède des systèmes antioxydants pour lutter contre les effets néfastes des radicaux libres. Ils mettent en jeu des enzymes comme les superoxyde-

dismutases, les catalases, la glutathion peroxydase et la glutathion réductase, ou de petites molécules telles que les vitamines E, C, A, les pigments caroténoïdes et certains polyphénols. Le cristallin très clair jusqu'à 8-10 ans transmet à la rétine environ 60 % des rayonnements à 460 nm (bleu), mais dès 30 ans, il ne transmet pas plus de 40 % de ces rayonnements. Plus tard, seuls 10-20 % de ces rayonnements sont transmis à la rétine. Le jaunissement naturel du cristallin augmente l'absorption des rayonnements bleus, limitant ainsi leurs risques toxiques. Les pigments maculaires, jaunes, absorbent également les rayonnements bleus et limitent ainsi leur absorption par les cônes bleus [8]. Un certain équilibre s'établit donc avec l'âge entre une transmission réduite des rayonnements bleus et l'augmentation de leur phototoxicité due à l'accumulation de lipofuscine hyperréactive.

Les jeunes enfants, les aphaques, les pseudophaques présentant des drusen (sauf si implant jaune), les patients atteints de pathologies rétinienne héréditaires, les individus traités par des médicaments photosensibilisants sont autant de populations plus exposées au risque phototoxique.

Lumière solaire et éclairages artificiels

La lumière émise par le soleil produit un spectre continu (*fig. 4*) variable en

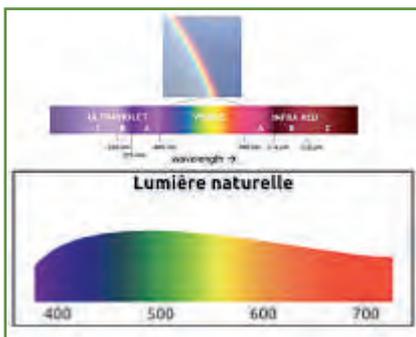


FIG. 4 : Spectre de la lumière solaire.

fonction de la latitude ; l'éclairage solaire dépend de l'ensoleillement et donc des conditions spatio-temporelles, de l'heure et des conditions météorologiques. En été par ciel serein, l'éclairage horizontal au niveau de la mer atteint 100 000 lux, en hiver sous nos latitudes et sous ciel nuageux, l'éclairage est souvent inférieur à 5 000 lux. La puissance de l'éclairage solaire est supérieure à toute source artificielle et il est bien connu que l'observation directe du soleil (cas de l'éclipse par exemple) induit une lésion photochimique de la macula pouvant conduire à une perte définitive de la fonction visuelle centrale. Une lésion de type photochimique peut survenir quand la luminance dépasse 106 cd/m². Des paramètres comme la température de couleur (en Kelvin, K) et l'indice de rendu de couleur permettent (IRC) de comparer la lumière solaire à d'autres sources. La lumière solaire à un IRC à 100 et une température médiane de 5 800 K.

En France, l'éclairage dans le secteur résidentiel représente 9 % de la facture d'électricité des ménages avec une consommation moyenne de 350 kWh par an. Si on considère les 32,2 millions de foyers, on a une consommation globale de 11,3 TWh.

L'éclairage artificiel diffère de l'éclairage solaire du fait :

- de la luminance constante au cours de la journée et de la nuit ;
- du spectre d'émission constant et différent du spectre solaire ;
- de la ponctualité de la source pour certains éclairages.

Les spectres des principales lampes utilisées en éclairage domestique sont présentés en *figure 5*. La comparaison de ces spectres montre clairement que la lumière blanche émise par les LED présente un spectre déséquilibré avec une forte émission dans le bleu, en particulier pour les LED blanc-froid (> 5 500 K) ou blanc neutre (4000-5500 K). On considère qu'un bon éclairage artificiel

se situe à 500 lux, ne produisant pas de phénomènes d'éblouissement et une bonne qualité d'éclairage.

Les principales lampes utilisées en éclairage domestique jusqu'à présent sont les lampes à incandescence et les lampes à décharge. Dans les lampes à incandescence actuelles, dites lampes à incandescence halogène, le radiateur (filament) en tungstène est chauffé par effet joule à l'intérieur d'un gaz halogéné. Ces

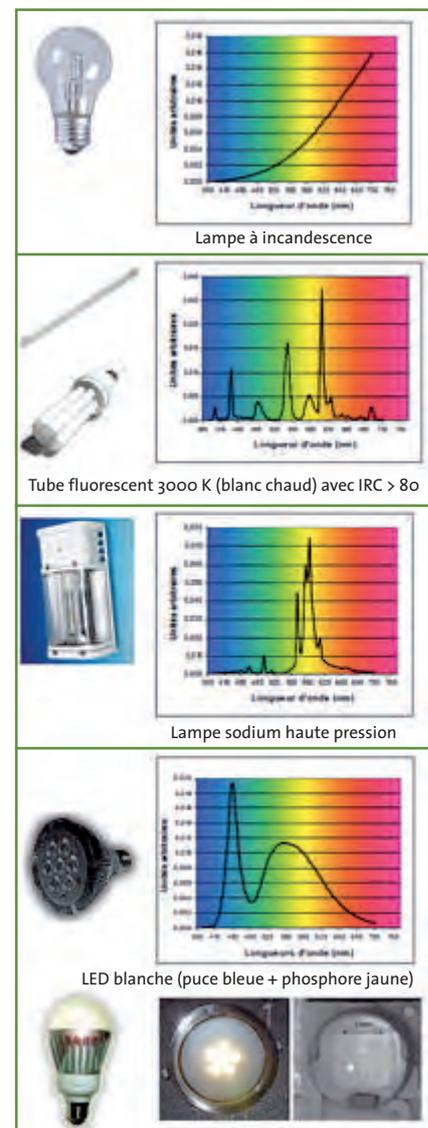


FIG. 5 : Spectre et représentation des principales lampes d'usage domestique.

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

POINTS FORTS

- ➔ Les diodes électroluminescentes (LED) vont progressivement remplacer les lampes à incandescence classiques car elles ont un meilleur rendement lumineux.
- ➔ Les LED émettent de la lumière blanche par mélange de lumière bleue et jaune.
- ➔ Ce sont des sources à luminance élevée et dont le spectre comporte une forte composante bleue.
- ➔ Certaines précautions s'imposent pour utiliser ces lampes en toute sécurité.

lampes peuvent émettre des UV et c'est pourquoi elles sont contenues dans des enveloppes en verre ou en plastique. Dans la famille des lampes basse pression, les lampes fluorescentes sont les plus connues. Appelées abusivement "néons" (elles contiennent aujourd'hui d'autres gaz), elles sont les plus répandues sur le marché mondial. La majeure partie de la lumière émise est située dans l'ultraviolet (UV), invisible à l'œil, et est ensuite convertie en lumière blanche, visible, grâce à la photoluminescence. Les lampes fluorescentes compactes, appelées aussi "lampes à économie d'énergie" fonctionnent sur le même principe. Pour la même quantité de lumière émise, une lampe fluorescente compacte consomme environ cinq fois moins d'électricité qu'une lampe à incandescence.

Les LED sont en train d'envahir le marché de l'éclairage et pourraient devenir le mode d'éclairage majoritaire dans les années à venir. Ils présentent de nombreux avantages : ce sont des sources froides et labiles permettant de générer des lumières de formes différentes très utilisées dans la décoration. Elles convertissent environ 60 % de l'énergie consommée en lumière alors qu'une lampe à incandescence en convertit environ 7-10 %. Le rendement lumineux des

LED est donc intéressant même si leur coût à l'achat reste élevé. Cependant, les LED blanches utilisées pour l'éclairage domestique possèdent un spectre discontinu avec, comme mentionné plus haut, un pic d'émission dans le bleu, suscitant quelques inquiétudes pour la sécurité oculaire. Par ailleurs, jusqu'à ce jour, aucune lampe à usage domestique n'avait atteint des luminances supérieures à 10^6 cd/m². Les lampes à LED vendues dans le commerce pour l'usage domestique, selon leur température de couleur, peuvent dépasser ces seuils limites d'exposition, sans aucun signal spécifique sur leur emballage. Ainsi, c'est la première fois que sont mis sur le marché de l'éclairage domestique des lampes considérées "à risque oculaire potentiel" selon les normes de l'éclairage [1]. En outre, la luminance très élevée de certaines LED peut induire des phénomènes d'éblouissement dangereux en milieu professionnel.

Déséquilibre du spectre dans le bleu et rythmes circadiens

L'horloge biologique et la contraction pupillaire sont régulées par des longueurs d'ondes situées dans le bleu [9, 10]. Ce sont en effet les longueurs d'onde comprises aux alentours de 480 nm qui,

chez l'Homme, induisent la suppression de la production de mélatonine (hormone qui entraîne l'horloge biologique dans un rythme synchrone avec le cycle solaire). Les LED présentent un spectre fondamentalement différent de celui de la lumière naturelle, avec un déséquilibre vers les courtes longueurs d'onde. Cela expose à un risque de dérèglement de l'horloge biologique et par conséquent des rythmes circadiens [8]. Ces risques sont accrus par des LED de températures de couleur élevées (blanc froid) ou des LED bleues. Des difficultés d'endormissement et des troubles du sommeil pourraient être causés par ces lampes utilisées le soir.

Précautions d'emploi : les recommandations de l'ANSES

Le rapport de l'ANSES, publié en 2010, a mis en évidence certains risques des LED [1, 9] :

- risques oculaires liés à l'intensité des LED et de la composante bleue de la lumière émise par les LED ;
- éblouissement avec des risques de perte du contrôle visuel (conduite, activité professionnelle) ;
- perturbation des rythmes circadiens et de la contraction pupillaire (perturbation thymique et des rythmes veille/sommeil et éclairage accru de la rétine).

>>> Recommandations liées à une luminance trop forte et un éblouissement trop important :

- > Éviter la vision directe du faisceau émis par les LED.
- > Appliquer des limites de luminance aux phares automobiles de jour et de nuit.

>>> Recommandations relatives à l'information du consommateur :

Il s'agit d'imposer aux fabricants et aux intégrateurs de LED des contrôles de qualité et de traçabilité des LED authen-

tifiés par un étiquetage des caractéristiques des LED (puissance, tension d'alimentation, température de couleur, flux lumineux, etc.), du groupe de risque et d'un label de qualité (reproductibilité, éco-marquage, etc.).

>>> Recommandations relatives aux effets sanitaires

> Protéger plus spécifiquement les jeunes enfants, les sujets aphaques (sans cristallin), les sujets pseudophaques (cristallin artificiel) et les personnes présentant des maladies de la rétine et du nerf optique, notamment en interdisant les sources de lumière émettant une forte lumière froide ou de la lumière bleue dans les lieux qu'ils fréquentent (maternité, crèches, écoles, lieux de loisirs, etc.) ou dans les objets qu'ils utilisent (jouets, afficheur lumineux, veilleuse nocturne, etc.).

> Interdire l'utilisation des sources de lumière à base de LED ou autre émettant un rayonnement de type "blanc froid" intense dans des lieux de repos et à proximité des lieux de sommeil.

> Dans le cas d'exposition particulière (travailleurs), développer des moyens de protection adéquats (type lunette de protection optique spécifique aux LED).

> Prévenir les patients sous médicaments photosensibilisant des risques liés à l'exposition à la lumière froide et plus particulièrement issue de LED, même de groupe de risque 0.

> Etudier la dangerosité des LED utilisées dans des applications non éclairagistes (systèmes [para-]médicaux, esthétiques, etc.)

Conclusion

Comme toutes les technologies émergentes, celle des lampes LED progresse plus rapidement que les normes qui régulent leur utilisation et leur commercialisation. Les LED deviendront les lampes les plus répandues dans les années à venir et il est important d'adapter dès à présent cette technologie prometteuse pour lui permettre d'assurer un éclairage optimal et économique en toute sécurité.

Bibliographie

1. BEHAR-COHEN F, MARTINSONS C, VIENOT F *et al.* Light-emitting diodes (LED) for domestic lighting: any risks for the eye? *Prog Retin Eye Res*, 2011 ; 30 : 239-257.
2. WENZEL A, GRIMM C, SAMARDZIJA M *et al.* Molecular mechanisms of light-induced photoreceptor apoptosis and neuroprotection for retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2005 ; 24 : 275-306.
3. YOUSSEF PN, SHEIBANI N, ALBERT DM. Retinal light toxicity. *Eye (Lond)*, 2011 ; 25 : 1-14.
4. SHABAN H, RICHTER C. A2E and blue light in the retina: the paradigm of age-related macular degeneration. *Biol Chem*, 2002 ; 383 : 537-545.
5. MAINSTER MA. Solar eclipse safety. *Ophthalmology*, 1998 ; 105 : 9-10.
6. BEATTY S, KOH H, PHIL M *et al.* The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 2000 ; 45 : 115-134.
7. SUI GY, LIU GC, LIU GY *et al.* Is sunlight exposure a risk factor for age-related macular degeneration? A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*, 2012. [Epub ahead of print].
8. KIJLSTRA A, TIAN Y, KELLY ER *et al.* Lutein: more than just a filter for blue light. *Prog Retin Eye Res*, 2012 ; 31 : 303-315.
9. SCHMIDT TM, DO MT, DACEY D *et al.* Melanopsin-positive intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: from form to function. *J Neurosci*, 2011 ; 31 : 16 094-16 101.
10. MARKWELL EL, FEIGL B, ZELE AJ. Intrinsically photosensitive melanopsin retinal ganglion cell contributions to the pupillary light reflex and circadian rhythm. *Clin Exp Optom*, 2010 ; 93 : 137-149.
11. Effets sanitaires des systèmes d'éclairage utilisant des diodes électroluminescentes (LED) 26/10/2010, ANSES, Agence Nationale de la Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du Travail, www.anses.fr.

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

Comment manier la corticothérapie locale et générale en cabinet ?

RÉSUMÉ : Largement prescrits en cabinet, les corticoïdes existent sous des formes galéniques variées locales et générales. Leurs complications oculaires, dominées par l’hypertonie et la cataracte cortisoniques, ou générales, doivent être bien connues afin de les manier en toute sécurité. Enfin, leur prescription répond à quelques règles simples mais fondamentales, valables quelles que soient la localisation et la sévérité de l’inflammation. Sont-ils indispensables ? Existe-t-il des contre-indications ophtalmologiques et/ou générales ? Leur usage est-il dangereux ? Une fois instaurés, sont-ils efficaces et bien tolérés ?



→ C. TURPIN
Service d’Ophtalmologie,
CHU, NANTES.

