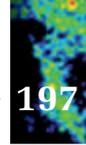


réalités



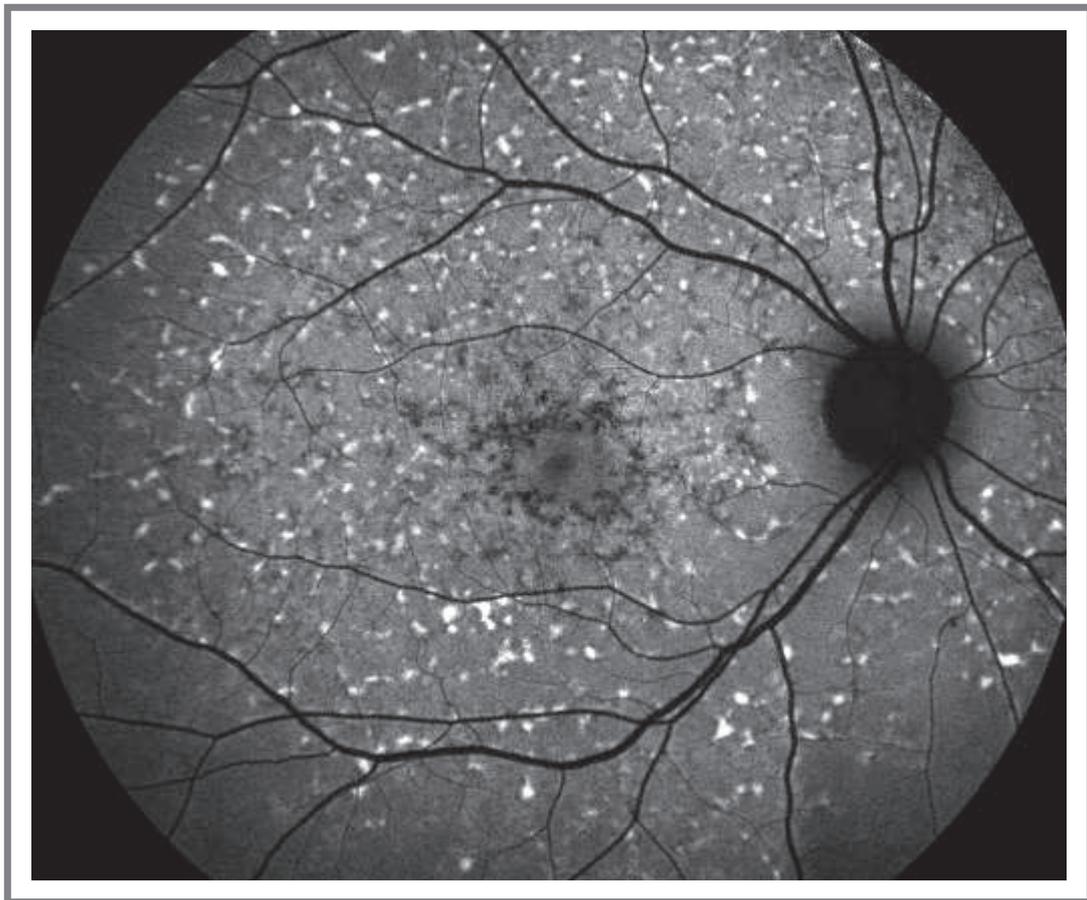
Mensuel # 197 • Novembre 2012
Cahier 2



OPHTALMOLOGIQUES

Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine

n° 6



Sous l'égide du Club Francophone
des Spécialistes de la Rétine

Avec le soutien de

BAUSCH+LOMB
Chirurgie

 **NOVARTIS**



Bayer

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).

Editorial

Chers Lecteurs,

La Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine (RFSR) continue sa montée en puissance, avec des contenus de très grande qualité, dignes des meilleurs programmes de ce qui est désormais appelé le DPC (développement professionnel continu), ex FMC, en prolongeant les thèmes abordés au cours de la réunion annuelle du CFSR durant le congrès de la SFO.



→ **R. TADAYONI**
Rédacteur en Chef
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS

Après la lecture des deux premiers articles, la CRSC n'aura presque plus de secret pour vous. Dans un article digne d'un chapitre de livre, **Sarah Mrejen** nous propose une mise à jour sur cette pathologie fréquente et prise en charge par tous les ophtalmologistes. Cet article est à la pointe du savoir sur cette pathologie, remplaçant sans compromis nombre de notions anciennes par des notions remises à jour, et l'iconographie d'importation new-yorkaise le complète très élégamment. **Elodie Bousquet** et **Francine Behar-Cohen** continuent ce voyage dans la modernité, en reprenant dans leur article les possibilités thérapeutiques actuelles et en dévoilant les possibles traitements futurs, en particulier les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde qui ont fait l'objet de recherches, tant fondamentale que clinique, dans leur centre.

Deux autres articles traitent de l'imagerie, base du diagnostic des pathologies rétinienues, sous un angle d'utilité pour la pratique clinique. L'article de **Violaine Caillaux** et **Bahram Bodaghi** refait magistralement le point sur une des principales utilités de l'imagerie par angiographie ICG, les uvéites postérieures, et en particulier celles touchant la choroïde. Il s'agit d'un article moderne, riche et objectif, consacré à cette imagerie et à ces pathologies pas si fréquemment prises en charge en dehors des centres spécialisés, mais dont il faut néanmoins savoir faire le diagnostic précisément. **Benjamin Wolff** et **Martine Mauget-Fajÿsse**, qui sont parmi les pionniers en France d'un nouveau regard "en face" sur l'imagerie OCT, partagent dans un autre article leur expérience et savoir exceptionnels sur cette imagerie OCT "en face". Après la lecture de cet article, on ne peut qu'être convaincu que cette imagerie moderne prendra une place de plus en plus grande dans un avenir proche et être motivé pour l'explorer. Ces deux articles, superbement illustrés, vous donneront certainement très envie de vous remettre derrière les machines d'imagerie...

Une dernière paire d'articles forme l'originalité de ce numéro. Ils ont presque le même sujet mais le traitent sous deux angles différents : un angle très pratique pour tous, et un autre plus pour experts. Il faut, en fait, lire les deux, quel que soit son niveau de pratique, car l'ensemble donne une vision binoculaire sur une pathologie fréquente, quasi quotidienne, qui revient de plus en plus au devant de la scène : la DMLA atrophique. **Maté Strehö** et **Frank Lalloum** (avec **Eric Souied**) ont superbement réussi cet exercice difficile. Maté Strehö expose clairement, et avec de superbes illustrations, la pratique d'aujourd'hui, des symptômes à ce qu'il faut dire au patient,

et Frank Lalloum pose les bases des traitements futurs et des méthodes d'imagerie qui doivent permettre de les évaluer.

Enfin, **Marine Gutzwiller** et **David Gaucher** nous rappellent quelques-unes des belles images présentées durant la réunion annuelle du CFSR à la SFO 2012. Ces cas, émanant de leur service, de celui de Carl Arndt et de celui de Maher Saleh, à voir ou à revoir, sont une des missions de cette revue : rappeler et servir de notes de qualité à ce qui a été vu à la réunion du CFSR, mais aussi un moyen de diffusion de ces contenus vers ceux qui n'ont pas pu assister à la conférence annuelle du CFSR. Amoureux de beaux cas ou candidats prêts à tester vos connaissances, n'hésitez pas à lire cet article superbement rédigé et exposé.

A l'occasion de ce dernier numéro de l'année 2012, je voudrais, en mon nom mais aussi au nom du CFSR, remercier, en premier lieu, vous, lecteurs, qui êtes la raison d'être de cette revue, pour votre soif de savoir et la confiance que vous nous accordez ; les auteurs qui sont les vrais acteurs de la qualité de la revue pour le temps précieux passé à partager généreusement leurs connaissances ; *Réalités Ophtalmologiques* pour leur travail de grande qualité et leur patience infinie, ciment de tous les autres ingrédients ; et enfin, et pas des moindres, les généreux sponsors, Novartis, Bausch+Lomb et Bayer qui ont accepté de soutenir cette revue, sans aucune demande d'influence, en nous faisant confiance, dans le seul but de soutenir une ophtalmologie de qualité garante d'une meilleure prise en charge des patients, objectif commun à nous tous.

Je vous souhaite une agréable lecture et d'excellentes fêtes de fin d'année.

réalités

OPHTALMOLOGIQUES

Revue Francophone
des Spécialistes de la Rétine

COMITÉ SCIENTIFIQUE

F. Becquet, J.P. Berrod, G. Caputo, C. Chiquet,
C. Creuzot-Garcher, P. Gastaud, Ph. Girard,
C. Morel, P. Massin, V. Pagot-Mathis, G. Quentel,
S. Razavi, J. Sahel, C. Vignal, M. Weber

COMITÉ ÉDITORIAL

S.Y. Cohen, F. Devin, A. Gaudric, J.F. Korobelnik,
Y. Le Mer, R. Tadayoni

RÉDACTEUR EN CHEF

R. Tadayoni

CONSEILLER DE LA RÉDACTION

T. Desmettre

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

G. Cauvin, L. Iacazio

MAQUETTE, PAO

M. Perazzi, D. Pluquet, E. Lelong

PUBLICITÉ

D. Chargy, V. Herpin

RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

Revue Francophone
des Spécialistes de la Rétine

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

BP 10423 – 54001 Nancy cedex

Commission paritaire : 0116 T 81115

ISSN : 1242-0018

Dépôt légal : 4^e trimestre 2012



Cahier 2 – Novembre 2012 #197

Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine n° 6

Editorial R. Tadayoni	3
■ Tout ce qu'il faut savoir sur la CRSC en 2012 S. Mrejen	7
■ Vers de nouveaux traitements de la CRSC E. Bousquet, F. Behar-Cohen	12
■ Imagerie en OCT "en-face": technique et séméiologie B. Wolff, M. Mauget-Faÿsse	19
■ Imagerie par ICG dans les uvéites postérieures V. Caillaux, B. Bodaghi	25
■ DMLA atrophique en pratique et pour tous M. Strehö	31
■ DMLA atrophique : Comment estimer son évolutivité? Vers de nouvelles voies thérapeutiques F. Lalloum, E. Souied	35
■ Cas cliniques du CFSR: un florilège M. Gutzwiller, D. Gaucher	39
■ DMLA: où en est-on? N. Puche, E. Souied	43

Pour vous repérer
Code couleurs

■ Article pour tous

■ Article plus orienté
Rétinologues

Couverture : Image en autofluorescence SLO d'un cas de Fundus Flavimaculatus.
Photo de M. Strehö, R. Lezé – Centre d'Exploration de la Vision – Rueil-Malmaison.

Tout ce qu'il faut savoir sur la CRSC en 2012

RÉSUMÉ : La CRSC est dans la majorité des cas une maladie aiguë bénigne qui guérit spontanément. Le diagnostic repose sur l'angiographie à la fluorescéine. Le traitement de référence est le laser thermique. La PDT demi-fluence est à envisager quand le point de fuite est rétrofovolaire. La CRSC chronique est appelée ERD dans sa forme diffuse. Le pronostic visuel est réservé. L'angiographie en ICG est nécessaire au diagnostic et pour guider la PDT demi-fluence dirigée sur les zones d'hyperperméabilité choroïdienne. Il existe de nombreuses formes atypiques de la CRSC : points de fuite multiples, liquide trouble, DEP particuliers, avec DR bulleux inférieur. L'OCT choroïdien, l'autofluorescence et l'examen soigneux de l'œil adelphe sont très utiles pour ces diagnostics difficiles.

→ S. MREJEN
Institut de la Vision,
PARIS.

Généralités

1. Épidémiologie

La plupart des études sur la CRSC retrouvent un sex ratio d'environ 8 hommes pour 1 femme [1-3]. Même si la CRSC est habituellement une maladie de l'homme jeune, elle peut aussi toucher les femmes et les sujets de plus de 50 ans, et dans les articles évaluant la CRSC après 50 ans, le sex ratio retrouvé était d'environ 2,5 hommes pour 1 femme [4, 5].

Les facteurs de risque reconnus sont : personnalité de type A (rapidité à s'énerver, compétitivité, stress, nécessité de contrôle), stress, prise de corticoïdes, HTA et grossesse.

2. Pathogenèse

La pathogenèse de la CRSC est encore aujourd'hui imparfaitement élucidée. Gass fut le premier à émettre l'hypothèse que la CRSC était liée à une atteinte primitive de la choroïde [2]. Plusieurs études réalisées en ICG ont par la suite

montré la présence de zones d'hyperperméabilité choroïdienne plus diffuses que les anomalies en AGF [6, 7]. Les études en OCT choroïdien ont démontré la présence d'un épaississement choroïdien diffus, pouvant aussi être lié à une hyperperméabilité choroïdienne [8].

L'augmentation des catécholamines, qu'elle soit endogène (stress, personnalité de type A, HTA) ou exogène (prise d'ecstasy), a été associée à la CRSC. Il a été montré que les patients atteints de CRSC avaient une hyperactivité du système nerveux sympathique et une hypoactivité parasympathique [9]. L'hyperactivité sympathique pourrait perturber l'autorégulation par le système nerveux autonome de la circulation choroïdienne. L'hypercortisolisme, qu'il soit endogène (grossesse au 3^e trimestre, stress ou syndrome de Cushing représentant 5 % des cas) ou exogène (prise de glucocorticoïdes) est très significativement associé à la CRSC. Les glucocorticoïdes sensibilisent la choroïde aux catécholamines endogènes. Ils augmentent la transcription et l'expression du gène du récepteur alpha-1 β adrénergique [10].