Le cortisol est une hormone naturelle, indispensable à la vie, synthétisée par les glandes surrénales sous le contrôle de l’hypophyse.

La découverte des corticostéroïdes de synthèse et de leur intérêt thérapeutique fut récompensé par l’attribution du prix Nobel de physiologie et de médecine à E.C. Kendall, T. Reichstein et P.S. Henck en 1950 [1]. Ils agissent à toutes les étapes de l’inflammation : ils inhibent la production de prostaglandines et d’autres médiateurs de l’inflammation. Ils exercent également une action immunosuppressive sur les lymphocytes T, antiangiogénique et antiproliférative.

Les glucocorticoïdes constituent le traitement symptomatique phare des pathologies inflammatoires, en particulier ophtalmologiques. Il faut tout de même garder à l’esprit qu’il ne s’agit pas

d’une thérapeutique ciblée et que toute cortico-résistance ou cortico-dépendance doit faire évoquer une pathologie infectieuse, plus rarement néoplasique, sous-jacente.

Molécules et voies d’administration

Plusieurs formes galéniques sont disponibles :

>>> Corticoïdes “locaux” :

- topiques : collyres en solution ou en suspension, pommades, dont la viscosité permet de prolonger le contact avec la surface oculaire et la pénétration ;
- périoculaires, sous forme de préparations injectables pouvant être “retard” ;
- intravitréens.

>>> Corticoïdes généraux :

- oraux ;
- intraveineux, forme réservée à l’usage hospitalier.

1. Corticoïdes topiques

En raison de pharmacocinétiques très variables, il est difficile de comparer la puissance des différentes molécules entre elles [2].

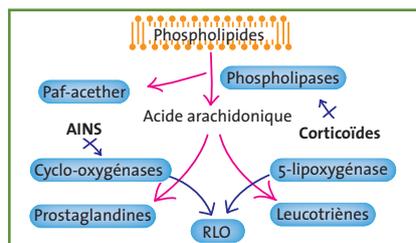


FIG. 1: Voies d’action des anti-inflammatoires.

Galénique	Puissance*	DCI	Antibiotique(s) associé(s)	Nom commercial
Collyres	1	Hydrocortisone	Bacitracine	Baciline
	1	Fluorométholone 0,1 %	–	Flucon
	4	Rimexolone	–	Vexol
	26	Dexaméthasone 0,1 %	–	Dexafree
			–	Maxidex
			Framycétine	Frakidex
			Tobramycine	Tobradex
			Néomycine	Dexagran
			Néomycine	Chibrocadron
			Néomycine, Polymyxine B	Maxidrol
Pommades	6	Triamcinolone 0,1 %	Néomycine	Cidermex
	26	Dexaméthasone 0,1 %	Framycétine	Frakidex
			Néomycine, Polymyxine B	Maxidrol
		Dexaméthasone 0,26 %	Oxytétracycline	Sterdex

* Comparée à l'hydrocortisone

TABLEAU I : Collyres et pommades corticoïdes.

Voie	Puissance*	DCI	Nom commercial	Présentation en ampoule de 1 mL**
Sous-conjonctivale	5	Triamcinolone ≈ fluoxyprednisolone	Kénacort	40 mg – 0,2 à 0,3 mL
	25	Bétaméthasone	Célestène, Célestène chronodose	4 mg, 5,7 mg – 1 mL
	26	Dexaméthasone	Soludécadron, Dexaméthasone Merck	4 mg – 1 mL
Intra-vitréenne	5	Triamcinolone ≈ fluoxyprednisolone	Kénacort	40 mg – 0,1 mL
	26	Dispositif intravitréen de dexaméthasone	Ozurdex	700 µg

* Comparée à l'hydrocortisone ; ** Sauf Ozurdex

TABLEAU II : Corticoïdes injectables : voies périoculaire et intravitréenne.

Le **tableau I** résume les caractéristiques des différentes molécules ; les molécules dont l'activité anti-inflammatoire est la plus importante sont les plus hypertensives.

Le choix dépend de la puissance d'activité souhaitée au niveau de la cornée et/ou de la chambre antérieure. L'activité anti-inflammatoire dépend [3] :

- de la capacité de pénétration cornéenne, plus importante avec les groupes acétate que phosphate,
- de la puissance anti-inflammatoire,
- de la concentration,
- de la durée d'action,
- et de la fréquence d'instillation, même si au-delà d'une certaine fréquence, on observe un effet seuil.

En cas d'hypertonie, il est souhaitable d'utiliser des molécules moins hypertensives telles que la rimexolone.

Voie d'administration	Dose (mg)	C _{max} (ng/mL)	
		Vitré	Sérum
Topique [7]	0,5	1,1	0,7
Orale [4]	7,5	5,2	61,6
Péribulbaire [8]	3,8	13	60
Sous-conjonctivale [9]	1,9	72,5	32,4
Intravitréenne [10]	0,4	392	–

TABLEAU III : Concentrations intravitréennes et sériques de corticoïdes selon la voie d'administration.

En cas de cortico-dépendance, une décroissance progressive avec des molécules de puissance décroissante est nécessaire.

2. Corticoïdes périoculaires et intravitréens (tableaux II et III)

Les effets indésirables généraux des corticoïdes ont motivé le développement de molécules périoculaires et intravitréennes. Plus efficaces que les

corticoïdes topiques sur les atteintes inflammatoires intermédiaires et postérieures, elles sont préférées si l'atteinte est unilatérale et oculaire pure.

● Voies périoculaires : sous-conjonctivale, sous-ténonienne ou péribulbaire ?

La justification de la voie sous-conjonctivale tient au fait que la concentration intravitréenne de corticoïde est quinze fois plus élevée après une injection sous-

REVUES GÉNÉRALES

Thérapeutique

conjonctivale de 2,5 mg de dexaméthasone qu'après la prise de 50 mg de prednisone par voie orale depuis plusieurs jours. Concernant les injections péri-bulbaires, certains résultats plaident en faveur d'une pénétration intraoculaire plus à travers le limbe qu'au travers de la sclère, le passage transcléral des molécules étant contrarié par le flux sanguin choroïdien mais également par la faible perméabilité de la couche de l'épithélium pigmenté de la rétine, ce qui pourrait constituer un argument en faveur des injections sous-conjonctivales plutôt que des injections péri-bulbaires ou a fortiori sous-ténoniennes [4]. Il faut par ailleurs retenir que ce traitement périoculaire (sous-conjonctival, péri-bulbaire) ne représente pas un traitement local pur dans la mesure où la concentration de corticoïde retrouvée dans le sang est comparable à celle d'un traitement oral.

En pratique, les injections sous-conjonctivales sont facilement réalisables au cabinet. Le patient est installé confortablement. L'injection est réalisée après l'instillation de collyre anesthésique. Les injections de dexaméthasone (fig. 2) peuvent être réalisées n'importe où sous la conjonctive bulbaire, par l'intermédiaire d'une aiguille 30 G, après dilution avec 0,1 à 0,2 mL de Xylocaïne 2 % non adrénalinée pour obtenir une meilleure antalgie. Pour les injections de triamcinolone, la Xylocaïne n'est pas nécessaire, il est préférable d'utiliser une aiguille 25 G et d'injecter 0,2 mL sous la conjonctive bulbaire inférieure afin que la paupière recouvre les cristaux visibles sans gêner



FIG. 2: Injection sous-conjonctivale de dexaméthasone.



FIG. 3: Cristaux de triamcinolone sous-conjonctivaux.

(fig. 3). En cas de complication, ces cristaux peuvent aisément être retirés sous anesthésie locale au bloc opératoire.

● Injections intravitréennes (IVT) de corticoïdes (fig. 4)

Plus efficace qu'une injection périoculaire, une IVT de triamcinolone représentait un traitement local efficace de l'œdème maculaire uvéitique [5] sans effet indésirable systémique. Il faut cependant noter que cette amélioration fonctionnelle n'était que provisoire et qu'il survenait un nombre non négligeable d'hypertonies oculaires et de cataractes sous-capsulaires postérieures. Par ailleurs, des IVT répétées semblaient entraîner une toxicité rétinienne ne permettant plus aucune amélioration fonctionnelle malgré des résultats anatomiques satisfaisants [6]. En pratique, les IVT de triamcinolone, à la posologie 4 mg/0,1 mL, pouvaient être réalisées ponctuellement et en dernier recours, dans l'attente de l'efficacité d'un traitement immunosuppresseur, ou constituer une option thérapeutique si

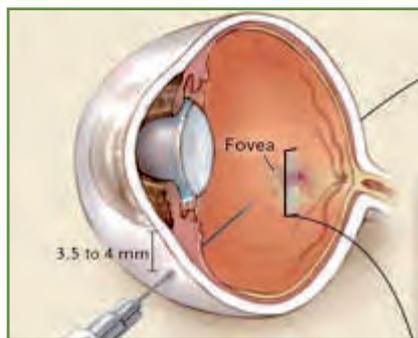


FIG. 4: Injection intravitréenne.

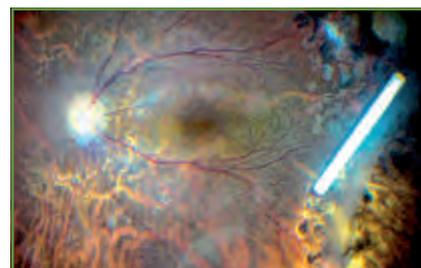


FIG. 5: Implant de 700 µg de dexaméthasone intravitréen.

des effets indésirables liés à un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur étaient craints.

L'arrivée sur le marché du dispositif intravitréen de 700 µg de dexaméthasone a modifié les pratiques (fig. 5). Il a désormais l'AMM pour le traitement de première intention de l'œdème maculaire secondaire aux occlusions de la veine centrale et de branches veineuses rétinienne, est par ailleurs indiqué pour traiter les uvéites postérieures non infectieuses et est à l'étude pour l'œdème maculaire diabétique.

3. Corticoïdes généraux

● Voie orale

Les corticoïdes oraux conviennent davantage au traitement des atteintes uvéitiques bilatérales ou lorsque l'utilisation d'un traitement local n'est pas possible.

Ils sont habituellement administrés sous forme de prednisone (Cortancyl) en raison de sa meilleure biodisponibilité par rapport à la prednisolone. La posologie initiale est de 1 mg/kg/j, voire de 1,5 à 2 mg/kg/j chez l'enfant. L'efficacité du traitement est généralement évaluée au bout de 4 semaines. Il est alors conseillé de procéder à la décroissance du traitement par paliers progressifs (≈ 10 % de la dose tous les 8 à 30 jours) afin de déterminer un éventuel seuil de cortico-dépendance caractérisé par une recrudescence de l'inflammation oculaire. La durée des paliers dépendra de la gravité de l'uvéite et de la

réponse aux traitements antérieurs. Dans le cas d'une uvéite cortico-sensible avec un seuil de cortico-dépendance inférieur à 10 mg/j, une corticothérapie à la dose minimale efficace pourra être poursuivie pendant plusieurs mois à plusieurs années. Dans le cas d'une cortico-sensibilité avec un seuil de cortico-dépendance supérieur à 10 mg/j, un traitement immunosuppresseur et/ou immunomodulateur pourra être associé à la corticothérapie. Il est indispensable d'associer à la pres-

cription des corticoïdes au long cours les mesures préventives des complications systémiques.

Enfin, la prise de corticoïdes oraux > 10 mg/j pendant > 3 mois expose au risque d'insuffisance surrénalienne s'ils sont diminués trop rapidement, au-dessous de 5 à 10 mg/j. Elle doit être prévenue par une décroissance lente en dessous de 10 mg/j et un sevrage à partir de 5 à 7,5 mg/j associée à la prise

d'hydrocortisone (HC) (**fig. 6**). En cas de situation de stress biologique, la dose de corticoïdes doit être doublée.

2. Voie intraveineuse

Les corticoïdes par voie veineuse sont réservés aux inflammations sévères nécessitant une prise en charge hospitalière, leur usage est empirique : il n'existe pas de consensus concernant les posologies utilisées. La méthylprednisolone est une molécule de choix, de 7,5 à 15 mg/kg/j (bolus de 250 mg à 1 g 3 jours de suite) chez l'adulte et à doses adaptées à la surface corporelle chez l'enfant (250 mg/m² 3 jours de suite). Les doses doivent être adaptées à la présence de comorbidités : insuffisance cardiaque, risque coronarien, troubles métaboliques, diabète, hypertension artérielle. Par ailleurs, les fortes doses de corticoïdes sont contre-indiquées en cas d'infection évolutive, d'états psychotiques, de vaccination récente par un vaccin vivant et d'hypersensibilité au produit.

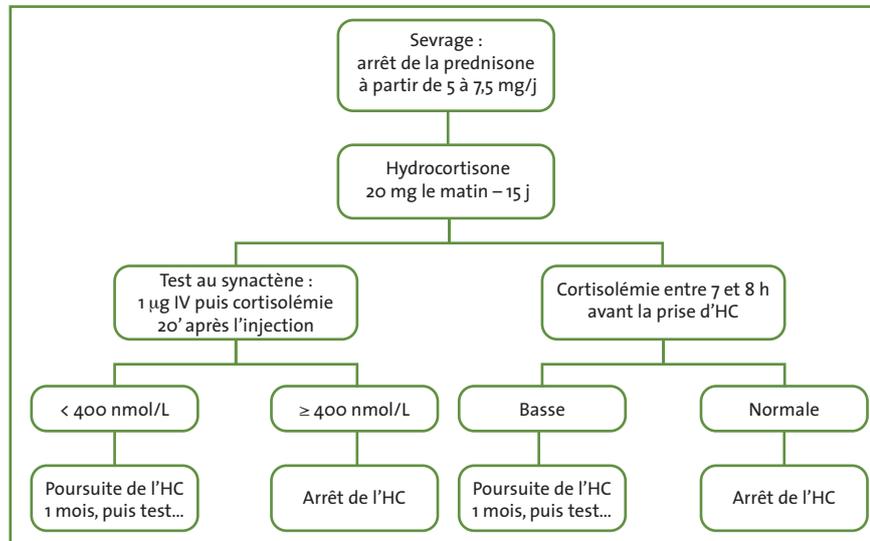


FIG. 6 : Prévention de l'insuffisance surrénalienne au cours d'un sevrage en corticoïdes.