La CRSC est une maculopathie d'origine inconnue caractérisée par un passage localisé de liquide provenant de la choroïde à travers l'EPR entraînant un décollement bulleux de la rétine, autolimité et habituellement situé au pôle postérieur. Il s'agit en général d'une manifestation aiguë du sujet jeune (20 à 45 ans), avec une nette prédominance masculine et dont l'évolution est spontanément favorable en 4 à 12 semaines avec un bon pronostic visuel. Lorsque les DSR persistent plus de 6 mois, on parle alors de CRSC chronique. L'épithéliopathie rétinienne diffuse (ERD) est définie par des symptômes plus tardifs, une évolution chronique et récidivante, des altérations multiples ou diffuses de l'EPR, une dépigmentation en "trace ou coulée gravitationnelle". Le pronostic visuel est plus réservé.

CRSC aiguë typique

1. Diagnostic

● Examen clinique

Les symptômes associent une baisse d'acuité visuelle aiguë, un scotome central, une micropsie, une dyschromatopsie et une hypermétropisation acquise. L'interrogatoire recherche soigneusement la prise de corticoïdes, que ce soit en comprimés, en spray nasal, injection intra-articulaire ou crème dermatologique. A l'examen du fond d'œil (FO), on retrouve une bulle de DSR maculaire à liquide clair. Dès l'examen du FO ou sur le cliché couleur, on peut repérer la présence de petits points blancs jaunâtre sous-rétiniens si les symptômes évoluent depuis quelques semaines (**fig. 1 et 2**) [11].

● Cliché en autofluorescence

Le cliché en autofluorescence (AF) met en évidence initialement une hyper-AF homogène correspondant au DSR récent. Le point de fuite est habituellement hypo-AF. Dans les semaines qui suivent, l'hyper-AF diffuse initiale augmente en intensité, et on peut retrouver des hyper-AF granulaires associées, qui correspondent aux petits points blancs sous-rétiniens vus à l'examen du FO (**fig. 1 et 2**) [11].

● Angiographie à la fluorescéine

L'angiographie à la fluorescéine (AGF) est la modalité d'imagerie qui a permis de décrire la CRSC à l'origine et reste indispensable au diagnostic pour identifier et localiser le(s) point(s) de fuite. Le point de fuite apparaît comme un point hyperfluorescent autour de la 30^e seconde (**fig. 1**). Si la fluorescéine diffuse avec un trajet ascendant dans l'espace sous-rétinien, le point de fuite est "en plumeau", et si ce trajet est concentrique, le point de fuite est "en tache d'encre" (plus fréquent) (**fig. 1**). Sur les clichés très tardifs (30 minutes à 1 heure), l'ensemble

du DSR est rempli de fluorescéine. La CRSC peut être bilatérale et symptomatique dans 12 % des cas. L'examen angiographique de l'œil adelphe, même s'il est asymptomatique, peut retrouver des signes de CRSC guérie ou infraclinique dans presque la moitié des cas, que ce soit des DEP séreux, des points de fuite asymptomatiques ou des zones d'altération de l'EPR avec effet fenêtré [12].

● Tomographie en cohérence optique

>>> OCT conventionnel

L'OCT *spectral domain* (SD-OCT) n'est pas indispensable au diagnostic de CRSC mais utile pour le suivi précis du DSR. L'épaisseur de la rétine neurosensorielle n'est pas modifiée. Le point de fuite correspond habituellement à un petit DEP. La présence de petits points blancs sous-rétiniens sur le cliché couleur correspond sur l'OCT à des épaissements de la ligne des segments externes des photorécepteurs (**fig. 1 et 2**), qui apparaissent après quelques semaines d'évolution [11], ne sont pas spécifiques à la CRSC, mais qui peuvent être visualisés au cours de DSR chroniques d'autres étiologies, comme par exemple la DMLA ou l'OVCR. Ces petits points blancs sous-rétiniens peuvent correspondre à une accumulation de segments externes non phagocytés ou à des macrophages les ayant phagocytés.

>>> OCT choroïdien

Une nouvelle méthode utilisant l'OCT *spectral domain* a été décrite permettant d'analyser et de mesurer la choroïde in vivo : cette méthode s'appelle *Enhanced Depth Imaging OCT* (EDI-OCT) [13]. Cette technique a été décrite initialement avec l'OCT Spectralis en cliquant sur la touche EDI, mais peut être également utilisée aujourd'hui avec le 3D OCT-2000 (Topcon), le RTVue (Optovue) et le Cirrus-HD OCT (Zeiss). En approchant l'appareil d'OCT de l'œil du patient, on obtient une image inversée sur l'écran.

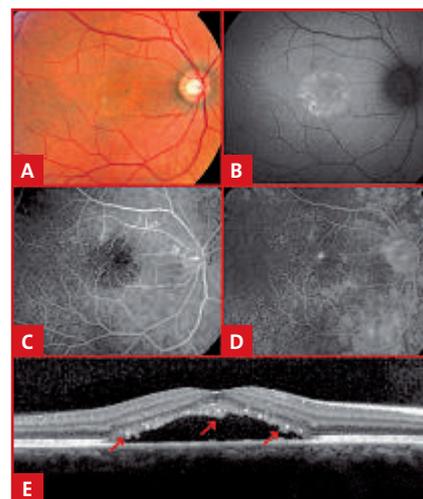


FIG. 1: Imagerie multimodale de l'œil droit d'un patient de 40 ans avec CRSC aiguë typique. La rétino-photo couleur (A) montre une bulle de DSR et de multiples petits points blancs sous-rétiniens, qui sont hyperautofluorescents sur le cliché en autofluorescence (B) et qui correspondent sur l'OCT spectral domain (E) à des épaissements de la ligne des segments externes des photorécepteurs (flèches). Le point de fuite apparaît à 30 secondes sur l'AGF (C) et diffuse en tache d'encre à 5 minutes (D).

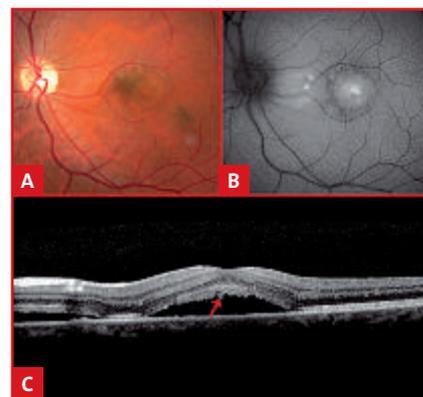


FIG. 2: Imagerie multimodale de l'œil gauche d'un patient de 36 ans avec CRSC aiguë typique. La rétino-photo couleur (A) montre deux bulles de DSR avec de multiples petits points blancs sous-rétiniens qui sont hyperautofluorescents sur le cliché en autofluorescence (B) et qui correspondent sur l'OCT spectral domain (C) à des épaissements des segments externes des photorécepteurs (flèche).

Sur cette image inversée, le point de sensibilité maximale de l'OCT est placé non plus au niveau de l'interface vitrorétinienne comme c'est le cas pour l'image directe, mais au niveau de l'interface sclérochoroïdienne.

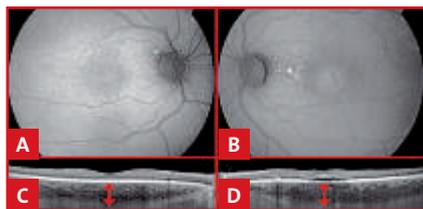


FIG. 3 : Imagerie multimodale des deux yeux d'un patient de 52 ans avec CRSC aiguë de l'OG et asymptomatique au niveau de l'OD. Les clichés en autofluorescence (A, B) montrent une hyperautofluorescence homogène de la bulle de DSR au niveau de l'OG et une hypo-autofluorescence granulaire bilatérale en interpapillomaculaire. L'EDI OCT montre un épaississement choroïdien bilatéral, aussi bien au niveau de l'œil atteint (OG) mesuré en rétrofovéolaire à 650 µm que de l'œil adelphe asymptomatique mesuré à 580 µm.

Plusieurs études ont montré que l'épaisseur de la choroïde rétrofovéolaire était significativement augmentée dans la CRSC, au niveau de l'œil atteint mais aussi de l'œil adelphe (fig. 3), et que cet épaississement persistait après la résolution complète du DSR [14].

2. Evolution

La CRSC aiguë typique guérit spontanément dans la très grande majorité des cas en 4 à 12 semaines. La récupération fonctionnelle peut être décalée et continuer progressivement plusieurs mois après la guérison anatomique. Le pronostic visuel est bon, mais 5 % des patients évolueront vers une acuité visuelle inférieure à 6/10 [2]. Environ un tiers des patients récidivent, le plus souvent dans l'année qui suit l'épisode initial. Le passage à la chronicité est aussi possible.

3. Traitement

Le traitement de référence de la CRSC aiguë typique reste le laser thermique, si le DSR persiste plus de 6 à 12 semaines en fonction du contexte clinique. On prendra en compte l'acuité visuelle, la gêne subjective ressentie par le patient, les exigences visuelles du patient, l'acuité visuelle de l'œil adelphe, la localisation du point de fuite par rapport au centre de la fovéa. Si le point de fuite est

rétrofovéolaire et que l'acuité visuelle est relativement conservée, on peut attendre jusqu'à 6 mois avant de proposer une PDT demi-fluence. On réalise 2 à 5 impacts (100 µm, 0,1 s, intensité très modérée) au laser vert sur le point de fuite repéré très soigneusement sur le cliché à 30 secondes de l'AGF (répétée avant le traitement). Le traitement laser ne semble pas influencer la survenue de récidives ou le passage à la chronicité [15]. On expliquera aussi au patient qu'il devra éviter la prise de corticoïdes en écrivant également à ce sujet à son médecin traitant.

4. Formes cliniques particulières

La CRSC aiguë peut présenter des variations cliniques : points de fuite multiples, liquide trouble, décollement de rétine inférieur bulleux, DEP multiples.

>>> Dans la CRSC à points de fuite multiples, il peut y avoir de multiples points de fuite non seulement dans l'aire du DSR mais aussi en dehors. Il conviendra alors de traiter au laser thermique les multiples points de fuite dans l'aire du DSR, sauf ceux qui sont trop près du centre de la fovéa.

>>> La CRSC à liquide trouble peut ressembler à une dystrophie pseudo-vitelliforme de l'adulte, avec accumulation de matériau vitelliforme jaunâtre dans l'espace sous-rétinien, et/ou sédimentation inférieure. Ce matériau vitelliforme pourrait être secondaire à l'accumulation de segments externes dégradés dans l'espace sous-rétinien.

>>> La CRSC avec DR inférieur est rare et peut conduire au diagnostic erroné de DR rhégmato-gène. L'AGF objectivera des points de fuite multiples et la prise de corticoïdes est souvent associée.

>>> La CRSC avec DEP multiples : la résorption du DSR peut parfois se faire au prix d'une fibrose sous-rétinienne. Il est habituel d'observer un petit DEP au

niveau du point de fuite dans la CRSC aiguë typique, mais il est aussi possible d'observer de multiples DEP dans la CRSC, qui peuvent être associés à un DSR ou non.

Le diagnostic de toutes ces formes atypiques peut être difficile et reposera sur un faisceau d'arguments : analyse de l'épaisseur choroïdienne en EDI-OCT, recherche en ICG d'une hyperperméabilité choroïdienne, de veines choroïdiennes dilatées, analyse soignée de l'œil adelphe même s'il est asymptomatique (point de fuite asymptomatique ou ancien cicatrisé, présence de DEP séreux sans DSR, altérations de l'EPR, hyperperméabilité choroïdienne en ICG).

CRSC chronique

La CRSC chronique est définie par la persistance de DSR durant plus de 6 mois. La CRSC chronique dans sa forme diffuse est appelée "épithéliopathie rétinienne diffuse" (ERD).

1. Diagnostic

L'ERD est une maladie volontiers chronique et récidivante qui survient souvent chez les femmes et après 50 ans. Il existe des altérations de l'EPR diffuses, et des zones de dépigmentation en coulées gravitationnelles typiques (fig. 4 et 5). Le pronostic visuel est réservé. Il n'est pas rare d'observer une dégénérescence de la rétine externe, un œdème maculaire cystoïde (fig. 5) ou des exsudats lipidiques. Le plus souvent, les patients diagnostiqués à ce stade n'ont pas de passé connu de CRSC aiguë typique. Plutôt qu'un point de fuite typique, on observe des zones hyperfluorescentes plus diffuses qu'en AGF, qui rendent le diagnostic différentiel avec une néovascularisation occulte liée à la DMLA ou une vasculopathie polypoidale très difficile.

>>> Le cliché en autofluorescence (AF) peut être très utile pour démasquer les



FIG. 4 : Montage en autofluorescence des deux yeux d'un patient de 65 ans avec ERD. Les montages en autofluorescence des deux yeux montrent de multiples coulées gravitationnelles qui apparaissent hypofluorescentes avec des bords hyperautofluorescents. Au niveau de l'OD (A), il existe une zone hypofluorescente confluente en interpapillomaculaire.