Quelle que soit la voie	Cataracte Hypertonie et glaucome Récurrence d'infections herpétiques Allergie à l'excipient
Topique	Flou visuel Kératite ponctuée superficielle Retard de cicatrisation Surinfection Mydriase, ptosis, troubles de l'accommodation rares
Périoculaire (péribulbaire > sous-ténonienne de Nozik > sous-conjonctivale)	Occlusion de l'artère centrale de la rétine Ptosis Fibrose des muscles oculomoteurs Traumatisme perforant de la sclère ou du nerf optique
Intravitréenne	Endophtalmie (0,1 à 0,5 %) [11, 12] Détachement de rétine (1,8 %) [13] Nécrose rétinienne
Systémique	Pseudotumeur, exophtalmie Choriorétinopathie séreuse centrale

TABLEAU IV : Principales complications oculaires des corticoïdes selon la voie d'administration.

Complications des corticoïdes

1. Complications oculaires

Elles sont résumées dans le **tableau IV**.

● Hypertonie oculaire et glaucome cortico-induits

La relation entre hypertension oculaire et corticoïdes locaux est bien établie. Elle est liée à une augmentation des résistances à l'écoulement de l'humeur aqueuse secondaire à des modifications de la matrice extracellulaire du trabéculum [14, 15]. Les études in vivo ont mis en évidence une surexpression de certains gènes codant pour des protéines trabéculaires dans les cellules soumises aux corticoïdes [16]. L'hypertonie survient dans un délai de deux à trois semaines chez les patients dits "répondeurs". Le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement, elle peut persister et être responsable d'un glaucome cortico-

REVUES GÉNÉRALES

Thérapeutique

induit qui se présente de la même façon que le glaucome primitif à angle ouvert.

L'utilisation des corticoïdes locaux doit être prudente en présence de facteurs de risque de glaucome, a fortiori chez les patients glaucomateux.

Ainsi, le traitement préventif de l'hypertonie oculaire et du glaucome cortisonés repose sur l'usage raisonné des corticoïdes locaux et sur la surveillance tonométrique et campimétrique des patients à risque.

Le risque d'hypertonie suite à une injection intravitréenne de corticoïdes n'est pas négligeable. Il semblerait que le dispositif intravitréen de 700 µg de dexaméthasone soit moins pourvoyeur d'hypertonie que la triamcinolone [15]. Cependant, il est important de considérer

les facteurs de risque d'hypertonie avant d'envisager un tel traitement. Certains auteurs proposent la réalisation d'un test au collyre préalable afin d'identifier les patients "répondeurs" [17] (fig. 7).

Le risque d'hypertonie secondaire aux corticoïdes systémiques est moins bien connu. Formes orales et intraveineuses peuvent être responsables d'une hypertonie, le plus souvent retardée, même si des cas d'hypertonie aiguë au cours de l'administration de fortes doses de corticoïdes ont été décrites. Enfin, corticoïdes inhalés et dermocorticoïdes peuvent également être incriminés.

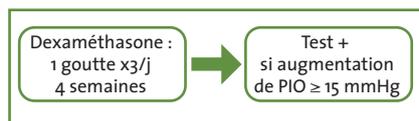


FIG. 7: Test au collyre.

● Cataracte cortisone

Typiquement sous-capsulaire postérieure, la cataracte cortisonée survient plusieurs mois à plusieurs années après l'administration prolongée de corticoïdes. Sa survenue dépend principalement de la dose cumulée et de variations interindividuelles importantes, mais également de la voie d'administration, de la dose, de la durée du traitement, de l'importance de l'inflammation oculaire et de l'âge du patient. Elle serait liée à des réactions d'oxydation secondaires à des modifications de structure liées à la liaison des corticoïdes aux protéines cristalliniennes et à l'inhibition du transport actif à travers l'épithélium cristallinien [18].

● Complications cornéennes

L'usage des corticoïdes topiques peut retarder la cicatrisation cornéenne et

Complications systémiques		Précautions d'emploi	Bilan préalable
Métaboliques et endocriniennes	Rétention hydrosodée, HTA, insuffisance cardiaque	Régime hyposodé, surveillance poids et TA, diurétiques si besoin	
	Hypokaliémie	Supplémentation potassique	Ionogramme sanguin, urée, créatininémie, ECG
	Diabète, dyslipidémie	Régime hypoglycémique, adaptation du traitement hypoglycémiant, mise sous insuline	Glycémie à jeun, HbA1c, bilan lipidique complet
	Obésité	Régime hypocalorique	
Osseuses	Ostéoporose, ostéonécrose aseptique	Exercice physique régulier, supplémentation vitamino-calcique	Ostéodensitométrie osseuse si facteurs de risque d'ostéoporose
	Retard de croissance chez l'enfant	Administration alternée 1j/2 si possible, épargne cortisonique par immunosuppresseurs	
Infectieuses	Infection urinaire		BU ± ECBU si leuco+ nitrites+, NFS, CRP
	Réactivation tuberculose	Bithérapie 3 mois (isoniazide et rifampicine) si ATCD BK	RP, Quantiféron
	Hépatite B fulminante	Avis hépatologue si sérologie+	Sérologie VHB
	Infection urinaire, réactivation tuberculose, hépatite B fulminante, anguillulose	Albendazole dose unique 50 mg/kg si FdR anguillulose	
Digestives	Ulcère gastroduodénal	IPP si FdR, éviter la prise concomitante d'AINS	
Neuropsychiatriques	Insomnie, excitation, anxiété, boulimie		
	Psychose, état maniaque, syndrome confusionnel, tentative d'autolyse	Adaptation du traitement psychotrope	
Pharmacologiques	Modifications des médicaments inducteurs enzymatiques	Adaptation des traitements anticoagulants et antiépileptiques notamment	

TABLEAU V : Complications systémiques des corticoïdes généraux.

favoriser certaines atteintes infectieuses : aggravation des kératites amibiennes ou bactériennes en l'absence de couverture antibiotique locale suffisante, récurrences d'infections herpétiques, survenue de kératites fongiques lorsque prescrits au long cours. Si leur usage est nécessaire en raison d'une participation inflammatoire à l'atteinte de surface, il est préférable de privilégier la voie périoculaire (injection sous-conjonctivale de dexaméthasone) ou générale (orale ou IV selon la gravité de l'atteinte).

2. Complications générales des corticoïdes

Les complications systémiques des corticoïdes, résumées dans le **tableau V**, surviennent le plus souvent avec les formes systémiques. Néanmoins, il est important de garder à l'esprit le passage systémique non négligeable lors d'injections périoculaires, moindre avec la forme intravitréenne. Enfin, certains patients se plaignent d'effets indésirables digestifs et neuropsychiatriques avec les formes locales pures.

En plus d'un usage raisonné, il convient de respecter certaines précautions d'emploi.

Utilisation des corticoïdes en pratique ophtalmologique

La prescription de corticoïdes répond à quelques règles simples mais fondamentales, valables quelles que soient la localisation et la sévérité de l'inflammation.

>>> Sont-ils indispensables? Si oui, quelle est la forme galénique la plus efficace?

>>> Existe-t-il des contre-indications ophtalmologiques et/ou générales?

>>> Leur usage est-il dangereux? Pour l'œil? Sur le plan général? Si oui, quelle

est la forme la moins iatrogène? Quelles sont les précautions d'emploi et les modalités de surveillance à mettre en place?

>>> Une fois instaurés, sont-ils efficaces et bien tolérés?

Ils peuvent s'avérer indispensables dans un certain nombre de situations:

> Kératoconjunctivites vernaies ou conjunctivites saisonnières en poussées. Il est intéressant de choisir des formes sans conservateur pour préserver une cornée déjà très fragilisée...

> Brûlures oculaires sévères, kératites auto-immunes et immuno-allergiques, car l'inflammation est au cœur des complications.

> Episclérites résistantes aux agents mouillants et aux AINS topiques.

> Sclérites résistantes aux AINS généraux ou d'emblée sévères, associées à une collagénose (pronostics visuel et vital souvent engagés).

> Uvéites antérieures, intermédiaires et postérieures (**tableaux VI et VII**).

> Myosites, orbitopathies inflammatoires.

> Névrites optiques, neuropathies optiques ischémiques inflammatoires.

Quelle que soit leur forme, le schéma habituel d'administration des corticoïdes est le suivant:

- dose initiale de charge;
- puis décroissance progressive en cas d'efficacité, d'autant plus lente que les doses deviennent faibles (**tableau VIII**).

Certaines situations font exception: une dose de charge de courte durée de collyres corticoïdes est préférée pour les

Dexaméthasone: 1 goutte/h le jour + pommade au coucher + mydriatique(s)
Réévaluation à 48 h
● Inflammation moindre:
Poursuite dexaméthasone x 8/j durant 2 j, puis x 6/j durant 2 j, puis x 4/j durant 5 j, puis x 3/j durant 7 j, puis x 2/j durant 10 j puis x 1/j durant 15 j
Puis rimexolone x 3/j durant 10 j à 1 mois, puis x 2/j durant 20 j à 2 mois, puis x 1/j durant 30 j à 3 mois, selon risque de récurrence
● Pas d'amélioration:
Injection sous-conjonctivale de 4 mg de dexaméthasone tous les jours pendant 3 à 5 j.

TABLEAU VI: Schéma thérapeutique d'une uvéite antérieure aiguë non infectieuse.

Signes de gravité imposant une corticothérapie
AV < 5/10 Œdème maculaire (OM) Vascularite Papillite Néovaisseaux
1 ^{re} intention et uvéite intermédiaire unilatérale:
Injection sous-conjonctivale: dexaméthasone: 2,5 mg à renouveler ou triamcinolone ou DIV 700 µg dexaméthasone
Uvéite intermédiaire bilatérale ou 2 ^e intention ou uvéite postérieure
Prednisone per os 1 mg/kg/j jusqu'à diminution de l'inflammation Puis selon le seuil de cortico-sensibilité ou cortico-dépendance, ajout ou non d'un immunosuppresseur et/ou d'un immunomodulateur

TABLEAU VII: Schéma thérapeutique des uvéites intermédiaires et postérieures.

REVUES GÉNÉRALES Thérapeutique

- Prednisone (le matin à heure fixe, ne pas arrêter brutalement)
60 mg – 1 mois → **contrôle efficacité**
Puis 30 mg – 10j
Puis 25 mg – 10j
Puis 20 mg – 1 mois → **contrôle absence de récurrence inflammatoire**
Puis décroissance de 2 mg en 2 mg tous les mois
Jusqu'à 10 mg à maintenir 3 mois → **contrôle absence de récurrence inflammatoire**
Puis décroissance de 1 mg en 1 mg tous les 3 mois → **contrôle absence de récurrence inflammatoire/6 mois min.**
- Chlorure de potassium 600 mg gél: 1 gél matin, midi et soir
Alimentation pauvre en sodium et en sucres d'absorption rapide
Activité physique quotidienne
- + prévention de l'ulcère gastroduodénal si facteur de risque:**
- Esoméprazole 20 mg cp: 1 cp le soir
- + prévention de l'ostéoporose si traitement > 7,5 mg/j et > 3 mois**
- Carbonate de calcium cholécalférol 1 000 mg/880 UI sachets: 1 sachet/j
- Risédronate 5 mg cp: 1 cp le matin (si facteur de risque surajouté)

TABLEAU VIII: Exemple d'ordonnance de corticoïdes oraux pour un adulte de 60 kg.

conjonctivites allergiques; de même, il est recommandé de ne pas instaurer de relais oral pour les névrites optiques.

Ne s'agissant pas de thérapeutiques ciblées, il est indispensable d'avoir éliminé une atteinte infectieuse au préalable. Parfois infection et inflammation doivent être traitées conjointement: les

corticoïdes ne peuvent être instaurés qu'une fois l'infection contrôlée et sous couvert d'un ou plusieurs agents anti-infectieux. Les atteintes virales doivent être redoutées et les corticoïdes maniés avec la plus grande prudence...

Que faire en cas d'hypertonie? En plus du traitement hypotonisant (en évitant

les prostaglandines pro-inflammatoires), analyser son mécanisme, son histoire. Présente avant l'introduction des corticoïdes, elle est probablement d'origine inflammatoire: les corticoïdes peuvent être introduits "sans crainte" (mais pas sans surveillance). Apparue sous corticoïdes, elle est cortisonée. Il convient dans ce cas d'utiliser si possible une molécule moins pourvoyeuse d'hypertonie.

L'efficacité du traitement est généralement évaluée au bout de quelques jours pour les atteintes aiguës et après 4 semaines de traitement pour les formes plus chroniques. L'examen clinique est l'élément clé de la surveillance (**tableau IX**) de la régression de l'inflammation et de l'apparition de complications, mais il doit parfois être complété, selon la topographie de l'atteinte initiale, d'examen complémentaires:

- fonctionnels: champ visuel;
- et anatomiques objectifs: mesure automatisée du Tyndall protéique, rétinographies, tomographie en cohérence optique, angiographie à la fluorescéine et/ou au vert d'indocyanine...

Que faire en cas de cortico-dépendance, voire de cortico-résistance? Avant tout, réévaluer la possibilité d'une atteinte infectieuse (à l'origine de l'inflammation ou surajoutée, favorisée par l'immunosuppression cortisonée) ou tumorale, notamment lymphomateuse. Une fois éliminée, un traitement d'épargne cortisonée, local ou général, souvent un immunosuppresseur, voire un immunomodulateur, peut être envisagé.

Bilan systémique précorticoïde	Surveillance systémique des corticoïdes
NFS, CRP, ionogramme sanguin, urée, créatinémie, glycémie à jeun, HbA1c, BU, sérologie VHB, Quantiféron* Radiographie thoracique de face	Dans 15 j puis/3 mois ionogramme sanguin et glycémie à jeun
	/3 mois HbA1c
	+ /3 mois surveillance poids et TA par MT
	± DMO selon FdR ostéoporose
* Surcoût à la charge du patient.	

TABLEAU IX: Surveillance systémique des corticoïdes généraux.

3 jours préopératoires	Prednisone 0,5 mg/kg/j
Peropératoire	Méthylprednisolone IVL 500 mg à 1 g + injection sous-conjonctivale de 4 mg de dexaméthasone
Postopératoire	Prednisone 0,5 mg/kg/j à diminuer progressivement sur 6 semaines jusqu'à la dose de départ + dexaméthasone 6 à 12 gouttes/j au démarrage + mydriatique à durée d'action courte et non efficace tout au long du nyctémère pour éviter la formation de synéchies postérieures ± injection(s) sous-conjonctivale(s) de 4 mg de dexaméthasone

TABLEAU X: Chirurgie de la cataracte et uvéite: corticothérapie périopératoire.

Conclusion

Le bon usage des corticoïdes en cabinet nécessite de respecter quelques règles d'or:

- prescription seulement si indispensables;
- en l'absence d'infection non contrôlée;
- surveillance des complications géné-

rales et oculaires les plus fréquentes (hypertonie et cataracte cortisonées);
– décroissance progressive dans la plupart des cas afin d'éviter l'effet rebond.