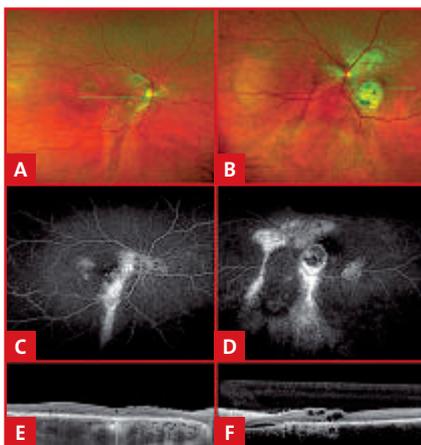


FIG. 5 : Imagerie multimodale des deux yeux d'un patient de 42 ans avec ERD bilatérale. Les clichés couleur (A, B) et l'AGF (C, D) ont été acquis avec l'Optos et mettent en évidence de multiples coulées gravitationnelles qui apparaissent dépigmentées sur les clichés couleur (A, B) et hyperfluorescentes sur l'AGF (C, D) par effet fenêtré. L'aspect évasé en inférieur des coulées gravitationnelles (D) est typique. L'OCT en mode EDI de l'OD (E) montre un épaissement choroïdien majeur mesuré (ligne blanche) à 650 μm . L'OCT spectral domain de l'OG (F) montre un œdème maculaire cystoïde dégénératif et un DSR interpapillomaculaire.

coulées gravitationnelles. Elles apparaissent hyper-AF au début, puis deviennent hypo-AF avec une bordure hyper-AF (fig. 4). Elles ont une topographie spécifique avec un trajet ascendant au point de départ papillaire ou maculaire et parfois un aspect évasé caractéristique

en inférieur. Le cliché en AF peut aussi mettre en évidence des zones d'hypo-AF granulaire ou confluente au pôle postérieur, et ces anomalies de l'AF maculaire ont été corrélées à un mauvais pronostic visuel à propos de 475 cas [8].

>>> **L'angiographie en ICG** met en évidence une hyperperméabilité choroïdienne avec des anomalies spécifiques : dilatations des veines choroïdiennes dans les zones de points de fuite, avec diffusion pariétale et coloration en plaques hyperfluorescentes. Ces anomalies en ICG sont plus diffuses que les points de fuite ou zones hyperfluorescentes en AGF : elles sont volontiers bilatérales, et aussi présentes en regard de zones où la rétine est apparemment saine. L'ICG est indispensable pour localiser les zones d'hyperperméabilité choroïdienne et guider le traitement par PDT demi-fluence.

>>> **L'OCT** peut retrouver des anomalies spécifiques dans l'ERD : amincissement de la rétine externe correspondant aux zones hypo-AF, et dégénérescence maculaire cystoïde sans diffusion de fluorescéine sur l'AGF (fig. 5). Malgré l'atrophie de l'EPR et parfois de la rétine externe dans les zones atteintes, l'OCT choroïdien montre un épaissement choroïdien diffus (fig. 5).

2. Traitement

Le traitement peut faire appel au laser thermique s'il y a des points de fuite bien individualisés ou à la PDT demi-fluence sur les zones d'hyperperméabilité choroïdienne en l'absence de point de fuite focal. La PDT agit en entraînant une hypoperfusion de la choriocapillaire à court terme, puis un remodelage vasculaire choroïdien à long terme. Ce remodelage réduit la congestion et l'hyperperméabilité choroïdienne. La PDT demi-fluence a fait l'objet de plusieurs publications et semble efficace et relativement dénuée d'effets secondaires, mais reste une indication hors AMM, avec un risque au moins théorique d'induire une atrophie de la choriocapillaire et de l'EPR. L'efficacité de la PDT semble corrélée au degré d'hyperperméabilité visualisée en ICG [16]. Une étude a montré que la PDT demi-fluence réduisait significativement l'épaisseur choroïdienne mesurée en EDI-OCT, alors que le laser thermique ne l'influçait pas [17]. La PDT demi-fluence consiste en une dose de vertéporfine de 6 mg/m², une fluence à 25 J/cm² et une durée de 83 s. La taille des spots sera de 1 mm plus large que la taille de la zone hyperfluorescente en ICG.

Une nouvelle perspective de traitement médicamenteux est évoquée à la suite de résultats encourageants in vitro chez le rat : il s'agit d'utiliser des inhibiteurs de récepteurs minéralocorticoïdes type anti-aldostérone : la molécule éplérénone ou Inspira a été essayée également chez quelques patients dans cette étude [18]. Un essai thérapeutique contrôlé est en cours ; les résultats sont en attente.

Conclusion

La CRSC aiguë est une maladie bénigne qui guérit spontanément dans la très grande majorité des cas et dont le diagnostic repose sur l'AGF. Le traitement reste le laser thermique lorsque la gêne

persiste et que le point de fuite est extrafovéolaire. La PDT demi-fluence est une alternative quand le point de fuite est rétrofovéolaire. La CRSC chronique est appelée ERD dans sa forme diffuse. L'angiographie en ICG est nécessaire au diagnostic et pour guider le traitement par PDT demi-fluence en l'absence de point de fuite individualisé. Les nouvelles méthodes d'imagerie non invasives telles que l'OCT choroïdien et l'autofluorescence font partie du bilan de la CRSC. L'OCT choroïdien met en évidence un épaississement choroïdien diffus bilatéral, et l'autofluorescence apporte des éléments diagnostiques et pronostiques. Ces méthodes d'imagerie non invasives sont particulièrement utiles dans les nombreuses formes atypiques avec un diagnostic différentiel parfois difficile.

Remerciements aux docteurs Yannuzzi et Freund pour l'iconographie.

Bibliographie

1. BENNETT G. Central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 1955; 39: 605-618.
2. GASS JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol*, 1967; 63: 1-139.
3. YANNUZZI LA. Type-A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina* (Philadelphia, Pa), 1987; 7: 111-131.
4. SPAIDE RF, CAMPEAS L, HAAS A *et al*. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology*, 1996; 103: 2070-2079; discussion 9-80.
5. TITTL MK, SPAIDE RF, WONG D *et al*. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 1999; 128: 63-68.
6. GUYER DR, YANNUZZI LA, SLAKTER JS *et al*. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch of Ophthalmol*, 1994; 112: 1057-1062.
7. PICCOLINO FC, BORGIA L, ZINICOLA E *et al*. Indocyanine green angiographic findings in cen-

POINTS FORTS

- ➔ Le traitement de référence de la CRSC reste le laser thermique, sauf en cas de point de fuite rétrofovéolaire dans la CRSC aiguë typique ou en l'absence de point de fuite bien individualisé dans l'ERD.
- ➔ Le diagnostic de la CRSC requiert toujours une angiographie à la fluorescéine.
- ➔ L'angiographie en ICG n'est pas nécessaire au bilan de la CRSC aiguë typique, mais au bilan de l'ERD pour guider la PDT demi-fluence sur les zones d'hyperperméabilité choroïdienne.
- ➔ L'OCT choroïdien et le cliché en autofluorescence apportent des arguments diagnostiques importants aussi bien au niveau de l'œil atteint que de l'œil adelphe asymptomatique.

tral serous chorioretinopathy. *Eye* (London, England), 1995; 9 (Pt 3): 324-332.

8. IMAMURA Y, FUJIWARA T, SPAIDE RF. Fundus Autofluorescence and Visual Acuity in Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmology*, 2010.
9. TEWARI HK, GADIA R, KUMAR D *et al*. Sympathetic-parasympathetic activity and reactivity in central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006; 47: 3474-3478.
10. JAMPOL LM, WEINREB R, YANNUZZI L. Involvement of corticosteroids and catecholamines in the pathogenesis of central serous chorioretinopathy: a rationale for new treatment strategies. *Ophthalmology*, 2002; 109: 1765-1766.
11. MARUKO I, IIDA T, OJIMA A *et al*. Subretinal Dot-Like Precipitates and Yellow Material in Central Serous Chorioretinopathy. *Retina*, 2011; 31: 759-765.
12. BUJARBORUA D, CHATTERJEE S, CHOUDHURY A *et al*. Fluorescein angiographic features of asymptomatic eyes in central serous chorioretinopathy. *Retina*, 2005; 25: 422-429.
13. SPAIDE RF, KOIZUMI H, POZZONI MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 2008; 146: 496-500.
14. IMAMURA Y, FUJIWARA T, MARGOLIS R *et al*. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina*, 2009; 29: 1469-1473.
15. FICKER L, VAFIDIS G, WHILE A *et al*. Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 1988; 72: 829-834.
16. 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 Ophthalmology*, 2010; 149: 441-446 e1-2.
17. MARUKO I, IIDA T, SUGANO Y *et al*. Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*, 2010; 117: 1792-1799.
18. ZHAO M, CELERIER I, BOUSQUET E *et al*. Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest*, 2012; 122: 2672-2679.



➔ S. MREJEN

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

Vers de nouveaux traitements de la CRSC

RÉSUMÉ : Grâce aux nouvelles méthodes d'imagerie, les mécanismes de la CRSC commencent à être mieux compris. La CRSC serait secondaire à une choroïdopathie diffuse bilatérale, associée à des altérations épithéliales. Après de multiples tentatives thérapeutiques peu fructueuses, la PDT demi-fluence a démontré une certaine efficacité pour limiter l'hyperperméabilité choroïdienne focale. Suite à des travaux expérimentaux permettant une meilleure compréhension de la maladie, les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde sont en cours d'évaluation et visent à restaurer l'homéostasie choroïdienne globale.

→ E. BOUSQUET, F. BEHAR-COHEN
Université Paris-Descartes, Hôtel-Dieu,
Equipe physiopathologie des Maladies
Oculaires : Innovations Thérapeutiques,
Inserm UMRS 872,
Centre de Recherche des Cordeliers,
PARIS.

La chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) a été décrite pour la première fois par A. von Graefe en 1866. La forme chronique est appelée "CRSC chronique" ou "épithéliopathie rétinienne diffuse (ERD)". La CRSC est la 4^e maladie rétinienne en termes de fréquence, après la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), la rétinopathie diabétique et l'occlusion de branche de veine rétinienne [1]. Elle atteint plus fréquemment les hommes que les femmes, avec une prévalence masculine d'environ 80 %. L'âge moyen des patients atteints de CRSC est de 45 ans, même si la

pathologie a été décrite chez des adultes plus jeunes ou de plus de 60 ans [1]. Les femmes atteintes sont en moyenne plus âgées que les hommes, avec un pic de prévalence entre 50 et 55 ans [2]. Dans 40 % des cas, l'atteinte symptomatique est bilatérale [1], mais les nouvelles techniques d'imagerie ont montré que la majorité des yeux controlatéraux de CRSC, apparemment asymptomatiques, présentaient des signes infracliniques d'altérations de l'épithélium pigmentaire [3] et une augmentation de l'épaisseur choroïdienne [4]. La CRSC apparaît aujourd'hui comme étant secondaire à une choroïdopathie bilatérale (fig. 1).

Des formes familiales de CRSC chroniques ont été décrites et des lésions au fond d'œil compatibles avec des CRSC ont été observées dans 44 % des cas chez les parents du premier degré. Une composante génétique est donc probable sans que le mode de transmission puisse être établi [5].

Les glucocorticoïdes et la CRSC

Plusieurs études ont démontré d'une part le lien entre la prise de glucocorticoïdes et la survenue/aggravation de la CRSC [6], et d'autre part le stress, une personnalité de type A, caractérisée par un esprit compétitif, et la CRSC [7]. Une augmentation de la cortisolémie a été incriminée [8].

CRSC aiguë/chronique

La limite entre la CRSC aiguë et chronique n'est pas consensuelle. La majorité des auteurs s'accordent pour définir la CRSC aiguë comme étant une atteinte localisée, avec une résolution rapide du décollement séreux rétinien (DSR) (en moins de 3 mois) et un bon pronostic visuel. La CRSC chronique est caractérisée par des altérations de l'épithélium pigmentaire multifocales associées à des points de fuite multiples peu actifs en angiographie. Les lésions sont en général bilatérales et asymétriques, avec "des coulées gravitationnelles" correspondant à des zones d'altération de l'épithélium pigmentaire situées en inférieur de la macula et de la papille [1] (fig. 2).

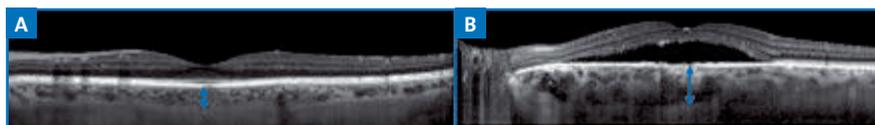


Fig. 1 : Evaluation de l'épaisseur choroïdienne en mode EDI (enhanced depth imaging) de l'OCT Heidelberg (double flèche) ; A : sujet sans CRSC, épaisseur évaluée à 217 µm ; B : sujet atteint de CRSC avec un DSR rétro-fovolaire, épaisseur évaluée à 449 µm.

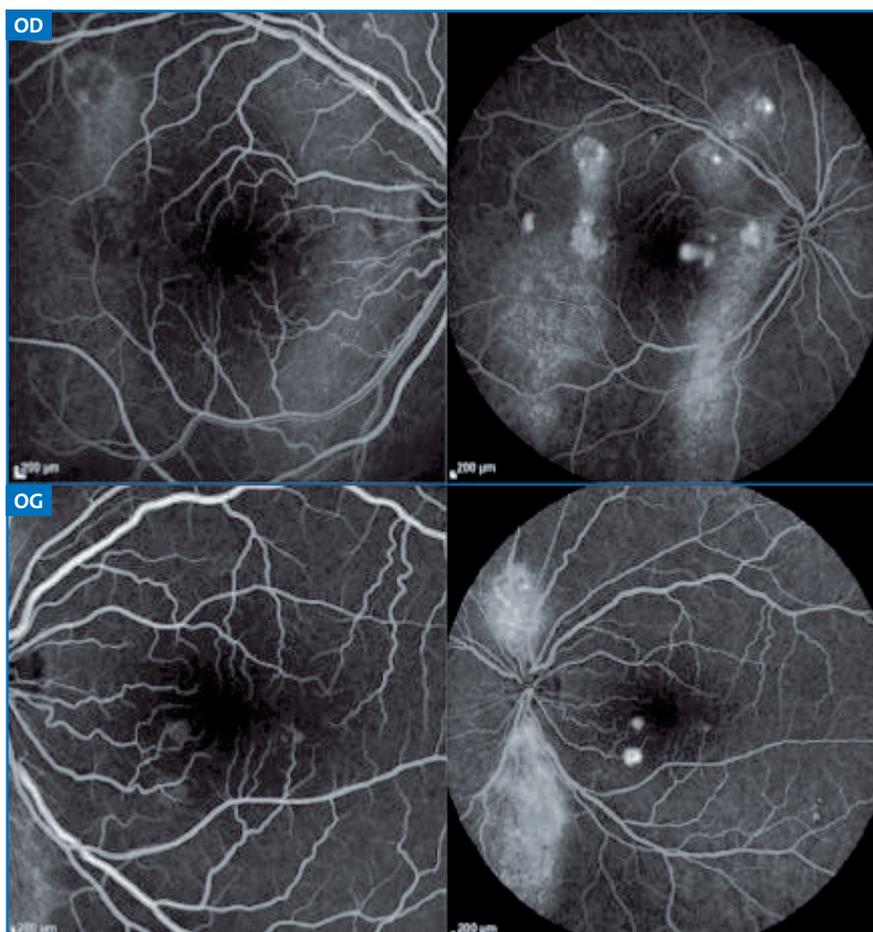


Fig. 2 : Images en angiographie à la fluorescéine de “coulées gravitationnelles” associées à des points de fuite chez un patient de 42 ans présentant une CRSC chronique avec une atteinte bilatérale évoluant depuis 5 ans.

La relation entre CRSC aiguë et chronique a été établie par les études de suivi à long terme des CRSC. Pourquoi une CRSC aiguë se transforme-t-elle en CRSC chronique ? Une question cruciale à laquelle nous n'avons pas aujourd'hui de réponse.

Pronostic visuel et complications

Dans les CRSC aiguës, le DSR régresse habituellement en moins de 3 mois, et un retour à l'acuité visuelle initiale est la règle, même si la vision reste altérée avec une diminution de la vision des contrastes et une altération de la vision

des couleurs plusieurs mois après la résolution du DSR.

Dans 30 à 50 % des cas, la CRSC va récidiver et environ 20 % des patients auront plus de 3 poussées. Les CRSC chroniques ont un pronostic visuel plus réservé du fait d'une dégénérescence maculaire cystoïde ou d'une atrophie de la couche des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire [9].

La CRSC chronique est la 2^e cause de néovaisseaux choroïdiens (NVC) après la DMLA [1]. Chez les sujets âgés, le diagnostic différentiel avec les NVC de DMLA est difficile à établir.

Traitements

Aucun traitement n'a à ce jour prouvé son efficacité de façon certaine par la conduite d'études randomisées incluant des patients présentant des formes résistantes (plus de 3 mois d'évolution). Compte tenu de l'évolution spontanément favorable d'un grand nombre de CRSC aiguës, l'abstention thérapeutique est la règle, associée à l'arrêt d'un éventuel traitement par corticoïdes (si possible). Dans environ 90 % des cas, il y a une résolution du DSR en moins de 3 mois [1]. **Un traitement ne doit donc être envisagé que si le DSR persiste sans tendance à la résolution après trois mois.**

1. Traitement médicamenteux par voie orale

● Bêtabloquants

Le rôle possible du système adrénergique a été évoqué suite aux modèles expérimentaux de CRSC induite par l'injection répétée d'épinéphrine. Les études sur l'efficacité des bêtabloquants ont été réalisées sur un petit nombre de patients et ont donné des résultats controversés [10].

● Acétazolamide

Une étude prospective sur 15 patients atteints de forme aiguë de CRSC a montré que l'acétazolamide par voie orale accélérerait la résorption du DSR, sans effet sur l'acuité visuelle finale, ni sur la fréquence des récides [11].

● Antagonistes de la voie glucocorticoïde

>>> RU 486 (mifépristone)

Une étude récente a tenté d'évaluer l'efficacité de la mifépristone (antagoniste du récepteur glucocorticoïde et du récepteur à la progestérone) dans le traitement des CRSC chroniques. Une étude prospective randomisée versus placebo a

été réalisée sur un trop faible nombre de patients (8 dont 4 sont sortis de l'étude) et n'a pas pu démontrer l'efficacité du traitement [12].

>>> Kétoconazole

C'est un agent antifongique qui se lie au cytochrome P450 et diminue la synthèse du cortisol endogène. Une étude pilote randomisée a comparé 15 patients traités par kétoconazole à 15 contrôles et n'a pas démontré d'efficacité du traitement [13].

2. Traitements laser

● La photocoagulation

En 1967, le docteur Gass a été le premier à rapporter l'efficacité de la photocoagulation dans la CRSC. En 1974, une étude prospective, randomisée et contrôlée a confirmé que le traitement par laser diminuait la durée du DSR sans effet sur l'acuité visuelle finale, ni sur le taux de récurrences [14]. Une autre étude prospective a comparé le laser sur le point de fuite (laser direct), au laser situé au niveau de l'épithélium pigmentaire de la rétine soulevée (laser indirect) et à l'absence de laser. Le traitement par laser du point de fuite a diminué la durée du DSR de 2 mois et a réduit le taux de récurrences [15]. De nombreuses études ont ensuite confirmé l'effet du laser sur la diminution de la durée du DSR, mais les résultats sur la diminution de la fréquence des récurrences restent controversés. Aucune étude n'a prouvé que l'acuité visuelle finale était supérieure chez les patients traités par laser. Le mécanisme d'action de la photocoagulation dans la CRSC est inconnu.

Une des complications du traitement est l'apparition de néovaisseaux choroïdiens, qui peuvent également apparaître au cours de l'évolution de la CRSC. Si la CRSC a été traitée par laser, il est très difficile de savoir si les NVC compliquent la CRSC ou le traitement par laser.

Le moment de la réalisation du laser reste controversé. Il est habituel d'attendre 3 mois mais il peut être effectué précocement si la gêne du patient est importante pour accélérer la résolution du DSR.

● Photothérapie dynamique à la vertéporfine

La photothérapie dynamique (PDT) est surtout utilisée en pratique courante pour traiter les points de fuite juxta- ou rétrofovéolaires quand la photocoagulation laser est contre-indiquée. Le mécanisme d'action de la PDT pour traiter la CRSC n'est pas bien connu. Elle serait efficace en diminuant la congestion et l'hyperperméabilité choroïdienne [16]. La PDT peut être couplée à l'angiographie ICG pour cibler les zones de dilatactions et de perméabilités choroïdiennes [16]. Cependant, des effets secondaires après traitement par PDT de CRSC ont été décrits : atrophie de l'épithélium pigmentaire, néovaisseaux choroïdiens [17], ischémie choroïdienne avec baisse d'acuité visuelle secondaire [18].

Les paramètres de la PDT ont alors été réévalués avec notamment une diminution de la dose de vertéporfine de moitié qui a donné naissance à la PDT demi-fluence. En 2008, Chan *et al.* ont publié une étude prospective, randomisée en double aveugle, comparant la PDT demi-fluence à un placebo chez 63 patients atteints de CRSC aiguë. La PDT demi-fluence a permis une résolution totale du DSR chez 95 % des patients versus 58 % des patients sous placebo à 12 mois [19]. Depuis, les études se sont multipliées, comparant la PDT pleine dose et demi-dose, sans qu'il y ait de différence d'efficacité rapportée entre les deux techniques.

Le succès de la PDT pourrait dépendre du degré d'hyperperméabilité choroïdienne objectivée à l'ICG. Une étude sur 27 patients a retrouvé une efficacité dans 100 % des yeux qui avaient une

hyperfluorescence intense ou modérée en ICG. Les patients sans hyperperméabilité objectivée à l'ICG n'avaient par contre pas répondu à la PDT [20].

La PDT demi-fluence est donc à l'heure actuelle un des traitements possibles de la CRSC, même si les effets à long terme ne sont pas connus.

3. Les injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF

Des études récentes ont tenté d'évaluer l'efficacité d'un traitement par injection intravitréenne de bécacizumab dans les CRSC aiguës ou chroniques. Ce sont des essais non contrôlés avec de faibles effets. Il est difficile de conclure à l'efficacité d'un traitement par anti-VEGF à l'heure actuelle. A noter que le VEGF n'est pas augmenté dans l'humeur aqueuse des patients atteints de CRSC [21], ce qui affaiblit le rationnel de ce traitement.

Nouvelles perspectives thérapeutiques

Les travaux menés dans notre laboratoire ont ouvert de nouveaux horizons dans la compréhension de la physiopathologie de la CRSC. Ces travaux viennent d'être publiés dans le *Journal of Clinical Investigation* [22]. Nous avons tenté de comprendre le lien entre les corticoïdes et la CRSC. Pour cela, nous avons essayé d'élucider les mécanismes d'action des corticoïdes sur les tissus oculaires.

Les glucocorticoïdes sont des hormones synthétisées par la zone corticale de la glande surrénale à partir du cholestérol. On distingue classiquement les glucocorticoïdes (chef de file : cortisol) et les minéralocorticoïdes (chef de file : aldostérone). Ces hormones agissent en se liant aux récepteurs glucocorticoïdes (GR) et minéralocorticoïdes (MR) qui sont dans le cytoplasme des cellules, puis se transloquent dans le noyau sous

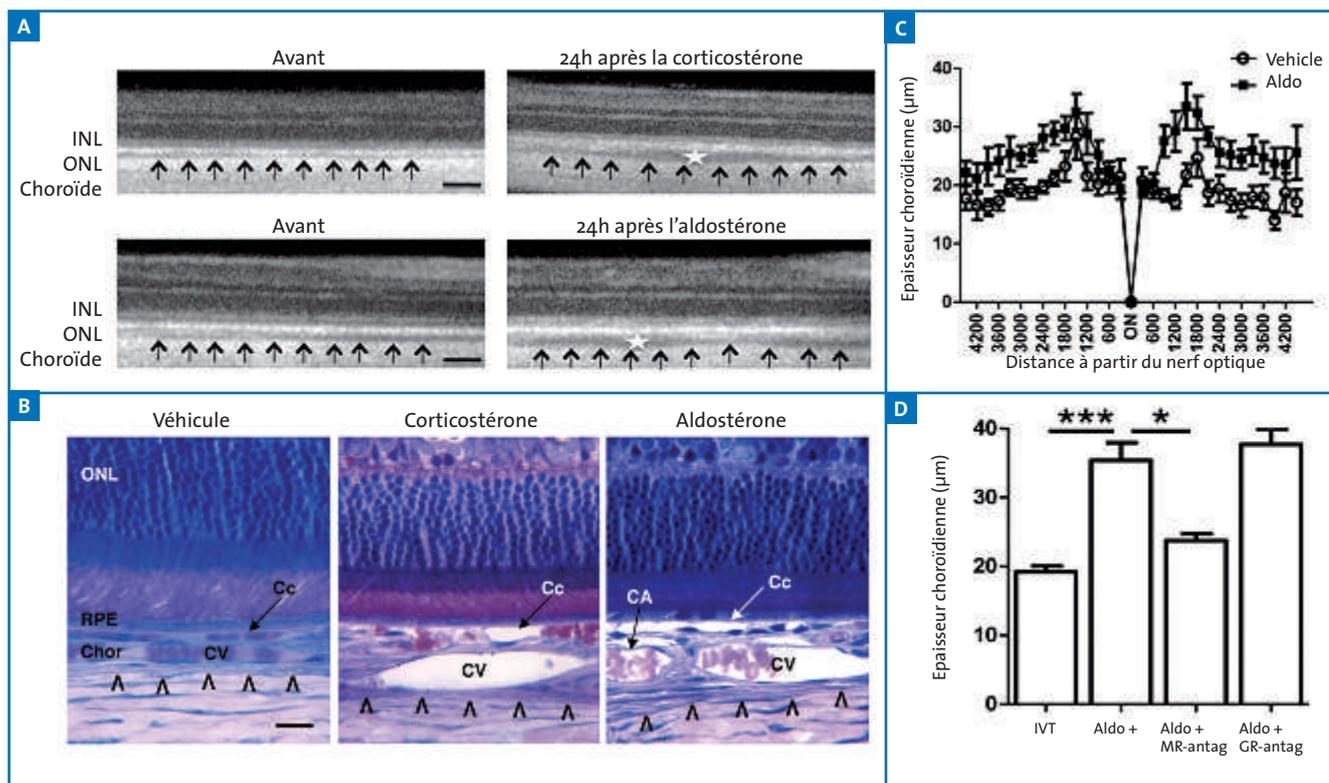


FIG. 3 : Expérimentations réalisées chez le rat Lewis [22]. **A :** OCT initial et 24 heures après l'injection intravitréenne (IVT) d'aldostérone ou de corticostérone. Augmentation de l'épaisseur choroïdienne. INL: couche nucléaire interne; ONL: couche nucléaire externe. **B :** coupes d'historésine du pôle postérieur 24 heures après l'IVT de véhicule, corticostérone et d'aldostérone; augmentation de l'épaisseur de la choroïde et dilatation des vaisseaux choroïdiens après IVT d'aldostérone et de corticostérone. RPE: épithélium pigmentaire rétinien; Cc: choriocapillaire; Cv: veine choroïdienne; CA: artère choroïdienne. **C :** mesures d'épaisseur choroïdienne sur des coupes d'historésine à différentes distances du nerf optique 24 heures après l'IVT de véhicule ou d'aldostérone; augmentation diffuse de l'épaisseur choroïdienne après IVT d'aldostérone. **D :** mesures d'épaisseur choroïdienne sur des coupes d'historésine 24 heures après IVT, aldostérone (aldo), aldostérone + antagoniste du MR ou aldostérone + antagoniste du GR; l'augmentation de l'épaisseur choroïdienne est prévenue par l'injection d'aldostérone + antagoniste du MR, mais est présente après IVT aldostérone + antagoniste du GR.

forme de dimères après liaison avec leur ligand et d'autres cofacteurs. Les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes se lient avec la même affinité au MR, mais la concentration plasmatique du cortisol est 100 à 1 000 fois supérieure à celle de l'aldostérone, si bien que dans les tissus non sensibles à l'aldostérone, le MR est en permanence occupé par le cortisol [23]. Dans les tissus sensibles à l'aldostérone, il existe une enzyme: la 11 bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase 2 (11βHSD2), qui transforme les glucocorticoïdes en métabolites inactifs et permet à l'aldostérone de se lier au MR.