Bibliographie

- HAZARD J. Discovery of mineralocorticoid hormones. *Hist Sci Med*, 2004; 38: 441-448.
- MCGHEE CNJ, DEAN S, DANESH-MEYER H. Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. *Drug Saf*, 2002; 25: 33-55.
- Thérapeutiques médicamenteuses en ophtalmologie.
- WEIJTENS O, SCHOEMAKER RC, COHEN AF *et al.* Dexamethasone concentration in vitreous and serum after oral administration. *Am J Ophthalmol*, 1998; 125: 673-679.
- YOUNG S, LARKIN G, BRANLEY M *et al.* Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2001; 29: 2-6.
- LANG Y, ZEMEL E, MILLER B *et al.* Retinal toxicity of intravitreal kenalog in albino rabbits. *Retina* (Philadelphia, Pa.), 2007; 27: 778-788.
- WEIJTENS O, SCHOEMAKER RC, ROMIJN FPHTM *et al.* Intraocular penetration and systemic absorption after topical application of dexamethasone disodium phosphate. *Ophthalmology*, 2002; 109: 1887-1891.
- WEIJTENS O, VAN DER SLUIJS FA, SCHOEMAKER RC *et al.* Peribulbar corticosteroid injection: vitreal and serum concentrations after dexamethasone disodium phosphate injection. *Am J Ophthalmol*, 1997; 123: 358-363.
- WEIJTENS O, FERON EJ, SCHOEMAKER RC *et al.* High concentration of dexamethasone in aqueous and vitreous after subconjunctival injection. *Am J Ophthalmol*, 1999; 128: 192-197.
- GAN IM, UGAHARY LC, VAN DISSEL JT *et al.* Intravitreal dexamethasone as adjuvant in the treatment of postoperative endophthalmitis: a prospective randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005; 243: 1200-1205.
- JONAS JB, KREISSIG I, SPANAU UH *et al.* Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal high-dosage triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*, 2006; 141: 579-580.
- WESTFALL AC, OSBORN A, KUHL D *et al.* Acute endophthalmitis incidence: intravitreal triamcinolone. *Arch Ophthalmol*, 2005; 123: 1075-1077.
- ANDROUDI S, LETKO E, MENICONI M *et al.* Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for uveitic macular edema. *Ocul Immunol Inflamm*, 2005; 13: 205-212.
- CLARK AF, WORDINGER RJ. The role of steroids in outflow resistance. *Exp Eye Res*, 2009; 88: 752-759.
- JONES R 3RD, RHEE DJ. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. *Curr Opin Ophthalmol*, 2006; 17: 163-167.
- DANIAS J, GEROMETTA R, GE Y *et al.* Gene expression changes in steroid-induced IOP elevation in bovine trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011; 52: 8636-8645.
- BREUSEGEM C, VANDEWALLE E, VAN CALSTER J *et al.* Predictive value of a topical dexamethasone provocative test before intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009; 50: 573-576.
- JAMES ER. The etiology of steroid cataract. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2007; 23: 403-420.

POINTS FORTS

- ➔ Quelle que soit la voie d'administration, l'hypertonie oculaire et la cataracte cortisonée constituent les principaux effets indésirables des corticoïdes.
- ➔ En cas de cortico-dépendance, une décroissance progressive avec des molécules de puissance décroissante est nécessaire.
- ➔ Quelle que soit l'étiologie, l'inflammation oculaire peut nuire de façon définitive au pronostic visuel : les corticoïdes doivent être instaurés à très fortes doses, diminués progressivement et associés aux anti-infectieux si nécessaire.

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

REVUES GÉNÉRALES

Hypertonie oculaire

Fermeture primitive de l'angle : classification et thérapeutique en pratique

RÉSUMÉ : Il faut savoir rechercher une fermeture primitive de l'angle devant toute hypertonie ou lors de la découverte d'un signe de Van Herick positif. Un examen simple avec gonioscopie statique et dynamique ainsi que le bilan d'une éventuelle neuropathie optique permettent de définir le stade de la pathologie : suspicion de fermeture primitive de l'angle, fermeture primitive de l'angle ou glaucome primitif par fermeture de l'angle. L'iridotomie et l'iridoplastie, associées aux traitements locaux hypotonisants, sont à la base du traitement de la fermeture primitive de l'angle. En cas de glaucome primitif par fermeture de l'angle mal équilibré, la chirurgie cristallinienne peut être proposée en première intention. Si elle ne règle pas le problème, une chirurgie filtrante est réalisée dans un deuxième temps.



→ G. CONTRAIRES
Cabinet d'Ophtalmologie
des Pyrénées,
PAU.

Définition de la fermeture primitive de l'angle (FPA)

La fermeture de l'angle est une anomalie anatomique de l'angle irido-cornéen, site principal de l'évacuation de l'humeur aqueuse par son accès au trabéculum impliqué directement dans la régulation de la pression intraoculaire.

La gonioscopie permet d'observer directement l'angle irido-cornéen. C'est une étape importante de l'examen ophtalmologique, notamment chez le patient hypertone.

On décrit classiquement quatre repères anatomiques :

- l'anneau de Schwalbe,
- le trabéculum,
- l'éperon scléral,
- la bande ciliaire.

La visualisation de ces éléments est à la base de la classification de Shaffer individualisant quatre grades selon le nombre d'éléments visibles (**fig. 1**).

La fermeture de l'angle repose sur la notion de contact irido-trabéculaire (CIT) :

- on dira que l'angle est ouvert quand l'éperon scléral est visible ;
- on parlera d'angle fermé quand moins de deux éléments sont visibles.

La fermeture de l'angle est un obstacle à la circulation de l'humeur aqueuse et à la filtration trabéculaire, entraînant une élévation éventuelle de la pression intraoculaire qui peut évoluer de façon insidieuse, chronique ou de façon aiguë.

En l'absence de diagnostic, une neuropathie optique glaucomateuse peut

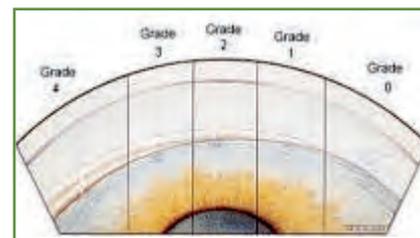


FIG. 1 : Classification de Shaffer.

Fermeture secondaire de l'angle avec blocage pupillaire

Synéchies postérieures avec séclusion pupillaire, protrusion vitrénne ou présence de silicone chez l'aphaque, luxation antérieure d'implant cristallinien.

Fermeture secondaire de l'angle par traction antérieure sans bloc pupillaire

Syndrôme irido-cornéo-endothélial, invasion épithéliale après chirurgie ou traumatisme, membrane inflammatoire, aniridie, dystrophie endothéliale polymorphe postérieure.

Fermeture secondaire de l'angle par poussée postérieure sans bloc pupillaire

Glaucome malin par blocage ciliaire avec déviation de la sécrétion de l'humeur aqueuse vers le segment postérieur, kyste de l'iris et du corps ciliaire, tumeur intra-oculaire, huile de silicone ou gaz dans la cavité vitrénne, effusion uvéale, rétino-pathie du prématuré.

TABLEAU 1 : Différents mécanismes de fermeture secondaire de l'angle (FSA).

apparaître, signant le stade de glaucome primitif par fermeture de l'angle.

Cette histoire naturelle de la fermeture de l'angle est à la base de la classification récemment standardisée.

Avant de parler de fermeture primitive de l'angle (FPA), il faut éliminer une cause secondaire résultant de l'action de forces au niveau du cristallin ou de forces venant de derrière le cristallin (**tableau 1**).

Une fois les causes secondaires éliminées, on peut parler de fermeture primitive de l'angle (FPA).

La fermeture primitive de l'angle en pratique

1. Découverte de la fermeture primitive de l'angle

En pratique, il y a deux situations principales évoquant une FPA :

>>> Une découverte fortuite lors de l'examen d'un patient présentant une chambre antérieure étroite avec un signe de Van Herick positif au niveau de la chambre antérieure périphérique. Le signe de Van Herick est positif lorsqu'une fente fine décalée à 60° projetée en extrême périphérie cornéenne montre une profondeur de chambre antérieure périphérique inférieure au quart de l'épaisseur cornéenne (**fig. 2**).

>>> Au cours du bilan d'une hypertension oculaire.

2. Gonioscopie statique

Dans ces deux situations, il faut réaliser une gonioscopie statique permettant de mettre en évidence une fermeture éventuelle de l'angle et d'utiliser la classification de Shaffer pour décrire l'angle dans les quatre cadrans : inférieur, supérieur, nasal et temporal.

On connaît ainsi le nombre de cadrans concernés par la fermeture de l'angle, c'est-à-dire le nombre de cadrans qui ont moins de deux éléments visibles (**fig. 3**).

Seront également décrits le type d'insertion de l'iris, son aspect concave ou convexe et la pigmentation éventuelle du trabéculum.

3. Gonioscopie dynamique

Chez les patients qui présentent une fermeture de l'angle, il faut réaliser une gonioscopie dynamique avec un verre de faible diamètre (verres de Posner ou de Sussman) en exerçant une pression délicate sur le verre de gonioscopie.

En cas de simple apposition, l'angle fermé en gonioscopie statique s'ouvre en gonioscopie dynamique avec la visualisation de l'éperon scléral.

En cas de synéchies antérieures périphériques (SAP), l'angle reste fermé en

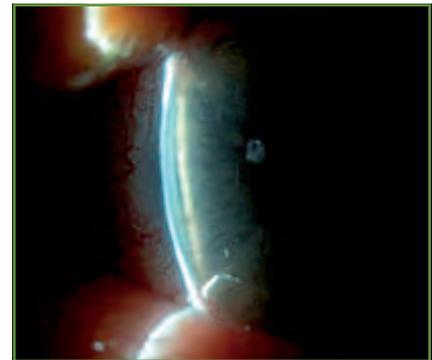


FIG. 2 : Signe de Van Herick positif.

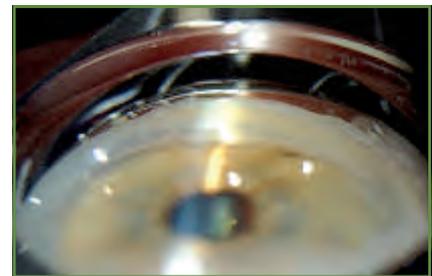


FIG. 3 : Angle fermé en gonioscopie statique.

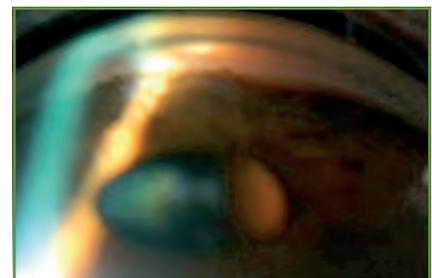


FIG. 4 : Synéchies antérieures périphériques en gonioscopie dynamique.

raison de ces adhérences entre le trabéculum et la base de l'iris. L'étendue des SAP sera alors estimée (**fig. 4**).

4. Autres techniques d'évaluation de l'angle irido-cornéen

Les autres techniques d'évaluation de l'angle sont des examens d'imagerie très utiles pour évaluer de façon précise les caractéristiques d'une fermeture de l'angle et permettre de mieux comprendre le mécanisme physiopathologique en jeu.

REVUES GÉNÉRALES

Hypertonie oculaire

>>> UBM: biomicroscopie ultrasonore

La biomicroscopie ultrasonore utilise des ultrasons haute fréquence. Elle nécessite un examen en immersion et permet d'obtenir des coupes précises du segment antérieur de l'œil jusqu'au corps ciliaire.

>>> OCT de segment antérieur (OCT-SA)

L'OCT est un examen moins invasif car sans contact et plus facile de réalisation. Il permet d'étudier l'angle irido-cornéen, mais visualise mal le corps ciliaire.

L'UBM et l'OCT apportent des informations importantes sur la biométrie du segment antérieur et sur le mécanisme de fermeture de l'angle.

Des paramètres d'évaluation quantitative ont été définis :

- AOD (*Angle Opening Distance*), ARA (*Angle Recess Area*), ACA (*Anterior Chamber Angle*) pour l'UBM et l'OCT-SA ;
- TISA (*Trabecular-Iris Space Area* 500 ou 750), TICL (*Trabecular-Iris Contact Lens*) pour l'OCT-SA spécifiquement [1].

L'OCT-SA aurait une très bonne sensibilité (98 %) pour détecter les angles à risque de FPA [2].

L'OCT-SA et l'UBM permettent également une analyse qualitative des mécanismes impliqués dans la FPA, et ce de manière dynamique puisqu'il est possible de faire varier les conditions de luminosité de l'examen pour obtenir une dilatation plus ou moins importante.

Même si l'UBM et l'OCT-SA apportent des éléments importants pour comprendre la physiopathologie de la FPA, la gonioscopie (statique puis dynamique) demeure l'examen de référence pour étudier l'angle irido-cornéen et permet d'orienter la stratégie thérapeutique.

Classification de la fermeture primitive de l'angle

La standardisation de la définition et de la classification de la FPA est récente puisque l'EGS (*European Glaucoma Society*) en 2008 a officialisé la classification issue des travaux Foster et Quigley datant de 2002 [3, 4].

Cette définition est donc basée sur la notion de contact irido-trabéculaire (CIT) :

>>> On parle de **suspicion de fermeture primitive de l'angle (SFPA)** lorsqu'il y a un CIT sur au moins 180° (moins de deux éléments visibles en gonioscopie statique sur plus de 180°) sans retentissement sur la PIO et sans synéchies antérieures périphériques (SAP) visibles en gonioscopie dynamique.

>>> Le stade de **fermeture primitive de l'angle (FPA)** est défini par un CIT sur au moins 180°, avec une augmentation de la PIO et/ou la présence de SAP.

>>> Le terme de **glaucome primitif par fermeture de l'angle (GPFA)** est employé quand une neuropathie optique glaucomateuse est associée à la FPA.

La FPA, comme le GPFA, peut évoluer de façon chronique asymptomatique, de façon intermittente ou de façon aiguë (**tableau II**).

Stade	Contact irido-trabéculaire	PIO > 21 mmHg et/ou SAP	Neuropathie optique glaucomateuse	Sous-types
Suspicion de fermeture primitive de l'angle (SFPA)	> 180°	Non	Non	Aucun
Fermeture primitive de l'angle (FPA)	> 180°	Oui	Non	- Aiguë - Intermittente - Chronique
Glaucome primitif par fermeture de l'angle (GPFA)	> 180°	Oui		- Aiguë (GPAFA) - Intermittente - Chronique (GPCFA)

TABLEAU II : Définition de la fermeture primitive de l'angle.