Nous avons contribué à démontrer que l'œil est un organe sensible aux minéra-

locorticoïdes [24, 25]. En effet, le MR et la 11βHSD2 ont été identifiés dans toutes les structures de l'œil (cornée, iris/corps ciliaire, rétine et choroïde), mais le rôle du MR dans l'œil est mal connu à ce jour.

Nous avons montré que l'activation du MR au niveau des vaisseaux choroïdiens par une injection intravitréenne d'aldostérone ou de fortes doses de corticostérone entraînait une dilatation des vaisseaux choroïdiens, mise en évidence en OCT (**fig. 3A**) et sur des coupes histologiques (**fig. 3B, C et D**). Cette augmentation de l'épaisseur choroïdienne est prévenue par l'injection d'aldostérone associée à un antagoniste du MR. Elle est en revanche présente quand on associe l'aldosté-

rone à un antagoniste du GR (**fig. 3D**), montrant bien que la vasodilatation choroïdienne est MR-dépendante. L'activation du MR au niveau des cellules endothéliales choroïdiennes entraîne une augmentation de l'expression d'un canal ionique potassique, probablement à l'origine de la vasodilatation choroïdienne.

Basé sur ces résultats expérimentaux, un traitement utilisant un antagoniste du MR (éplérénone, INSPRA) a été administré par voie orale à des patients atteints de CRSC chronique avec des résultats très prometteurs (**fig. 4**), validant notre hypothèse physiopathogénique. Les résultats d'une étude randomisée seront bientôt publiés.

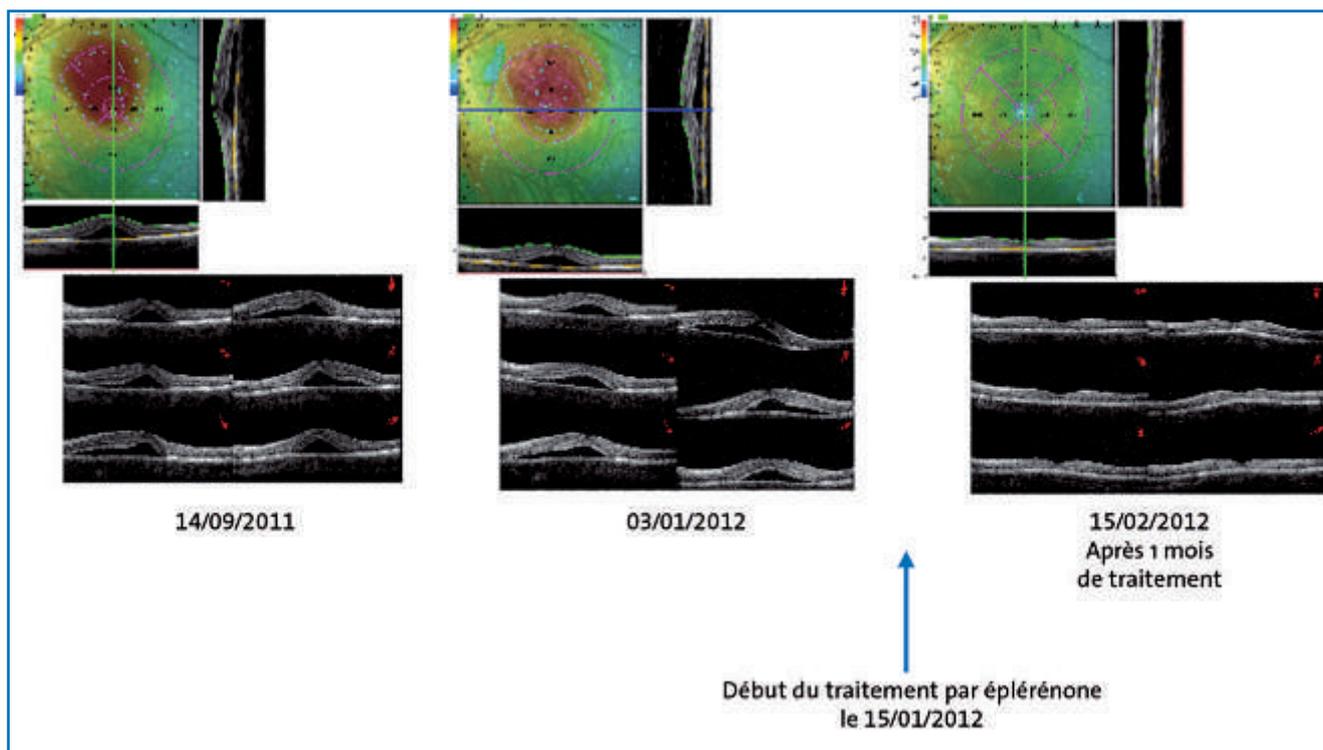


FIG. 4 : Exemple d'un patient de 37 ans présentant un premier épisode de CRSC non résolutif après 4 mois et inclus dans un protocole de traitement par éplérénone. On note une résolution complète du DSR à 1 mois de traitement.

A ce jour, ces traitements ne peuvent pas être utilisés en dehors de protocoles d'essais cliniques, car ils n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication et les modalités de leur utilisation (dose, durée) ne sont pas encore déterminées. Par ailleurs, ils exposent à des hyperkaliémies potentiellement dangereuses.

Une fois validés, les antagonistes du MR administrés par voie orale pourront trouver leur place dans l'arsenal thérapeutique des CRSC chroniques.

Bibliographie

1. WANG M, MUNCH IC, HASLER PW *et al.* Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*, 2008; 86: 126-145.
2. SPAIDE RF, CAMPEAS L, HAAS A *et al.* Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology*, 1996; 103: 2070-2079.
3. GUPTA P, GUPTA V, DOGRA MR *et al.* Morphological changes in the retinal pigment epithelium on spectral-domain OCT in the unaffected eyes with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol*, 2010; 30: 175-181.
4. IMAMURA Y, FUJIWARA T, MARGOLIS R *et al.* Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina* (Philadelphia, Pa), 2009; 29: 1469-1473.
5. WEENINK AC, BORSJE RA, OOSTERHUIS JA. Familial chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica*, 2001; 215: 183-187.
6. BOUZAS EA, KARADIMAS P, POURNARAS CJ. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. *Surv Ophthalmol*, 2002; 47: 431-448.
7. YANNUZZI LA. Type-A behavior and central serous chorioretinopathy. *RETINA* (Philadelphia, Pa), 1987; 7: 111-131.
8. GARG SP, DADA T, TALWAR D *et al.* Endogenous cortisol profile in patients with central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*, 1997; 81: 962-964.
9. GEMENETZI M, DE SALVO G, LOTERY AJ. Central serous chorioretinopathy: an update on pathogenesis and treatment. *Eye* (Lond), 2010; 24: 1743-1756.
10. CHRAPEK O, SPACKOVA K, REHÁK J. Treatment of central serous chorioretinopathy with beta-blockers. *Cesk Slov Oftalmol*, 2002; 58: 382-386.
11. PIKKEL J, BEIRAN I, OPHIR A *et al.* Acetazolamide for central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*, 2002; 109: 1723-1725.
12. NIELSEN JS, JAMPOL LM. Oral mifepristone for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* (Philadelphia, Pa), 2011; 31: 1928-1936.
13. GOLSHAHI A, KLINGMULLER D, HOLZ FG *et al.* Ketoconazole in the treatment of central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Acta Ophthalmol*, 2010; 88: 576-581.
14. WATZKE RC, BURTON TC, LEAVERTON PE. Ruby laser photocoagulation therapy of central serous retinopathy. I. A controlled clinical study. II. Factors affecting prognosis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1974; 78: OP205-211.
15. ROBERTSON DM, ILSTRUP D. Direct, indirect and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 1983; 95: 457-466.
16. YANNUZZI LA, SLAKTER JS, GROSS NE *et al.* Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina* (Philadelphia, Pa), 2003; 23: 288-298.
17. COLUCCIELLO M. Choroidal neovascularization complicating photodynamic therapy

POINTS FORTS

- ⇒ La CRSC est une maladie qui touche la choroïde de façon diffuse et bilatérale.
- ⇒ Les formes aiguës sont de bon pronostic. Elles guérissent spontanément en environ 3 mois.
- ⇒ Les formes chroniques ou récidivantes peuvent évoluer vers une dégénérescence kystique ou atrophique de la rétine externe avec des retentissements fonctionnels définitifs. Ce sont ces formes qu'il faut tenter de traiter.
- ⇒ La PDT traite les hyperperméabilités focales. Les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde sont à l'étude et pourraient offrir une alternative plus globale pour restaurer l'homéostasie de la choroïde.

22. ZHAO M, CELERIER I, BOUSQUET E *et al.* Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest*, 2012; 122: 2672-2679.
23. FARMAN N, RAFESTIN-OBLIN ME. Multiple aspects of mineralocorticoid selectivity. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001; 280: F181-192.
24. ZHAO M, VALAMANESH F, CELERIER I *et al.* The neuroretina is a novel mineralocorticoid target: aldosterone up-regulates ion and water channels in Müller glial cells. *FASEB J*, 2010; 24: 3405-3415.
25. WILKINSON-BERKA JL, TAN G, JAWORSKI K *et al.* Identification of a retinal aldosterone system and the protective effects of mineralocorticoid receptor antagonism on retinal vascular pathology. *Circ Res*, 2009; 104: 124-133.

- for central serous retinopathy. *Retina* (Philadelphia, Pa), 2006; 26: 239-242.
18. LEE PY, KIM KS, LEE WK. Severe choroidal ischemia following photodynamic therapy for pigment epithelial detachment and chronic central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol*, 2009; 53: 52-56.
 19. CHAN W-M, LAI TYY, LAI RYK *et al.* Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology*, 2008; 115: 1756-1765.

20. 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. e1-2.
21. LIM JW, KIM MU, SHIN MC. Aqueous humor and plasma levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* (Philadelphia, Pa), 2010; 30: 1465-1471.



→ E. BOUSQUET

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

Imagerie en OCT “en-face” : technique et séméiologie

RÉSUMÉ : L'OCT “en face” est une technique d'exploration en pleine expansion, grâce à l'amélioration considérable de la résolution des images obtenues avec les OCT *Spectral Domain*. Couplée aux autres imageries, elle apporte un complément d'information souvent précieux par la possibilité d'observer la rétine et la choroïde en coupes frontales, de la limitante interne jusqu'à la suprachoroïde. Cette analyse pourra se faire plan par plan ou de manière ciblée sur la couche rétinienne ou choroïdienne atteinte. L'image obtenue renseigne immédiatement sur l'étendue de l'atteinte rétinienne ou choroïdienne et sur son évolution avec ou sans traitement. Enfin, cette technique non invasive permet parfois de s'affranchir des produits de contraste.

→ B. WOLFF^{1,2}, M. MAUGET-FAYSSÉ¹

¹ Service du Professeur Sahel,
Fondation A. de Rothschild,
PARIS.

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

L'OCT “en face” est une technique d'exploration rétinienne dont l'utilisation remonte à près de 10 ans [1, 2]. La principale caractéristique de l'OCT “en face” est de réaliser des coupes de la rétine dans un plan frontal (C-scan) et non longitudinal (B-scan) comme le font la plupart des OCT (fig. 1). La technologie *Time-Domain* utilisée par les premiers appareils OCT n'offrait pas une résolution suffisante pour une analyse fine des tissus rétiniens et choroïdiens. L'avènement de l'OCT *Spectral Domain* (SD-OCT) a amélioré considérablement la résolution des images acquises au niveau de la rétine, autorisant ainsi le développement de l'OCT en face. Récemment, l'introduction de l'OCT *Enhanced Depth Imaging* (EDI-OCT) a révolutionné l'approche de l'exploration des pathologies de la choroïde, jusqu'ici très limitée. Il rend possible, en effet, une

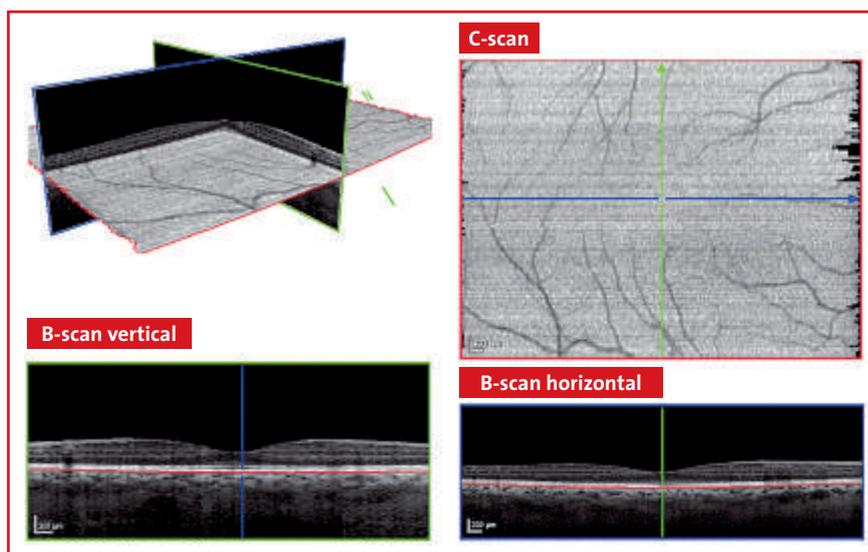


FIG. 1 : Coupes B-scan longitudinales et sagittales. Coupe C-scan frontale dans le plan de l'épithélium pigmentaire.

analyse quasi histologique de l'anatomie choroïdienne normale et pathologique.

L'OCT “en face” couplée à l'EDI-OCT réalise des coupes frontales allant de la rétine interne (membrane limitante interne) jusqu'à la suprachoroïde. L'association de l'OCT “en face” aux examens d'imagerie standard (angiographie

à la fluorescéine, au vert d'indocyanine et OCT B-scan) s'avère très utile pour la prise en charge des maladies rétiniennes et choroïdiennes [3]. Enfin, l'OCT “en face” qui fournit des informations complémentaires à celles obtenues au moyen de l'OCT traditionnel ou “B-scan OCT” pourrait permettre dans certains cas de s'affranchir des produits de contraste.

Principes de l'OCT "en face"

La plupart des appareils SD-OCT sont actuellement en mesure de fournir la technologie "en face" avec des images "en face" qui diffèrent plus ou moins d'un appareil à l'autre. La technique utilisée avec le Spectralis (Heidelberg Engineering) consiste à réaliser une cartographie maculaire à l'aide de sections sagittales ou transversales (B-scan), rapprochées dans une surface prédéterminée. Le logiciel reconstruit ensuite en 3 dimensions un cube maculaire "virtuel" à partir duquel des sections dans le plan frontal (ou C-scan) sont obtenues (fig. 2). La qualité de l'image "en face" sera d'autant meilleure que les coupes B-scan sont rapprochées et que leur résolution est bonne. Cette technique nécessite une relativement bonne coopération du patient avec une fixation la plus stable possible.

Grâce aux nouveaux logiciels d'acquisition, l'interprétation d'un examen OCT "en face" se fait plan par plan, d'avant en arrière, en allant de la rétine jusqu'à la choroïde. L'approche est tridimensionnelle. Tout examen rétinien ou choroïdien utilisant l'OCT "en face" est facilité par la visualisation conjointe des images "en face" et B-scan (horizontal et vertical) avec la représentation graphique de leurs différents scans (fig. 1). Cela renseigne immédiatement sur la profondeur de la coupe et rend le repérage facile d'une lésion. Chaque couche analysée permettra d'identifier l'atteinte tissulaire d'une pathologie donnée et d'en assurer le suivi.

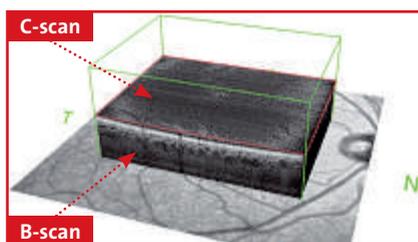


FIG. 2 : Reconstitution d'un cube "3D" avec visualisation conjointe de coupes B-scan longitudinale et C-scan frontale.

Analyse des tissus rétiens et choroïdiens en OCT "en face"

Une fois l'acquisition des images faite, les différentes coupes en C-scan peuvent être analysées.

Chaque couche rétinienne et choroïdienne présente des caractéristiques bien distinctes. On pourra envisager une analyse "plan par plan" ou, si la pathologie est connue, explorer directement la couche rétinienne ou choroïdienne touchée par la maladie. On appréciera ainsi l'aspect, la localisation et l'étendue de l'atteinte, mais également sa réponse à une éventuelle thérapeutique.

Il n'est pas possible, dans cet exposé, de faire une description exhaustive de l'ensemble des pathologies révélées par l'OCT "en face". Seuls les aspects rétiens et choroïdiens normaux ainsi que les principales caractéristiques sémiologiques seront décrits.

L'analyse des tissus rétiens et choroïdiens en OCT "en face" se fera en partant de la membrane limitante interne jusqu'à la couche des gros vaisseaux choroïdiens de Haller.

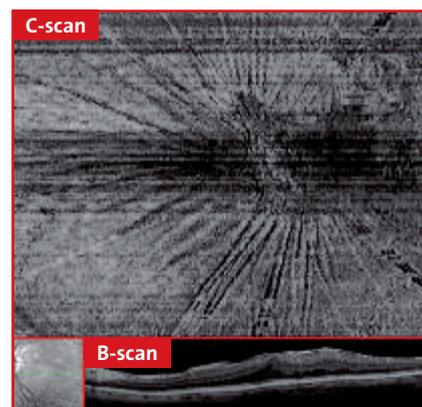


FIG. 3 : Membrane épimaculaire visualisée avec l'OCT "en face".

1. La membrane limitante interne

Elle est difficilement individualisable en l'absence de pathologie. Lorsqu'il existe une membrane épimaculaire, cette couche interne de la rétine peut montrer des plaques hyperréfléchives entourées de plis radiaires (fig. 3) [4].

On peut également observer après pelage de la limitante interne (dans la chirurgie du trou maculaire) des taches sombres et concentriques correspondant à des défauts au niveau de la couche des fibres nerveuses [5].

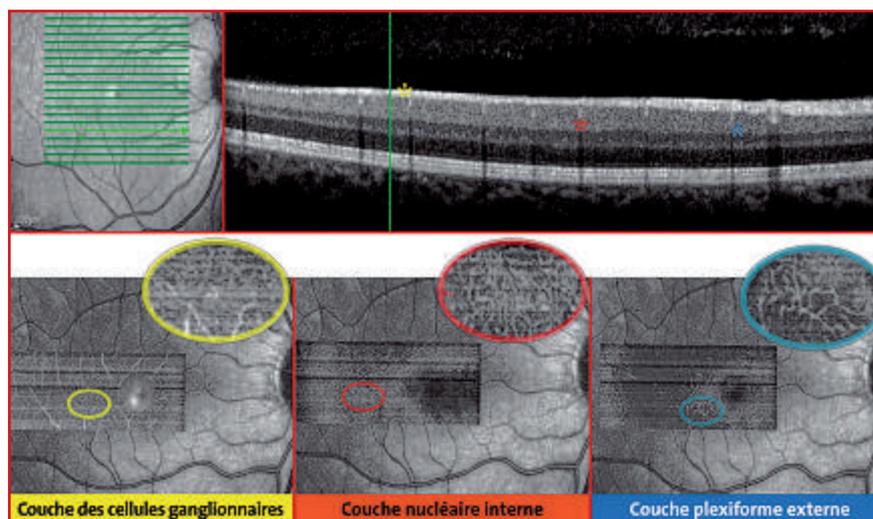


FIG. 4 : Disposition des capillaires rétiens en 3 couches et visualisés en OCT "en face".

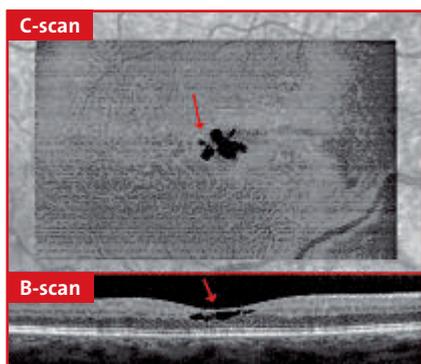


FIG. 5 : Raréfaction et dilatation de la maille capillaire péricapillaire observée dans des télangiectasies maculaires idiopathiques avec l'OCT "en face". Notez la présence de kystes rétiniens dont on peut facilement évaluer l'étendue.

2. Les capillaires réiniens

Ils se répartissent au niveau de 3 couches (fig. 4) :

- superficielle, dans la couche des fibres ganglionnaires ;
- intermédiaire, dans la couche nucléaire interne ;
- profonde, au niveau de la couche plexiforme externe.

Ils sont visualisés en OCT "en face" sous la forme d'un réseau arborisé moyennement réflectif (fig. 4).

Lorsqu'il existe une atteinte des capillaires (exemple : télangiectasies, microanévrismes...), celle-ci peut être détectée même sans l'utilisation de colorant. Dans les télangiectasies juxtafovéolaires idiopathiques, par exemple, on pourra facilement mettre en évidence la raréfaction et la dilatation des capillaires réiniens (fig. 5).

3. La couche plexiforme interne

Elle est difficile à mettre en évidence, et est faiblement hyperréflexive.

4. La couche nucléaire interne

Elle est normalement hyporéflexive. Elle peut être le lieu de formations kystiques (œdème maculaire cystoïde) ou pseudo-kystiques sous forme de logettes plus ou

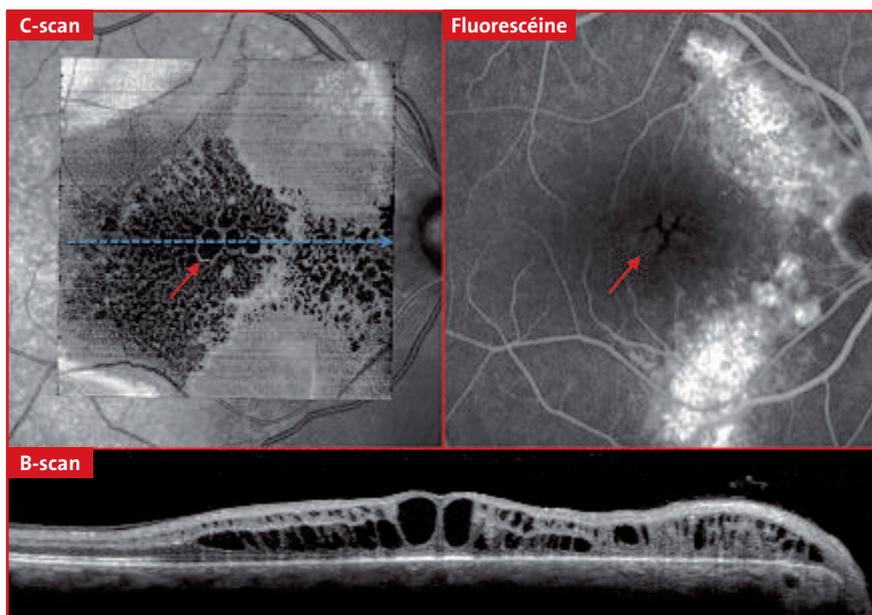


FIG. 6 : Dégénérescence cystoïde observée au cours d'une épithéliopathie rétinienne diffuse en OCT "en face".

moins rondes très hyporéflexives qui peuvent se rencontrer dans de multiples pathologies. L'OCT "en face", en appréciant leur étendue, devient donc un outil de surveillance très efficace (fig. 6).

5. La couche plexiforme externe

Elle correspond aux fibres de Henlé. Elle a une structure en vaguelettes très caractéristique alternant hypo- et hyper-réflexivité (fig. 7).

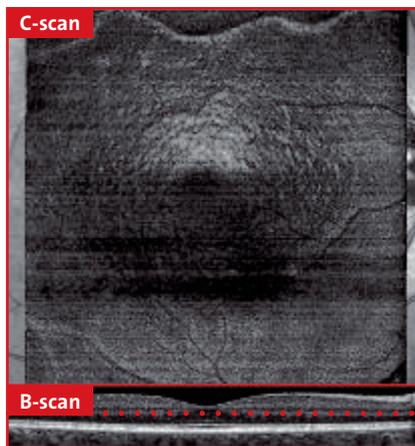


FIG. 7 : Aspect typique d'ondulations des fibres de Henlé au niveau de la couche plexiforme externe vues en OCT "en face".

6. La couche nucléaire externe (CNE)

Il s'agit d'une couche hyporéflexive et homogène. Dans certaines atteintes inflammatoires (exemple : épithéliopathie en plaques), on pourra visualiser la présence de lésions hyper-réflexives au stade aigu (fig. 8) qui disparaissent lors de la guérison. Dans certaines maladies dégénératives de la rétine, des lésions tubulaires (tubulations) [6] sont parfois visibles sur les bords des plages d'atrophie rétinienne ou en regard d'une lésion fibrosée de l'épithélium pigmentaire (fig. 9).