Epidémiologie de la fermeture primitive de l'angle

On considère que le GPFA concerne un tiers des 67 millions de patients glaucomateux dans le monde [5].

La FPA touche de façon beaucoup plus fréquente les populations asiatiques avec un pic de fréquence chez les Inuits.

En Afrique, on estime qu'il y a plus de 150 glaucomes chroniques à angle ouvert (GCAO) pour 1 GPFA.

En Europe, le rapport est de 11 pour 1 en faveur du GCAO alors qu'en Chine, ce rapport est inversé avec 1 GCAO pour 3 GPFA.

La FPA est une pathologie intervenant après 50 ans et les femmes sont jusqu'à 3 fois plus concernées que les hommes.

C'est véritablement un problème de santé publique à l'échelle mondiale car le GPFA est plus destructeur que le GCAO et est responsable de la majorité des cécités bilatérales dues au glaucome dans le monde (4 millions en 2010).

La grande majorité des GPFA sont asymptomatiques, évoluant à bas bruit et donc très souvent sous-diagnostiqués, surtout dans les régions où l'accès aux soins est difficile.

Physiopathologie de la fermeture primitive de l'angle

Les progrès de l'imagerie de segment antérieur ont permis de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la FPA. Quatre mécanismes sont décrits selon la localisation anatomique de l'obstruction au flux d'humeur aqueuse. Ils peuvent coexister.

1. 1^{er} niveau : iris et pupille : le bloc pupillaire

Le bloc pupillaire est le mécanisme le plus fréquent. Le contact entre l'iris et le cristallin gêne l'écoulement de l'humeur aqueuse et entraîne une augmentation de la pression dans la chambre postérieure, refoulant l'iris vers l'avant et entraînant un bloc trabéculaire. Ce mécanisme aigu ou chronique correspond à la conception classique du bloc pupillaire.

Des travaux récents ont permis de comprendre pourquoi certains yeux avec des prédispositions anatomiques et biométriques à la fermeture de l'angle ne présentent pas de crise. Quigley démontre en OCT-SA que dans ces yeux, le volume de l'iris diminue au cours de la dilatation. Cette perte de volume liée à des déplacements d'eau extracellulaire évite le blocage prétrabéculaire et évite ainsi l'hypertonie oculaire [6].

Aptel et Denis montrent au contraire que dans les yeux présentant une fermeture de l'angle, le volume de l'iris augmente jusqu'à 20 %, accélérant ainsi la fermeture de l'angle [7].

Il y aurait ainsi un comportement irien spécifique aux yeux susceptibles de présenter une FPA.

L'étude de ce volume irien de façon dynamique sera probablement l'enjeu des OCT-SA à l'avenir.



FIG. 5 : Gonioscopie dynamique sur une configuration iris plateau : aspect en double bosse.

2. 2^e niveau : architecture anormale du corps ciliaire ou de l'iris

Dans ce deuxième mécanisme, les corps ciliaires ont une position antérieure et une rotation qui repoussent l'iris périphérique vers l'avant, entraînant une fermeture de l'angle avec une chambre antérieure profonde.

>>> On parle alors de **configuration iris plateau**. La gonioscopie avec indentation en permet le diagnostic, en montrant un aspect de double bosse (fig. 5). L'UBM étudie plus précisément l'anatomie pathologique de la base du corps ciliaire dans le cadre de cette configuration iris plateau.

>>> On parle de **syndrome d'iris plateau** lorsqu'il persiste une fermeture de l'AIC malgré la présence d'une iridotomie ou d'une iridectomie fonctionnelle. Le diagnostic de syndrome d'iris plateau est d'ailleurs souvent fait lorsque la PIO augmente après la réalisation d'une iridotomie périphérique dans le cadre d'une FPA. La réalisation d'une iridoplastie périphérique aura ici toute sa place.

3. 3^e niveau : obstruction au niveau du cristallin

Ce troisième niveau correspond à une obstruction au niveau du cristallin. La cataracte cortico-nucléaire est fréquemment rencontrée dans les GPFA car elle induit une augmentation de l'épaisseur du cristallin.

Une association avec un bloc pupillaire est le plus souvent présente.

4. 4^e niveau : obstruction postérieure au cristallin : le glaucome malin

Le quatrième niveau avec une obstruction postérieure au cristallin est rare. Il survient le plus souvent après une chirurgie de trabéculéctomie, d'extraction cristallinienne ou une iridectomie au laser. Il s'agit donc en fait d'une cause secondaire de fermeture de l'angle.

Les procès ciliaires entrent en contact avec la zonule, entraînant une production d'humeur aqueuse dans le vitré. C'est le bloc ciliaire. Cette effusion uvéale est responsable d'une bascule du bloc irido-cilio-lenticulaire en avant avec fermeture de l'angle iridocornéen, aplatissement de la chambre antérieure et contact entre l'iris et la cornée, voire même entre le cristallin et la cornée.

Ce sont les trois premiers mécanismes qui coexistent le plus fréquemment pour expliquer la FPA. La compréhension des mécanismes influencera notre prise en charge thérapeutique.

Bilan d'une neuropathie optique

C'est une étape à ne pas oublier dans toute fermeture primitive de l'angle, quel qu'en soit le stade (fig. 6).

Ce bilan comprendra l'ensemble des examens classiques pour étudier un éventuel retentissement de la FPA sur le nerf optique : champs visuels, photos de papilles, OCT de fibres nerveuses, OCT de la couche des cellules ganglionnaires, GDX, HRT...

L'atteinte du nerf optique fera passer le patient du stade de fermeture primitive de l'angle au stade de glaucome primitif par fermeture de l'angle (GPFA).

REVUES GÉNÉRALES

Hypertonie oculaire

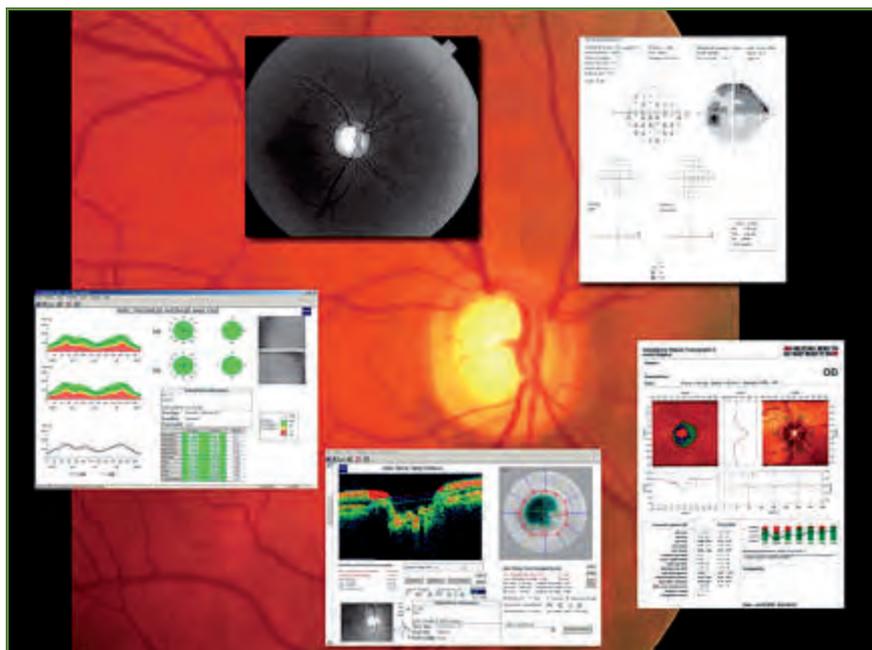


FIG. 6 : Bilan d'une éventuelle neuropathie optique.

Traitement de la fermeture primitive de l'angle

1. Traitements médicaux

>>> La perfusion de soluté osmotique ou d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique est utile dans les formes aiguës avec une PIO très élevée ou pour encadrer une chirurgie oculaire afin de faire chuter la PIO en pré-, per- ou postopératoire.

>>> Les traitements hypotonisants locaux et généraux per os sont largement utilisés en cas d'hypertonie :

- le traitement par voie orale le plus répandu est l'acétazolamide (Diamox) ;
- les traitements locaux sont représentés par les collyres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les collyres β -bloquants, les collyres α -adrénergiques et les analogues des prostaglandines.

>>> La pilocarpine a un rôle particulier : elle permet d'ouvrir l'angle irido-cornéen en provoquant un myosis pharmacologique. Ce myosis est parfois

mal toléré par le patient et peut gêner la surveillance d'une éventuelle neuropathie optique associée. La pilocarpine est toutefois indispensable, souvent dans l'attente d'un traitement plus invasif.

>>> Des tests de provocation ont été utilisés dans le glaucome à angle étroit :

- test de l'obscuratation ;
- test pharmacologique ;
- test de provocation du procubitus couplé à l'épreuve d'obscuratation.

Ces tests ne sont plus réalisés en pratique courante. L'amélioration des méthodes d'imagerie a permis de s'affranchir de cette étape. De plus, dès 1972, Friedman dit qu'ils sont peu spécifiques et peu reproductibles et qu'ils n'ont aucune valeur prédictive dans le glaucome chronique par fermeture de l'angle [8].

2. Traitements laser

>>> Iridotomie périphérique (fig. 7 et tableau III) : le but est de lever le bloc pupillaire en réalisant un court-circuit entre la chambre postérieure et la



FIG. 7 : Iridotomie périphérique.

L'iridotomie en pratique

Préparation : pilocarpine, tétracaïne
Méridien de 10 h ou 2 h, dans une crypte irienne
Verre d'Abraham

Laser Argon : non obligatoire...

Diamètre 50 μm
600 à 1 000 mW,
0,1 sec
10 à 20 impacts pour préparer le site

Laser YAG : après l'Argon ou directement

2 à 7 mJ, 2 à 10 impacts...
Taille finale de 150 à 200 μm ...
Flot d'humeur aqueuse pigmentée qui signe la perforation

Traitement post-laser

Anti-inflammatoire local
Hypotonisant si besoin
Surveillance PIO et gonioscopique

TABLEAU III : L'iridotomie périphérique en pratique.

chambre antérieure, et ainsi diminuer ou supprimer le bloc prétrabéculaire.

>>> Iridoplastie, gonioplastie, iridorétraction (fig. 8 et tableau IV) : le but est



FIG. 8 : Cicatrices d'iridoplastie.

L'iridoplastie en pratique

Préparation : pilocarpine, tétracaïne
Périphérie irienne... Verre d'Abraham/
V3M

Laser Argon :

Diamètre 100 à 200 µm
200 à 600 mW
0,2 sec à 0,5 sec
50 impacts sur 360° en 2 séances
Visualisation de la rétraction irienne péri-
phérique ouvrant l'angle

Traitement post-laser

Anti-inflammatoire local
Hypotonisant si besoin
Surveillance PIO et gonioscopique

TABLEAU IV : L'iridoplastie en pratique.

de réaliser une rétraction irienne périphérique pour tenter de lever le bloc prétrabéculaire.

L'iridotomie et l'iridoplastie sont des traitements simples et généralement non compliqués même s'ils ne sont pas dénués de risques : hypertension oculaire secondaire, réaction inflammatoire, hémorragie irienne, cataracte, brûlure cornéenne. Une préparation adaptée, un traitement local anti-inflammatoire et hypotonisant de 5 jours et une surveillance rapprochée permettent dans la grande majorité des cas d'éviter les complications.

3. Traitements chirurgicaux

>>> Paracentèse

Certains praticiens réalisent une paracentèse dans la crise de fermeture aiguë de l'angle pour réduire la symptomatologie douloureuse. Il n'y a cependant aucune action sur le bloc pupillaire et c'est un geste potentiellement dangereux qui est en fait peu pratiqué [9].

>>> Goniosynéchiolyse

Son but est de lever les synéchies antérieures périphériques récentes puisque les anciennes SAP sont souvent fixées et irréversibles. Elle n'a pas d'action

sur le mécanisme initial et son intérêt est plutôt en association avec d'autres chirurgies [10].

>>> Iridectomie chirurgicale

L'iridectomie chirurgicale peut encore avoir sa place dans la FPA en cas d'œdème cornéen majeur ou en cas de patient non coopérant ou non mobilisable au laser.

>>> Trabéculéctomie

La trabéculéctomie avec ou sans antimétabolite reste le traitement de référence dans le GPFA en cas d'hypertonie oculaire non maîtrisée, souvent du fait de synéchies antérieures périphériques très étendues. Les complications ne sont pas rares : hyphéma, hypotonie, glaucome malin, mais surtout échec plus fréquent par rapport à la même chirurgie dans le glaucome chronique à angle ouvert [11].

>>> Chirurgie cristallinienne

La chirurgie cristallinienne a une place de choix dans le traitement de la FPA puisqu'elle permet de lever le bloc pupillaire et de faire de la place dans le segment antérieur de l'œil. Il existe aussi une part de goniosynéchiolyse réalisée par le produit viscoélastique au cours de l'intervention avec une diminution des synéchies antérieures périphériques en postopératoire [12]. C'est une chirurgie difficile du fait de l'étroitesse de la chambre antérieure, de la taille du cristallin et de l'atonie irienne souvent présente. Il faudra surveiller de façon rapprochée les risques de poussée hypertensive en postopératoire et évaluer la perte endothéliale avant et après la chirurgie.

Indications thérapeutiques

1. Suspicion de fermeture primitive de l'angle (SFPA)

Pour la SFPA, c'est-à-dire lorsqu'il n'y a pas d'hypertonie oculaire ni de syné-

chies antérieures périphériques, une surveillance annuelle avec gonioscopie paraît légitime.

On réalisera une iridotomie périphérique :

- si l'œil adelphe est au stade de FPA ou de GPFA ;
- s'il existe des facteurs de risque familiaux de crise aiguë de GPFA ;
- si une pathologie associée nécessite de nombreuses dilatations (diabète, DMLA...);
- si la surveillance rapprochée est impossible.

2. Crise aiguë de GPFA

L'iridotomie périphérique est réalisée dès que la cornée est suffisamment éclaircie, souvent après mise en route du traitement hypotonisant médical maximum (sans oublier la pilocarpine).

On peut parfois s'aider d'une iridoplastie pour lever un bloc prétrabéculaire résistant à un traitement médical bien conduit.

Le traitement à distance de la crise est le même que pour le GPFA "chronique".

L'œil adelphe bénéficiera d'une "protection" par un myosis pharmacologique (pilocarpine) jusqu'à la réalisation d'une iridotomie périphérique.