7. L'interface segment interne/segment externe (IS-OS) des photorécepteurs [7]

Cette couche très hyperréflexive est située en arrière de la couche nucléaire externe. Elle est le siège de multiples pathologies, en particulier inflammatoires, comme dans les syndromes des taches blanches. Les images de ces pathologies inflammatoires [8] en OCT "en face" permettent d'évaluer l'importance de l'atteinte et d'en suivre l'évolution, avec ou sans traitement. En général, on observe

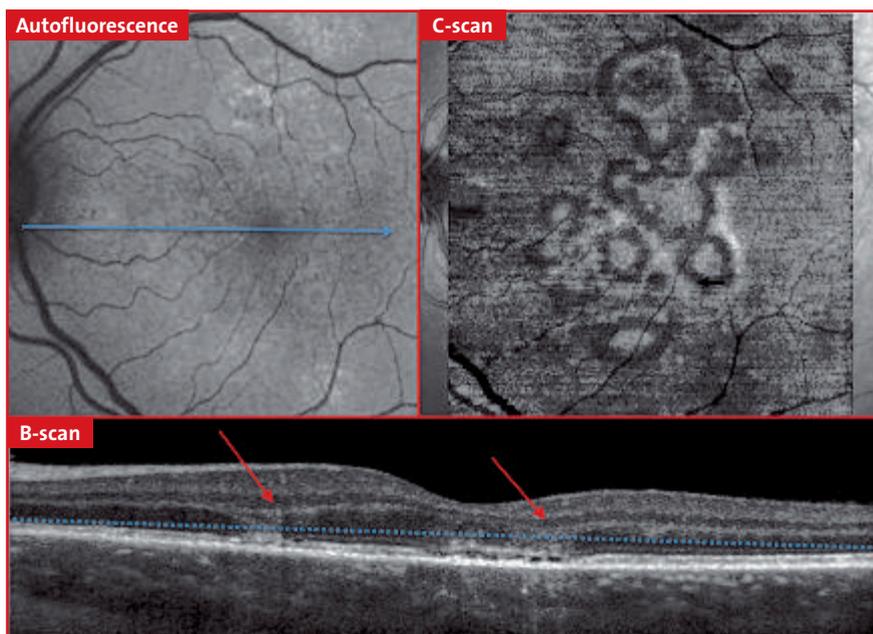


FIG. 8 : Lésions hyperréfléctives de la couche nucléaire externe, observées à la phase aiguë d'une épithélioopathie en plaques avec l'OCT "en face".

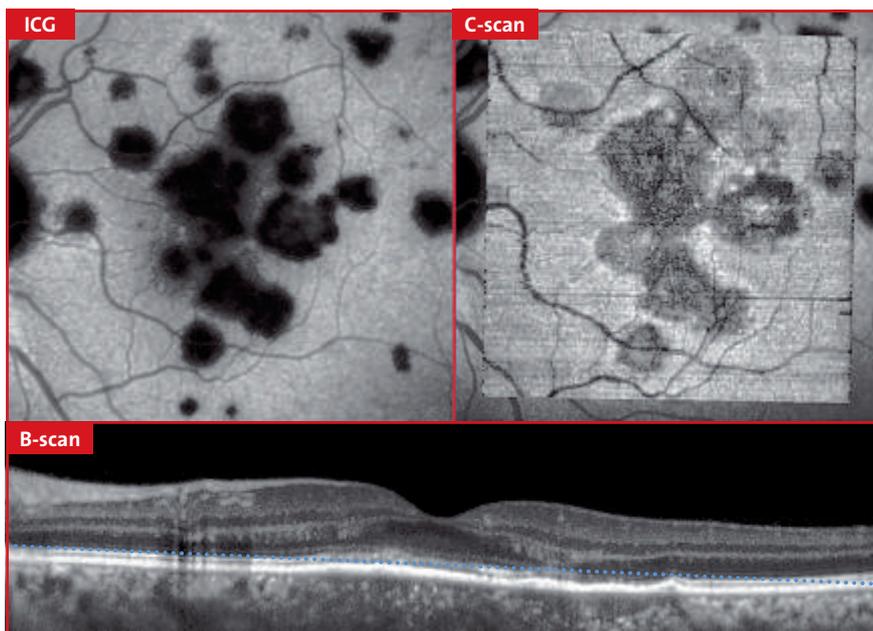


FIG. 10 : Lésions de l'IS-OS observées en OCT "en face" et superposables aux lésions hypofluorescentes de l'angiographie ICG.

des zones fortement hyperréfléctives alternant avec des zones hyporéfléctives superposables aux lésions visualisées en angiographie ICG (fig. 10).

8. L'épithélium pigmentaire rétinien

Cette couche, fortement hyperréfléctive, est localisée en arrière de

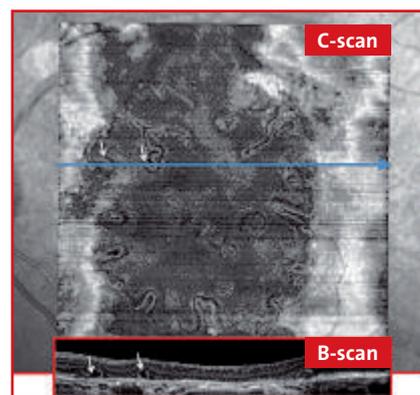


FIG. 9 : Réseau de tubulations rétiniennes externes observé en bordure d'un territoire d'atrophie rétinienne.

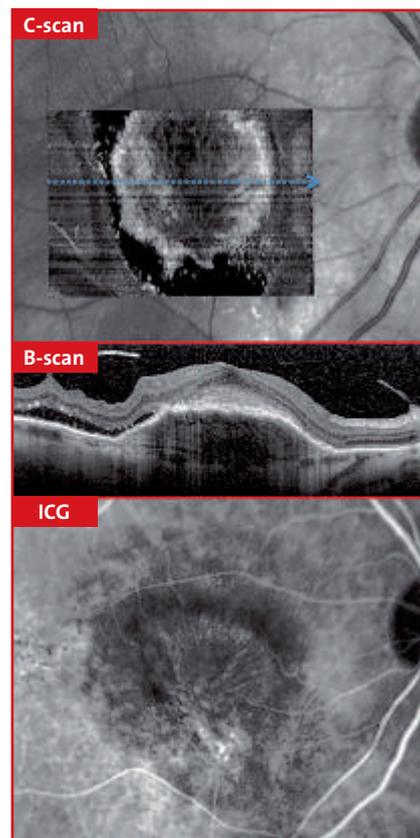


FIG. 11 : Décollement néovasculaire de l'épithélium pigmentaire (EP). Le pédicule néovasculaire est visualisé sous la forme d'un réseau arborisé finement hyperréfléctif.

l'IS-OS. En cas de décollement de l'épithélium pigmentaire, on pourra observer les limites hyperréfléctives plus ou moins régulières [9] du sou-

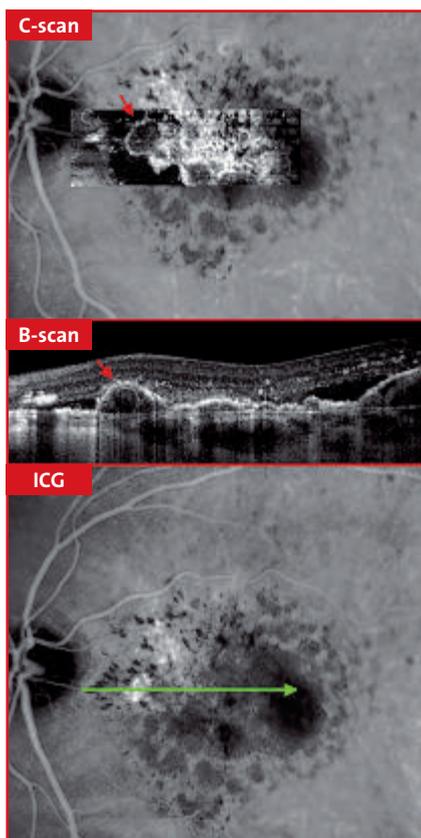


FIG. 12: Ectasie polypoïdale visualisée avec l'OCT "en face".

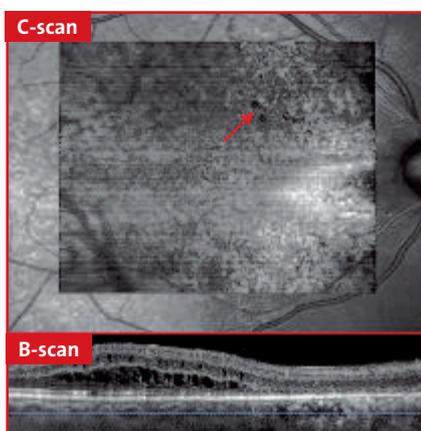


FIG. 13: Cavitations choroïdiennes vues au niveau de la choriocapillaire dans un contexte d'épithéliopathie rétinienne diffuse.

lèvement séreux qui apparaît hyporéfléctif. Lorsqu'il existe une néovascularisation choroïdienne, le pédicule "néovasculaire" peut souvent être

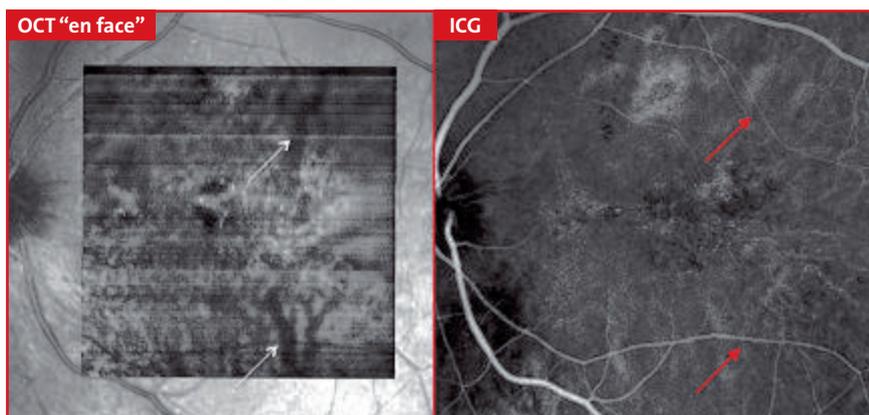


FIG. 14: Dilatation des gros vaisseaux choroïdiens observée grâce à l'OCT "en face" superposable aux constatations d'angiographie ICG.

directement visualisé sans colorant (fig. 11) [10]. Le décollement séreux qui peut accompagner les néovaisseaux choroïdiens est bien mis en évidence en OCT "en face" comme une zone hyporéfléctive [11].

Les ectasies vasculaires observées dans la vasculopathie polypoïdale [12] peuvent aussi être individualisées facilement sous la forme de petites lésions arrondies hyporéfléctives avec une couronne hyperréfléctive en bordure ou au sein d'un décollement de l'épithélium pigmentaire (fig. 12). Leur visualisation en OCT "en face" permettra ainsi de guider le traitement laser éventuel.

9. La choriocapillaire

Elle est visualisée en OCT "en face" comme une structure finement granulaire avec de fins vaisseaux apparaissant plutôt hyporéfléctifs. Dans certaines pathologies, des lacunes hyporéfléctives (cavitations) peuvent être mises en évidence (fig. 13).

10. La couche des moyens vaisseaux de Sattler

Elle est constituée de vaisseaux de plus grand calibre que ceux de la choriocapillaire, toujours hyporéfléctifs.

11. La couche des gros vaisseaux de Haller

Elle est composée de gros vaisseaux choroïdiens visualisés aussi de manière hyporéfléctive. Dans la chorioretinopathie séreuse centrale chronique, on peut observer grâce à l'OCT "en face" des vaisseaux choroïdiens hyporéfléctifs dilatés, superposables aux constatations de l'angiographie ICG (fig. 14).

Conclusion

L'OCT "en face" est une nouvelle technique d'exploration non invasive de la rétine et de la choroïde en pleine expansion. Elle apporte un complément d'information dans les pathologies rétinienne ou choroïdiennes. Elle permet aussi d'évaluer l'étendue de l'atteinte et la réponse thérapeutique éventuelle. Cette technique s'est développée grâce aux progrès technologiques constants liés au talent et à l'inventivité des ingénieurs informaticiens. La confrontation avec les données de l'imagerie classique reste nécessaire pour améliorer notre compréhension des anomalies observées. Des études sont nécessaires pour compléter cette nouvelle sémiologie clinique révélée par cette pratique.

POINTS FORTS

- ➔ Technique OCT C-scan, non invasive, toujours utilisée avec l'OCT B-scan.
- ➔ Permet de voir la rétine et la choroïde "couche par couche".
- ➔ Complète les autres imageries.
- ➔ Nouveaux logiciels plus "conviviaux" pour l'analyse des images : aplatissement des couches, visualisation tridimensionnelle.
- ➔ Nouvelle séméiologie clinique à développer.
- ➔ Possibilité de visualisation des vaisseaux et des capillaires sans utilisation de colorant.
- ➔ Surveillance d'une pathologie rétinienne ou choroïdienne accrue par l'appréciation de l'étendue de l'atteinte tissulaire.