3. Stade de FPA ou de GPFA "chronique"

L'iridotomie périphérique est réalisée à chaque fois qu'un bloc pupillaire est impliqué dans le mécanisme, c'est-à-dire dans l'immense majorité des cas. Elle permet la plupart du temps d'épanouir l'angle et d'améliorer la PIO [13].

L'iridoplastie est utile en cas de configuration ou de syndrome iris plateau.

Par contre, en cas de synéchies antérieures périphériques sur l'ensemble de la circonférence, une iridotomie périphérique ne sera pas efficace,

REVUES GÉNÉRALES

Hypertonie oculaire

voire sera dangereuse. Une chirurgie devra alors être envisagée en première intention [14].

4. Chirurgie cristallinienne, trabéculéctomie ou chirurgie combinée ?

>>> Dans le *Guide pour les glaucomes* de l'EGS en 2009, il est stipulé que "si la pression intraoculaire n'est pas contrôlée après iridotomie périphérique, **une chirurgie filtrante perforante** est indiquée avec des risques de complications non négligeables. Une ablation du cristallin de première intention peut être envisagée et peut régler la situation" [15].

De nombreuses études ont montré que la chirurgie cristallinienne diminue la PIO et le nombre de traitements hypotonisants [16].

>>> La chirurgie combinée phacoémulsification/trabéculéctomie connaît plus

POINTS FORTS

- ➔ Réalisation d'une gonioscopie dans tout bilan d'hypertonie : il faut penser à la fermeture primitive de l'angle.
- ➔ La gonioscopie doit être statique, dynamique et répétée.
- ➔ La pilocarpine a dans ce cadre un rôle important à jouer.
- ➔ Iridotomie périphérique et iridoplastie sont à la base du traitement.
- ➔ La chirurgie cristallinienne seule peut corriger l'hypertonie oculaire. La chirurgie filtrante se fait en deuxième intention.

de complications que la phacoémulsification seule. Il n'y a pas de différence en termes d'amélioration de l'acuité visuelle ou en termes d'évolution de la neuropathie optique glaucomateuse entre les deux techniques [17].

>>> La chirurgie cristallinienne de première intention est une option thé-

rapeutique séduisante dans le GPFA mal équilibré. Cette solution est évidente en cas de gros cristallin cataracté. En cas de gros cristallin clair, la balance bénéfice/risque doit être bien estimée et exposée au patient de façon prudente ; en effet, à ce jour, il n'y a aucune étude randomisée confirmant le bénéfice de la chirurgie du cristallin clair dans le GPFA [18]. En cas d'inefficacité à plus ou moins long terme, une chirurgie filtrante est proposée en deuxième intention (**fig. 9**).

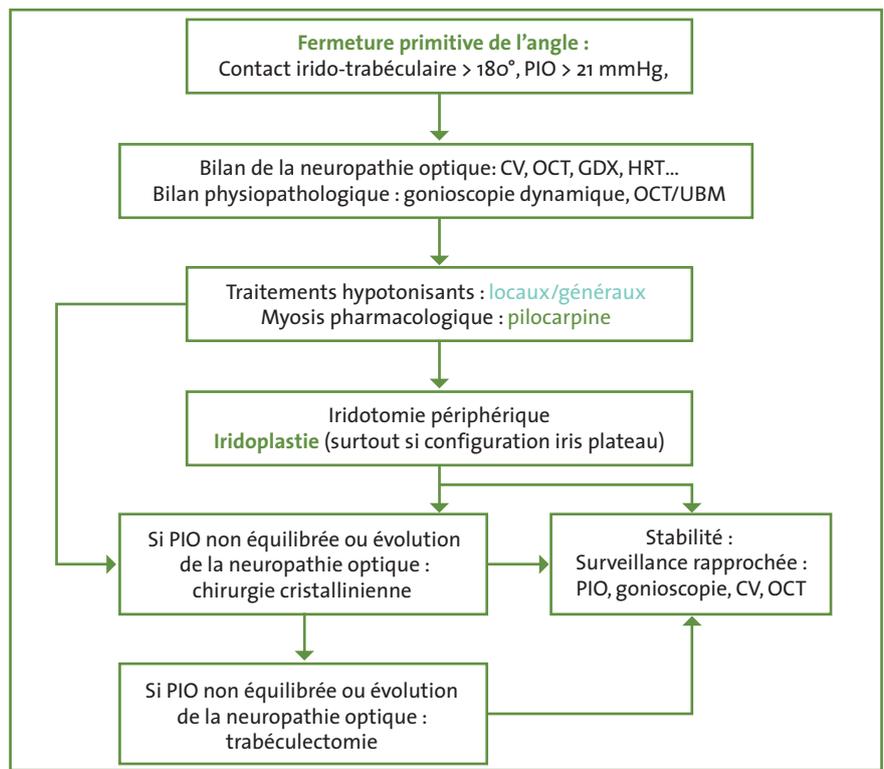


Fig. 9 : Proposition de tableau décisionnel dans la FPA et le GPFA.

Bibliographie

1. RADHAKRISHNAN S, GOLDSMITH J, HUANG D *et al.* Comparison of optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy for detection of narrow anterior chamber angles. *Arch Ophthalmol*, 2005; 123 : 1053-1059.
2. NOLAN WP, SEE JL, CHEW PT *et al.* Detection of angle closure using anterior segment optical coherence tomography in Asian eyes. *Ophthalmology*, 2007; 114 : 33-39.
3. FOSTER PJ, BURHMANN R, QUIGLEY HA *et al.* The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*, 2002; 86 : 238-242.
4. EUGS, Classification et terminologie. Fermeture primitive de l'angle. *in* : Guide pour les glaucomes, Dogma, Editor, 2009, pp. 103-112.
5. QUIGLEY HA, BROMAN AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*, 2006; 90 : 262-267.
6. QUIGLEY HA. The iris is a sponge : a cause of angle closure. *Ophthalmology*, 2010; 117 : 1-2.
7. APTEL F, DENIS P. Optical coherence tomography quantitative analysis of iris volume changes after pharmacologic mydriasis. *Ophthalmology*, 2010; 117 : 1-2.

8. FRIEDMAN Z, NEUMANN E. Comparison of prone-position, dark-room, and mydriatic tests for angle-closure glaucoma before and after peripheral iridectomy. *Am J Ophthalmol*, 1972; 74: 24-27.
9. LAM D, CHUA JK, THAM CC *et al*. Efficacy and safety of immediate anterior chamber paracentesis in the treatment of acute primary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology*, 2002; 109: 64-70.
10. TEEKHASAENEE C, RITCH R. Combined phacoemulsification and goniosynechialysis for uncontrolled chronic angle-closure glaucoma after acute angle closure glaucoma. *Ophthalmology*, 1999; 106: 669-674.
11. AUNG T, TOW SL, YAP EY *et al*. Trabeculectomy for acute primary angle closure. *Ophthalmology*, 2000; 107: 1298-1302.
12. TARONGOY P, HO CL, WALTON DS. Angle-closure glaucoma: the role of the lens in the pathogenesis, prevention, and treatment. *Surv Ophthalmol*, 2009; 54: 211-225.
13. SEE JL, AQUINO MC, ADUAN J *et al*. Management of angle closure glaucoma. *Indian J Ophthalmol*, 2011; 59: S82-87.
14. LAGHKAR Y. Glaucoma et crise aiguë par fermeture de l'angle: Phacoémulsification en première intention. *JFr Ophthalmol*, 2010; 33: 273-278.
15. EUGS. Traitement: Principes et options thérapeutiques. Guide pour les glaucomes, 2009.
16. LAI JS, THAM CC, CHAN JC. The clinical outcomes of cataract extraction by phacoemulsification in eyes with primary angle-closure glaucoma (PACG) and co-existing cataract: a prospective case series. *J Glaucoma*, 2006; 15: 346.
17. THAM CC, KWONG YY, LEUNG DY *et al*. Phacoemulsification vs phacotrabeculectomy in chronic angle-closure glaucoma with cataract. *Arch Ophthalmol*, 2010; 128: 303-311.
18. THOMAS R, WALLAND MJ, PARIKH RS. Clear lens extraction in angle closure glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*, 2011; 22: 110-114.

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

HS HAAG-STREIT
FRANCE

Canon - OCT/SLO

Un nouveau standard d'efficacité

3 microns et "Full automatique"
Gain de temps assuré



NOUVEAU

■ Canon OCT - HS 100

Canon, "nous parlons IMAGE"
"Avec HAAG-STREIT, la qualité Canon est au service du diagnostic"

**Spécialiste en matériel d'ophtalmologie.
De bons produits. Un bon service.**

55, rue Paul Girod - 73025 CHAMBERY CEDEX
Tél. 04 79 70 61 70 - Fax 04 79 70 61 71
E-mail: info@haag-streit.fr - Site: www.haag-streit.fr

Conduite à tenir devant une anisocorie de l'enfant

RÉSUMÉ : Au terme d'un examen clinique standardisé, deux types d'anisocorie peuvent être retrouvés : "structurelle", c'est-à-dire liée à une malformation anatomique, ou liée à un défaut de réaction pupillaire. Dans les défauts de réactions pupillaires, une attention toute particulière doit être donnée au syndrome de Claude Bernard-Horner congénital qui doit faire éliminer en urgence un neuroblastome et à la paralysie congénitale du III qui doit faire rechercher des anomalies intracrâniennes.



→ A. SAUER, C. SPEEG-SCHATZ
Ophtalmologie,
CHU, STRASBOURG.

Les réactions pupillaires apparaissent chez l'enfant après 31 à 32 semaines d'âge gestationnel. A la naissance, la pupille est étroite et s'élargit progressivement pour atteindre son maximum vers 10 ans, puis se rétrécit de nouveau à partir de 50-60 ans. Les réactions pupillaires sont modestes chez le jeune enfant et les anomalies cliniques souvent difficiles à mettre en évidence, nécessitant une attention toute particulière. Il convient de noter que le

mécanisme d'accommodation myosis-convergence se met en place progressivement au cours des 3 à 4 premiers mois de vie [1].

Au terme d'un examen clinique standardisé, résumé dans la **figure 1**, deux types d'anisocorie peuvent être retrouvés. Une anisocorie peut être "structurelle", c'est-à-dire liée à une malformation anatomique, ou liée à un défaut de réaction pupillaire [1-4].

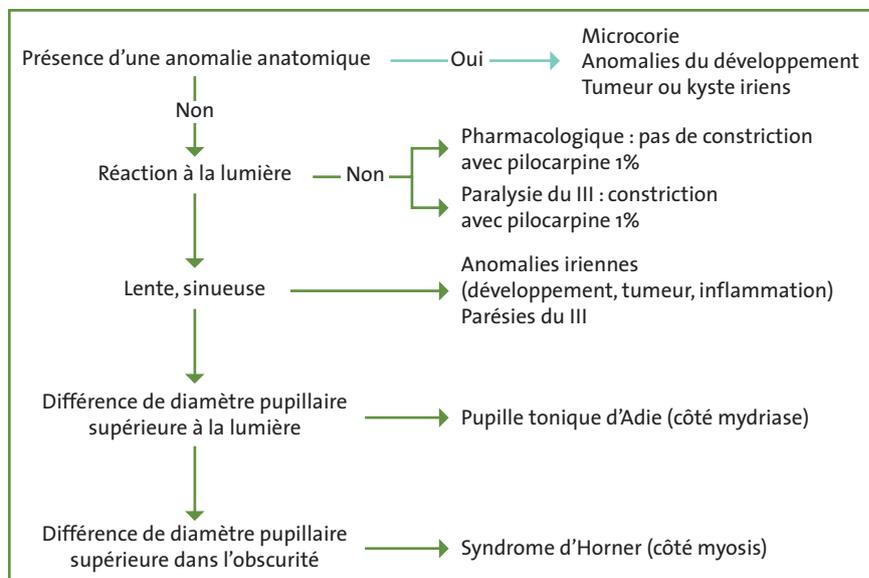


FIG. 1: Conduite à tenir devant une anisocorie de l'enfant et principales étiologies.

Les anomalies pupillaires anatomiques

Un simple examen clinique à l'ophtalmoscope pourra permettre de mettre en évidence les causes anatomiques : aniridie, microcorie, polycorie, correctopie, colobome irien, persistance d'une membrane pupillaire ou anomalie de coloration de l'iris... Ces causes entrent dans le cadre des anomalies du développement et appellent un bilan spécifique [1, 2].

Les anomalies de la réaction pupillaire

1. La pupille anormale est rétrécie : myosis

Les principales étiologies chez l'enfant sont le syndrome de Claude Bernard-Horner, les agents pharmacologiques (drogues cholinergiques comme la pilocarpine ; agents systémiques comme l'héroïne, la morphine et les opiacés, le cannabis), l'uvéite antérieure, un syndrome d'Argyll-Robertson ou une pupille d'Adie vieillie [1-3].

● *Le syndrome de Claude Bernard-Horner (Horner syndrome dans la littérature anglophone)*

Toute atteinte du sympathique le long de son trajet est à l'origine d'un syndrome de Claude Bernard-Horner. Le syndrome de Claude Bernard-Horner du nourrisson ou de l'enfant doit toujours faire éliminer un neuroblastome [1-4]. Le **neuroblastome** est la tumeur solide extracrânienne la plus fréquente chez le jeune enfant, touchant des cellules embryonnaires de la crête neurale qui constitue le système nerveux autonome sympathique. L'âge moyen de découverte est entre 1 et 2 ans, son incidence est d'environ 1 cas pour 100 000 enfants, et le neuroblastome reste le cancer le plus fréquent chez l'enfant de moins de 1 an. L'évolution est très variable d'un patient à l'autre, allant d'une guérison

fréquente dans les formes localisées à une survie de quelques mois dans les formes métastatiques au moment du diagnostic [5].

Cliniquement, dans un syndrome de Claude Bernard-Horner, on observe un myosis, un discret ptosis et une anhidrose de la face homolatérale. L'anisocorie accompagnant le syndrome de Claude Bernard-Horner est en général discrète, de l'ordre de 1 mm ou moins, majorée dans l'obscurité. Le myosis s'accompagne également d'une lenteur à la décontraction pupillaire. Le ptosis survient par atteinte du muscle de Müller, muscle accessoire destiné à relever la paupière supérieure. Si le ptosis peut être discret ou même absent chez le sujet jeune (de l'ordre de 1-3 mm), il est parfois important chez le sujet âgé lorsqu'il existe un ptosis aponévrotique sous-jacent. Le rétrécissement de la fente palpébrale observé donne une fausse impression d'énophtalmie, sans énophtalmie vraie. L'anhidrose concerne l'intégralité de l'hémiface homolatérale en cas d'atteinte pré-ganglionnaire (premier et deuxième neurones). En cas d'atteinte post-ganglionnaire, seules les fibres destinées au front et au nez sont concernées, rendant le diagnostic plus subtil et plus difficilement observable. L'atteinte est mise en évidence après un effort physique, à la chaleur, ou encore chez les nourrissons au moment des pleurs. L'hétérochromie irienne est un signe de syndrome de Claude Bernard-Horner congénital ou survenu très précocement au cours de la vie ; la mise en place précoce de la pigmentation irienne est altérée par l'absence d'innervation sympathique, et il en résulte un iris plus clair du côté du syndrome de Claude Bernard-Horner [1, 2].

Le test à l'apraclonidine permet de confirmer le syndrome de Claude Bernard-Horner, mais son utilisation est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 mois. L'apraclonidine est un alpha-2+ agoniste qui présente une très faible action alpha-1+. En clinique courante, l'action alpha-2+ est utilisée

pour faire baisser la pression intraoculaire, et l'action alpha-1+ est trop faible pour être observable : la pupille normale reste de taille inchangée. En présence d'un syndrome de Claude Bernard-Horner, il existe une hypersensibilité de dénerivation qui rend les récepteurs alpha-1 sensibles à un très faible stimulus et qui dilate alors la pupille atteinte. En présence d'un syndrome de Claude Bernard-Horner unilatéral, on observe alors une inversion de l'anisocorie [2, 6].

Le syndrome de Claude Bernard-Horner congénital résulte soit d'un traumatisme obstétrical sur la carotide interne et son plexus sympathique, secondaire à un accouchement avec forceps et/ou ventouse entraînant une atteinte post-ganglionnaire (pas d'anhidrose faciale). Le traumatisme obstétrical peut aussi entraîner une atteinte du sympathique pré-ganglionnaire avec arrachement du plexus brachial. Chez les patients ne présentant pas de traumatisme à la naissance, il conviendra de rechercher avant tout un neuroblastome, puis des anomalies vertébrales cervicales, des tumeurs ou des anomalies cérébrales [1-4]. Le bilan recommandé devant une suspicion de syndrome de Claude Bernard-Horner chez l'enfant inclut un examen clinique (avec palpation cervicale, axillaire et abdominale) et une IRM sans et avec injection (préférable au scanner du fait de la meilleure résolution des images et du moindre risque lié aux irradiations) intéressant l'encéphale, le cou et le thorax, même si l'incidence du neuroblastome congénital est très rare [5-7].

Le syndrome de Claude Bernard-Horner peut aussi apparaître au cours de l'enfance et doit alors faire rechercher avant tout un neuroblastome. Il peut être secondaire à une lésion "centrale" (traumatisme ou tumeur ou atteinte vasculaire du tronc cérébral), "pré-ganglionnaire" (traumatisme cervical, neuroblastome et tumeurs cervicales) ou "post-ganglionnaire" (lésions du sinus

REVUES GÉNÉRALES

Ophtho-pédiatrie

caverneux). Ces enfants doivent être vus conjointement avec un neurologue et bénéficier d'une IRM cérébro-cervico-thoracique, notamment pour éliminer un neuroblastome [5, 6].

● *Le syndrome d'Argyll-Robertson*

Le syndrome d'Argyll-Robertson se caractérise habituellement par une dissociation du myosis entre le réflexe photomoteur et l'accommodation. Classiquement, l'examineur observe une conservation du myosis lors de la vision de près avec une abolition du myosis en pleine lumière. La cause la plus connue est la syphilis tertiaire (diagnostic rare chez le petit enfant). Des lésions sur l'aqueduc sylvien (pinéalome, épendymome, rétinoblastome "trilatéral") sont des causes décrites chez l'enfant [1, 2].

2. La pupille anormale est dilatée : mydriase

Les principales causes à rechercher chez l'enfant sont l'utilisation d'agents pharmacologiques (parasympatholytiques comme l'atropine ou le cyclopentolate; sympathomimétiques comme l'adrénaline ou la phényléphrine; agents systémiques comme la scopolamine, l'atropine, les anti-histaminiques ou certains anti-dépresseurs), les traumatismes sphinctériens, la pupille d'Adie ou une paralysie congénitale du III [1, 2].

● *La pupille d'Adie*

Il s'agit d'une atteinte parasympathique périphérique, intéressant le ganglion ciliaire et/ou les nerfs ciliaires courts. Les fibres destinées au muscle sphincter de l'iris et celles destinées au muscle ciliaire pour l'accommodation peuvent être atteintes. En cas d'installation aiguë, le début des symptômes comporte une mydriase non réactive à la lumière ou à l'accommodation-convergence, et une cycloplégie avec gêne en vision de près. Après quelques jours, la pupille dénervée présente des signes d'hypersensibilité

POINTS FORTS

- La première étape de l'examen clinique vise à déterminer le côté pathologique en étudiant la réaction pupillaire à la lumière et dans l'obscurité.
- Un syndrome de Claude Bernard-Horner congénital doit faire rechercher un neuroblastome.

aux agents myotiques faiblement concentrés : c'est le principe du test à la pilocarpine diluée. Après quelques semaines, les fibres parasympathiques commencent à se régénérer. Étant donné qu'il y a beaucoup plus de fibres destinées à l'accommodation, celle-ci récupère plus vite et mieux en général. Au contraire, la réinnervation du muscle sphincter de l'iris est souvent incomplète, ce qui donne à la pupille sa forme irrégulière avec une alternance de zones fonctionnelles et non fonctionnelles. La réaction à la lumière demeure le plus souvent de mauvaise qualité. Certaines portions de la marge pupillaire sont animées de mouvements spontanés anarchiques, qu'on qualifie de vermiformes [1, 2].

Les causes de pupille d'Adie sont multiples. Parmi les étiologies d'atteinte unilatérale, on retrouve les traumatismes, la chirurgie oculaire, la photocoagulation panrétinienne, la trabéculoplastie au laser argon, la cryothérapie, la migraine et exceptionnellement les tumeurs et la chirurgie orbitaires; les infections ayant été incriminées sont nombreuses: zona, varicelle, rougeole, diphtérie, syphilis, maladie de Lyme, scarlatine, hépatites virales, ainsi que certaines maladies de système telles que la polyarthrite rhumatoïde, la périartérite noueuse, la maladie de Horton. Le plus souvent cependant, cette affection survient de manière idiopathique chez la femme entre 20 et 40 ans. L'association à une aréflexie tendineuse est appelée syndrome d'Adie et ne nécessite en général pas d'investigation complémentaire [1, 2].

● *Mydriase et paralysie du III*

La mydriase est aréactive. L'association à un déficit oculomoteur ou à un ptosis guide l'observateur vers une atteinte du III. Dans les espaces arachnoïdiens, les fibres à destinée pupillaire sont en périphérie du nerf et migrent d'une position supéromédiale jusqu'à atteindre une position inférieure dans le sinus caverneux. La position périphérique des fibres du III dans les espaces arachnoïdiens et dans le sinus caverneux les rend particulièrement vulnérables en cas de compression. C'est ainsi que la paralysie du III d'origine anévrysmale intéresse la pupille dans 85 % à 95 % des cas. Il est nécessaire de pratiquer des examens complémentaires pour éliminer formellement un anévrysme (angiographie par résonance magnétique [ARM] ou angioscanner) et rechercher une autre étiologie (IRM avec ou sans ponction lombaire). Le III ischémique est responsable d'une mydriase dans 14 % à 38 % des cas. Le patient doit être exploré pour l'éliminer formellement, le diagnostic de III ischémique étant alors un diagnostic d'élimination. Parmi Les autres étiologies de paralysie du III (infiltration, compression par une autre masse qu'un anévrysme, inflammatoire, tumorale, etc.) sont plus rares [1, 2, 8].

Chez le petit enfant, un petit déficit oculomoteur peut être hasardeux à diagnostiquer; la prudence est alors de mise devant une mydriase apparemment isolée, même s'il existe une hypersensibi-

lité à la pilocarpine diluée, ce d'autant que le diagnostic de pupille d'Adie est rare chez le jeune enfant; l'imagerie du III doit être demandée facilement dans ce contexte [1, 2, 8].

Conclusion

Au terme d'un examen clinique standardisé, deux types d'anisocorie peuvent être retrouvés: l'anisocorie "structurelle" qui est liée à une malformation anatomique, ou l'anisocorie liée à un défaut de réaction pupillaire. Dans les défauts de réaction pupillaire, une attention toute particulière doit

être donnée au syndrome de Claude Bernard-Horner congénital qui doit faire éliminer en urgence un neuroblastome et à la paralysie congénitale du III qui doit faire rechercher des anomalies intracrâniennes.

Bibliographie

1. TAYLOR D, HOYT CS. Pediatric Ophthalmology and strabismus (3rd Edition). Childhood Glaucoma, Section 4, Chapitre 48. Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2005.
2. JACOB-LEBAS M, VIGNAL-CLERMONT C. Pathologie pupillaire. *EMC (Elsevier Masson SAS), Ophthalmologie*, 2011; 21-510-A-10.
3. KAESER PF, KAWASAKI A. Disorders of pupillary structure and function. *Neurol Clin*, 2010; 28: 657-677.
4. ARNOLD RW, DUSS DN, MADIGAN WP. Diagnosis and management of anisocoria in a 6-month-old child. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2011; 48: 71-73.
5. MARIS JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Eng J Med*, 2010; 362: 2202-2211.
6. CHEN PL, HSIAO CH, CHEN JT *et al*. Efficacy of apraclonidine 0.5 % in the diagnosis of Horner syndrome in pediatric patients under low or high illumination. *Am J Ophthalmol*, 2006; 142: 469-474.
7. MAHONEY NR, LIU GT, MENACKER SJ *et al*. Pediatric horner syndrome: etiologies and roles of imaging and urine studies to detect neuroblastoma and other responsible mass lesions. *Am J Ophthalmol*, 2006; 142: 651-659.
8. SCHIAVI C. Paralytic strabismus. *Curr Opin Ophthalmol*, 2000; 11: 318-323.

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

Rapport bénéfice/risque du ranibizumab et du bevacizumab

Dans le cadre du dernier congrès de l'ARVO, le Pr L. Kodjikian a présenté les résultats de l'étude française GEFAL qui a comparé le bevacizumab au ranibizumab dans le traitement de la DMLA exsudative.

Il est à noter que GEFAL, comme les précédentes études, n'a été ni conçue ni dimensionnée pour mettre en évidence une différence d'effets secondaires entre les deux molécules. De plus, avec un flacon de bevacizumab par patient dans le cadre de l'étude versus un flacon pour plusieurs patients comme il est pratiqué à l'étranger, les conditions dans lesquelles cette étude a été menée minimisent le risque d'infection de l'œil (endophtalmie).

Des données regroupant différents essais disponibles (CATT, IVAN, MANTA, GEFAL) ont également été présentées à l'ARVO. Elles confirment un risque plus important d'événements indésirables graves sous bevacizumab par rapport au ranibizumab.

Seules des études sur de plus amples populations et à plus long terme pourraient écarter le doute qui pèse sur les effets secondaires du bevacizumab injecté dans l'œil – effets qui pourraient être majorés en pratique courante au regard de l'absence de présentation adaptée pour l'œil.

A ce jour, Novartis considère qu'il est impossible de répondre à la question de la sécurité sanitaire des patients atteints de DMLA exsudative qui se verraient injecter du bevacizumab dans l'œil.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Novartis

Utilisation de l'Ozurdex® au long cours dans les occlusions veineuses rétinienne : cas cliniques

→ B. WOLFF^{1,2}, C. DUBOIS-ROUSSEL¹,
Q. VEILLEROT²,
M. MAUGET-FAÏSSE¹

¹ Service du Professeur Sahel, Fondation
Ophtalmologique Rothschild,
PARIS.

² Centre d'Exploration de la Rétine Kléber,
LYON.

Les occlusions veineuses rétinienne (OVR) représentent la pathologie vasculaire la plus fréquente de l'œil après la rétinopathie diabétique. Les complications œdémateuses en restent l'un des principaux enjeux. Depuis 2011, l'Ozurdex® a obtenu une AMM (autorisation de mise sur le marché) pour le traitement de ces complications œdémateuses.

L'Ozurdex® est un dispositif intraoculaire biodégradable, contenant de la dexaméthasone. L'efficacité clinique de ce produit a été montrée grâce aux résultats de l'étude pivotale GENEVA, retrouvant un gain visuel moyen de 6 lettres après un an de suivi. Cette étude a, par ailleurs, montré que la tolérance était bonne, même si une hypertonie, le plus souvent transitoire et réversible, pouvait survenir dans près de 16 % des cas au cours du suivi.

L'étude GENEVA n'ayant duré qu'une seule année, nous ne disposons que de peu d'informations publiées quant à la tolérance et l'efficacité de ce traitement sur le long terme. Les cas cliniques qui suivent illustrent, de façon non exhaustive, les différentes modalités évolutives observées à long terme, chez des

patients bénéficiant d'un traitement par Ozurdex®.

Cas n° 1

Ce patient de 53 ans, phaqué, se présente en raison d'une baisse visuelle de l'œil droit à 20/40, évoluant depuis 1 mois. La pression intraoculaire est chiffrée à 12 mmHg aux deux yeux avec une pachymétrie estimée à 545 µ à l'œil droit. L'examen fundoscopique et angiographique du fond d'œil (**fig. 1**) objective la présence d'une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR)

temporale supérieure droite, sans territoires de non perfusion capillaire manifestes. Une injection intravitréenne d'Ozurdex® est réalisée, permettant une remontée de l'acuité visuelle à 20/32 au 2^e mois suivant l'IVT (la PIO est chiffrée à 15 mmHg). Une récurrence œdémateuse, responsable d'une nouvelle baisse visuelle à 20/50 (PIO à 15mmHg), conduit à la réalisation d'une seconde IVT d'Ozurdex®. L'évolution est marquée par trois nouvelles récurrences de l'œdème maculaire respectivement à 4 mois, 4,5 mois et 5 mois après la dernière IVT d'Ozurdex® (**fig. 2**). Une hypertonie transitoire à 30 mmHg est constatée 2 mois

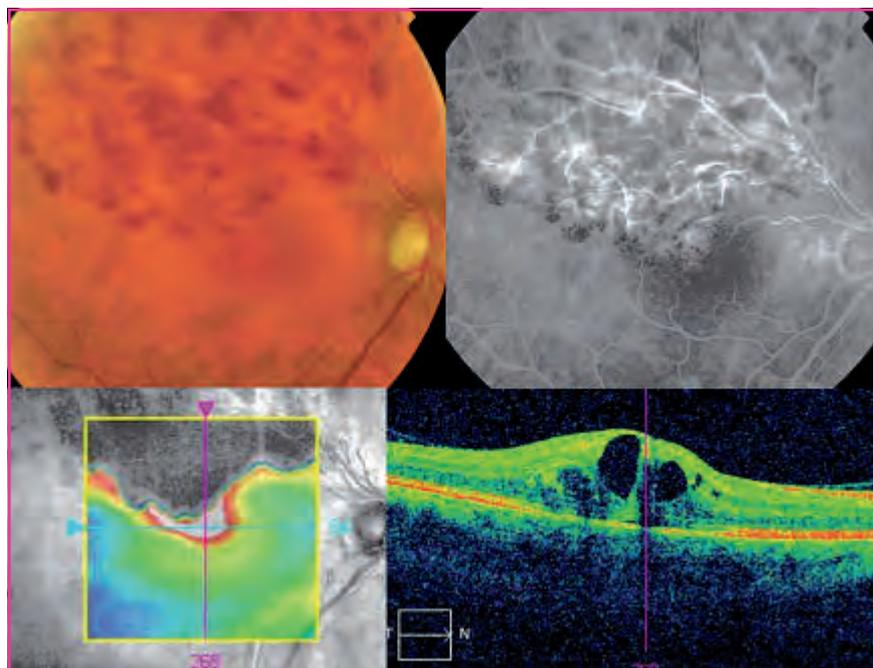


Fig. 1 : Clichés couleur et angiographique mettant en évidence une OBVR. L'OCT montre la présence d'un œdème maculaire cystoïde prédominant en temporal supérieur.

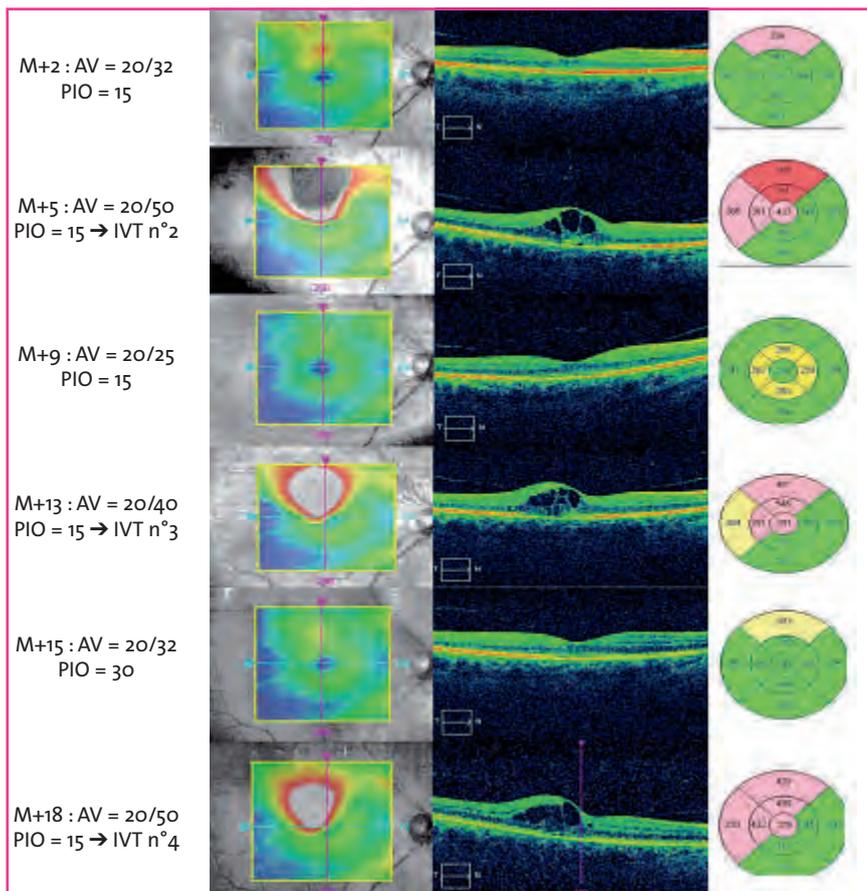


FIG. 2 : Suivi du profil maculaire en OCT sur plus de 18 mois.

après la 3^e IVT, conduisant à la prescription d'un traitement hypotonisant par timolol 0,5 % et dorzolamide pendant 3 mois. Ce traitement est renouvelé après chaque nouvelle IVT pendant une durée de 4 mois. Au dernier contrôle, 6 mois après la 5^e IVT d'Ozurdex®, l'acuité visuelle est mesurée à 20/25, la PIO est

à 17 mmHg sans traitement et l'OCT ne montre pas de récurrence œdémateuse.

Cas n° 2

Il s'agit d'un patient de 67 ans ayant pour seul antécédent une HTA mal contrôlée,

adressé pour prise en charge d'une OBVR temporale supérieure responsable d'un œdème maculaire (OM) au niveau de son œil gauche. Il a déjà bénéficié de 3 IVT d'Ozurdex® sur une période de 14 mois en raison d'une récurrence de l'œdème. A 4 mois de la dernière IVT, le patient se plaint d'une nouvelle baisse de vision évaluée à 20/63 P6. L'examen montre une PIO à 16 mmHg, un cristallin clair et un œdème maculaire cystoïde. L'OCT maculaire objective la récurrence de l'œdème associé à un fin décollement séreux rétinien (DSR) rétrofovéolaire (épaisseur maculaire centrale (EMC) à 557 µ).

Devant la bonne tolérance du traitement, il est décidé de pratiquer une 4^e IVT d'Ozurdex®. Un mois plus tard, l'acuité visuelle est remontée à 20/32 P3. L'OCT montre une résolution complète de l'œdème avec une réapparition de l'entonnoir fovéolaire (EMC à 257µ). Cependant, 2 mois après sa dernière IVT, le patient présente une baisse visuelle à 20/80 P6. A l'examen, on retrouve l'absence de cataracte, une PIO à 17 mmHg et une récurrence de l'OM (fig. 3).

Devant cette récurrence inhabituellement précoce de l'œdème, on pratique une angiographie au vert d'indocyanine qui met en évidence plusieurs macro-anévrysmes veineux situés en temporal supérieur de la macula (fig. 4). Une photocoagulation au laser argon ciblée sur les macroanévrysmes est réalisée. Deux mois après le laser, l'acuité visuelle est remontée à 20/32 P3 avec une disparition de l'OM sur l'OCT.

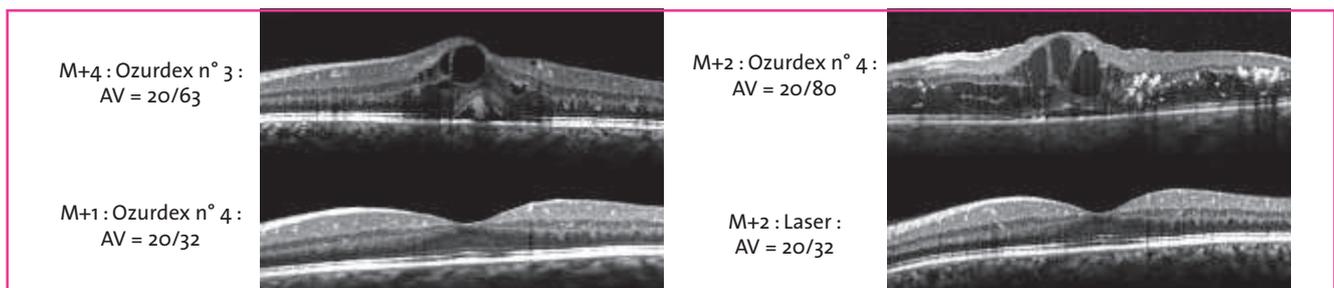


FIG. 3 : Suivi évolutif du profil maculaire.

MISE AU POINT

Rétine

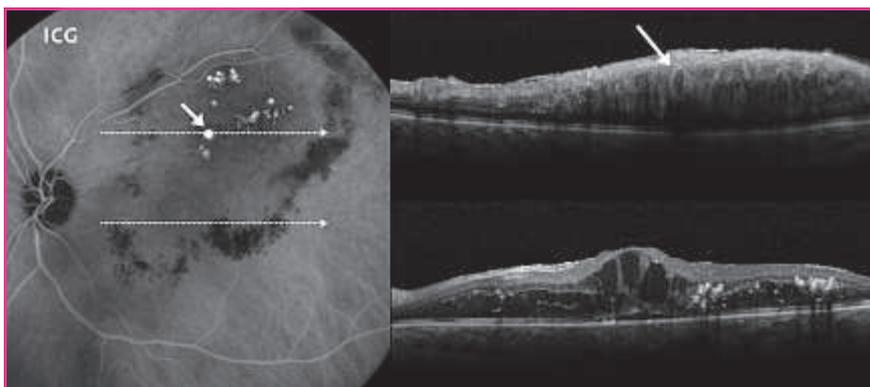


FIG. 4 : Angiographie au vert d'indocyanine et OCT correspondants, montrant la présence d'un bouquet de macroanévrismes veineux situés en temporal supérieur de la macula.

Cas n° 3

Il s'agit d'une patiente de 70 ans sans antécédent ophtalmologique, adressée pour une baisse visuelle de l'œil droit survenue 1 mois auparavant. L'acuité visuelle est à 20/200 P14, la PIO à 15 mmHg, l'examen montre une cataracte débutante et l'absence de rubéose irienne. Au fond d'œil, on constate une tortuosité veineuse et des hémorragies des 4 quadrants traduisant la présence d'une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). L'OCT maculaire montre un important DSR maculaire associé à des logettes d'œdème intrarétinien. Une IVT d'Ozurdex® est réalisée. Trois mois après l'IVT, l'acuité visuelle est remontée à 20/63 P4 avec une disparition de l'OM sur l'OCT. Cependant, l'examen biomicroscopique objective une rubéose irienne (fig. 5). L'angiographie à la fluorescéine met en évidence un ralentissement circulatoire avec l'apparition de plages d'ischémie périphériques.

Devant cette conversion ischémique, on pratique une IVT de bevacizumab (Avastin®) associée à une panphocoagulation rétinienne le même jour. Un mois plus tard, l'acuité visuelle est chiffrée à 20/50 P4, la PIO à 17 mmHg et la rubéose irienne a régressé. Après 4 mois d'une surveillance rapprochée et 7 mois après le dernier traitement par Ozurdex®, on constate une nouvelle baisse visuelle à 20/100 P10, en rapport avec une réapparition de l'œdème maculaire. La patiente ne présente ni élévation tensionnelle, ni rubéose irienne. On réalise alors une 2^e IVT d'Ozurdex® qui permet une récupération visuelle, 1 mois après l'injection, à 20/40 P4 avec une normalisation du profil fovéolaire à l'OCT (fig. 6). La PIO est mesurée à 24 mmHg et un traitement par collyre bêtabloquant est introduit. Cinq mois après cette dernière injection, l'acuité visuelle reste stable, chiffrée à 20/40 P4 avec une PIO à 16 mmHg bien contrôlée en monothérapie.

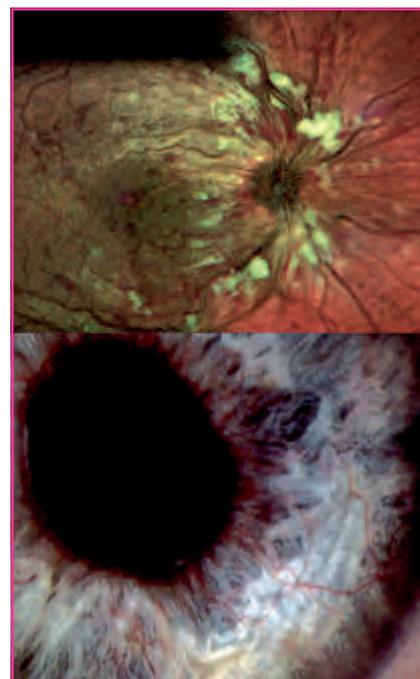


FIG. 6 : Imagerie multicolore du fond d'œil montrant la présence de nombreux nodules cotonneux péripapillaires. L'examen de l'iris montre les néovaisseaux iriens principalement localisés en nasal.

Conclusion

Ces cas cliniques illustrent bien le fait que les occlusions veineuses rétinienne peuvent se présenter et évoluer selon des modes parfois très différents. L'Ozurdex® reste un traitement efficace sur l'œdème maculaire, même après plusieurs injections. La surveillance de la pression intraoculaire doit cependant être maintenue de façon rapprochée, car des hypertonies peuvent survenir même tardivement.

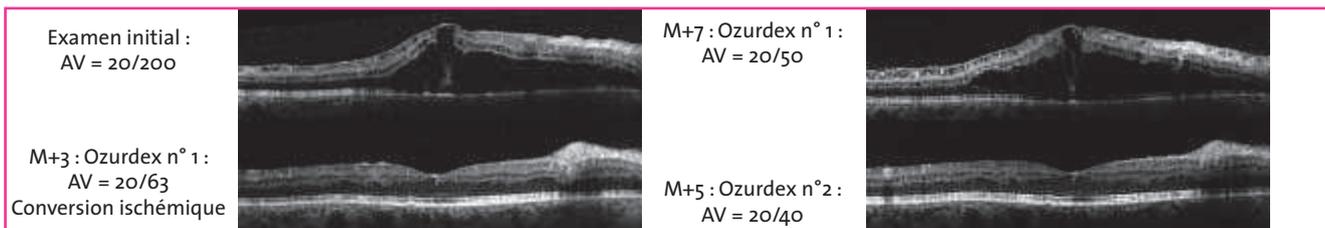


FIG. 5 : Suivi évolutif du profil maculaire.

PACK Tempo

mensuelles &
Journalières

Myopes
Hypermétropes

Astigmatates

Presbytes



mensuelles

Journalières



Offre HR Tempo
SPHERIC

à partir de

14,20€*

Offre HR Tempo
TORIC

à partir de

16,40€*

Offre HR Tempo
PROGRESSIVE

à partir de

28,60€*



Quand les lentilles s'adaptent au rythme de vie des porteurs...

C'est le bon Tempo !

6 mois de lentilles **Ophthalmic HR mensuelles**

+ 6 mois de solution d'entretien **Jazz essentiel sans conservateur** (à la pose)

+ 1 mois de lentilles **Ophthalmic HR journalières**

*Prix porteur TTC mensuel Lentilles + solution d'entretien disponible sur www.ophtalmic-online.fr

Ophtalmic
CONTACTOLOGIE