Bibliographie

1. PODOLEANU AG, DOBRE GM, WEBB DJ *et al.* Simultaneous en face imaging of two layers in the human retina by low-coherence reflectometry. *Optic Letters*, 1997, 22 : 1 039-1 044.
2. PODOLEANU AG, DOBRE GM, SEEGER M *et al.* Low coherence interferometry for en-face imaging of the retina. *Lasers and Light*, 1998, 8 : 187-192.
3. ROSEN RB, HATHAWAY M, ROGERS J *et al.* Multidimensional en-face OCT imaging of the retina. *Opt Express*, 2009 ; 17 : 4 112-4 133.
4. RISPOLI M, LE ROUIC JF, LESNONI G *et al.* Retinal surface en face optical coherence tomography: A New Imaging Approach in Epiretinal Membrane Surgery. *Retina*, 2012. [Epub ahead of print].
5. ALKABES M, SALINAS C, VITALE L *et al.* En face optical coherence tomography of inner retinal defects after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular hole. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011 ; 52 : 8 349-8 355. Print 2011.
6. WOLFF B, MATET A, VASSEUR V *et al.* En Face OCT Imaging for the Diagnosis of Outer Retinal Tubulations in Age-Related Macular Degeneration. *J Ophthalmol*, 2012 ; 2012 : 542417.
7. WANKE J, ZELKHA R, LIM JI *et al.* Feasibility of a method for en face imaging of photoreceptor cell integrity. *Am J Ophthalmol*, 2011 ; 152 : 807-814.e1. Epub 2011 Jul 20.
8. VAN VELTHOVEN ME, ONGKOSUWITO JV, VERBRAAK FD *et al.* Combined en-face optical coherence tomography and confocal ophthalmoscopy findings in active multifocal and serpiginous chorioretinitis. *Am J Ophthalmol*, 2006, 141 : 972-975.
9. LUMBROSO B, SAVASTANO MC, RISPOLI M *et al.* Morphologic differences, according to etiology, in pigment epithelial detachments by means of en face optical coherence tomography. *Retina*, 2011 ; 31 : 553-558.
10. COSCAS F, COSCAS G, QUERQUES G *et al.* En face enhanced depth imaging optical coherence tomography of fibrovascular pigment epithelium detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012 ; 53 : 4 147-4 151.
11. SIQUEIRA RC, NOGUEIRA MC. Identifying early recurrence of choroidal neovascularization during treatment with ranibizumab using C-scan. *Eur J Ophthalmol*, 2010 ; 20 : 559-564.
12. SAITO M, IIDA T, NAGAYAMA D. Cross-sectional and en face optical coherence tomographic features of polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 2008 ; 28 : 459-464.

Pour en savoir plus

LUMBROSO B, HUANG D, ROMANO A *et al.* Clinical En Face OCT Atlas. Jaypee-Highlights Medical Publishers, INC. 2013.



→ B. WOLFF

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

Imagerie par ICG dans les uvéites postérieures

RÉSUMÉ : La choroïde est impliquée dans la majorité des uvéites postérieures. L'atteinte inflammatoire choroïdienne est le plus souvent inaccessible à l'imagerie classique comme l'angiographie à la fluorescéine. L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) est alors particulièrement contributive pour l'évaluation de l'activité inflammatoire choroïdienne initiale et pour le suivi évolutif. De nouveaux types de tomographie en cohérence optique permettent une analyse de la choroïde par la mesure de son épaisseur, mais ces techniques ne permettent pas d'identifier les foyers inflammatoires stromaux choroïdiens ni d'analyser les altérations de la choriocapillaire. Ces informations étant obtenues par l'angiographie ICG, il ne fait aucun doute qu'elle reste l'une des principales modalités d'imagerie pour l'exploration des uvéites postérieures.

→ V. CAILLAUX, B. BODAGHI
Service d'Ophthalmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Le vert d'indocyanine (ICG) est un colorant initialement utilisé en cardiologie dans les années cinquante pour l'étude de vitesse et de débit circulatoire. Son utilisation pour l'angiographie oculaire ne s'est véritablement développée qu'à partir des années quatre-vingts. Contrairement à la fluorescéine, les molécules d'ICG se lient presque entièrement aux protéines plasmatiques (98 %), et ne diffusent donc pas au travers des parois vasculaires normales, rétinienne et choroïdienne. De plus, la lumière d'excitation dans le proche infrarouge peut traverser facilement les pigments maculaires normaux, mélanine et xanthophylle. Ces propriétés suppriment ainsi le blocage de la fluorescence choroïdienne par l'épithélium pigmentaire de la rétine. La fluorescence de l'ICG est également plus facilement détectée à travers une hémorragie. De cette façon, la nature de la circulation choroïdienne et ses anomalies sont mieux visualisées

en angiographie ICG qu'en angiographie à la fluorescéine [1].

L'avènement de l'ophtalmoscope laser à balayage (*Scanning Laser Ophthalmoscope*, SLO) dans les années quatre-vingt-dix a permis d'obtenir des images d'angiographie ICG à grande vitesse, avec une excellente résolution et un très bon contraste [2]. L'utilisation du SLO permet d'obtenir des images des vaisseaux choroïdiens dès les temps les plus précoces. Elle permet en outre une étude précise et documentée de la dynamique circulatoire.

Depuis l'avènement de l'angiographie ICG, de nouvelles modalités d'imagerie non invasive se sont développées pour l'exploration de la rétine en pratique clinique quotidienne : la tomographie en cohérence optique (OCT) dans le domaine spectral offre une exploration précise de l'interface vitréorétinienne et de la structure de la rétine maculaire ; les clichés en autofluorescence permettent une analyse plus spécifique de l'épithélium pigmentaire de la rétine. Plus récemment sont apparues de nouvelles modalités d'exploration de la choroïde.

L'OCT en mode EDI (*Enhanced Depth Imaging*) permet d'obtenir des images détaillées de la choroïde, mettant en évidence des altérations aussi bien atrophiques qu'infiltratives dans des processus pathologiques très variés [3]. Le couplage avec l'OCT "en face" pourrait alors permettre une étude de la choroïde en trois dimensions.

L'apparition de ces nouvelles techniques d'imagerie de la choroïde, non invasives et en haute définition, pose ainsi la question de la place restante de l'angiographie ICG dans la pathologie rétinocoroïdienne. En pratique clinique, elle reste recommandée dans certaines pathologies sélectionnées, faisant intervenir de façon prépondérante la circulation choroïdienne : certaines formes de néovascularisation dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (anastomoses chorioretiniennes, polypes), d'autres maculopathies néovasculaires (stries angioïdes, dystrophie pseudo-vitelliforme, myopie forte), la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) chronique, l'hémangiome choroïdien, les hémorragies prérétinienne de cause inconnue telles que les hémorragies secondaires

aux macroanévrismes artériels rétiens, et certaines formes d'uvéites postérieures [4]. Dans ces indications, l'angiographie ICG présente un intérêt diagnostique et/ou permet de guider la thérapeutique. Elle présente aussi l'intérêt d'analyser la choroïde en périphérie, qui n'est pas accessible avec l'OCT.

L'angiographie ICG est particulièrement contributive dans les uvéites postérieures, où l'inflammation concerne la choroïde dans la majorité des cas [5]. Elle permet d'évaluer l'activité inflammatoire choroïdienne et pourrait permettre également de comparer des lésions inflammatoires actives et quiescentes, dans le but de mieux comprendre la physiopathologie de ces affections, de permettre un suivi évolutif et d'évaluer la réponse aux traitements.

Applications cliniques de l'angiographie ICG dans les uvéites postérieures

1. Pathologies inflammatoires de la choriocapillaire

Dans ces pathologies, l'angiographie ICG met en évidence des plages hypofluorescentes, souvent confluentes et irrégulières, parfois géographiques, en rapport avec une hypo- ou une non-perfusion choriocapillaire. L'étendue, la durée et la réversibilité des troubles de perfusion permettent de distinguer les affections bénignes guérissant sans séquelle (tel que le MEWDS), des affections plus sévères évoluant vers l'atrophie chorioretinienne (tel que la choroïdite serpiginieuse) [6].

>>> Dans le **syndrome des taches blanches multiples et évanescentes** (*Multiple Evanescent White Dot Syndrome*, MEWDS), les signes cliniques sont souvent discrets et les taches blanches ont une traduction minimale (hyperfluorescence) ou absente en angiographie à la fluorescéine. L'angiographie ICG devient alors un examen essentiel pour le diagnostic, où les taches devien-

nent un élément prédominant du tableau clinique. Peu visibles au début de la séquence angiographique, elles apparaissent mieux aux temps moyens, sous la forme de petites lésions arrondies, multiples, hypofluorescentes. Leur contraste augmente progressivement aux temps tardifs. Elles persistent à la phase d'inversion, vers 15 et 30 minutes [7]. Les taches sont plus nombreuses en angiographie ICG qu'à l'examen clinique du fond d'œil et qu'en angiographie à la fluorescéine, et leurs dimensions sont variables. Elles sont disséminées à tout le pôle postérieur et vers la périphérie rétinienne. Elles s'accumulent et confluent autour du nerf optique, où elles prennent une couleur gris clair (**fig. 1**). L'affection est de très bon pronostic. Tous ces signes angiographiques ICG disparaissent spontanément, sans traitement.

>>> Le **syndrome d'élargissement idiopathique de la tache aveugle** comporte de nombreuses similitudes sémiologiques avec le MEWDS. L'aspect angiographique en ICG est d'une grande valeur diagnostique car l'examen du fond d'œil est normal. L'angiographie ICG a permis de résoudre l'énigme de l'élargissement de la tache aveugle dans ces affections : l'anneau d'hypofluorescence en ICG entourant la papille optique est corrélé aux altérations du champ visuel. Ces anomalies péripapillaires angiographiques disparaissent en même temps que le champ visuel s'améliore. Mais elles peu-

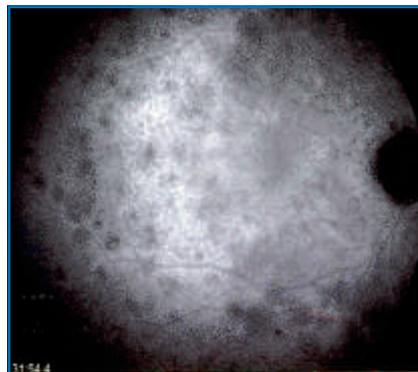


FIG. 1: Taches hypofluorescentes au cours d'un MEWDS à la phase aiguë.

vent persister lorsque l'inflammation a induit des lésions définitives de la choroïde, de l'épithélium pigmentaire de la rétine et des photorécepteurs [8].

>>> Dans l'**épithéliopathie en plaques** (EEP), l'angiographie ICG n'apporte pas d'élément clé au diagnostic, l'examen biomicroscopique du fond d'œil et l'angiographie à la fluorescéine étant suffisamment contributifs [4]. Cependant, les larges plaques confluentes, caractéristiques de l'EEP, apparaissent plus nombreuses en angiographie ICG qu'en angiographie à la fluorescéine. En angiographie ICG, les plaques sont hypofluorescentes dès les temps précoces, en rapport avec une non-perfusion choriocapillaire marquée. Elles restent bien circonscrites aux temps tardifs, contrastant avec le fond choroïdien de voisinage assez hyperfluorescent évoquant une réaction inflammatoire de voisinage (**fig. 2**). Aux temps précoces, de gros vaisseaux choroïdiens peuvent être visibles au sein des taches hypofluorescentes [9]. L'évolution est habituellement spontanément favorable avec disparition de la plupart des plaques hypofluorescentes,

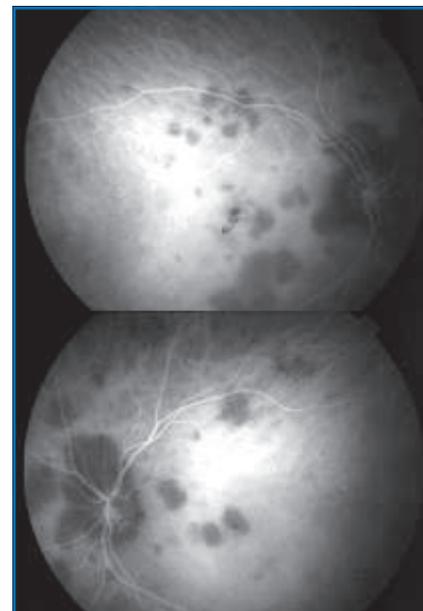


FIG. 2: Aspect angiographique ICG au cours d'une épithéliopathie en plaques.

témoin d'une reperfusion. L'angiographie ICG peut néanmoins être un bon outil de suivi de l'EEP, la persistance d'une hypofluorescence (non-perfusion) pouvant conduire à l'introduction d'un traitement anti-inflammatoire.

>>> De la même façon, dans la **choroïdite multifocale (CMF)**, l'angiographie ICG révèle des lésions plus nombreuses qu'à l'examen clinique et qu'en angiographie à la fluorescéine. Elle représente un examen clé dans le suivi de la maladie, car elle constitue le seul moyen de détecter précocement une récurrence inflammatoire, avant le développement de cicatrices atrophiques chorioretiniennes. Les foyers actifs, récents, de choroïdite sont hypofluorescents dès le début de la séquence. Leur contraste avec le fond choroïdien s'accroît aux temps moyens et tardifs. Des foyers cicatriciels, issus de poussées antérieures, peuvent être associés. Ils apparaissent hypofluorescents, peu accentués et moins visibles. Certains se colorent faiblement et tardivement. Devant l'évolution naturelle péjorative vers l'atrophie chorioretinienne, la reconnaissance précoce des récurrences de CMF grâce à l'angiographie ICG est essentielle, permettant de ne pas retarder l'instauration ou la réintroduction d'un traitement anti-inflammatoire.

>>> Dans la **choroïdite serpiginieuse**, l'angiographie ICG permet une meilleure évaluation de l'extension des lésions, en mettant en évidence des zones hypofluorescentes non détectées en angiographie à la fluorescéine. Elle met également en évidence des zones de progression actives, hyperfluorescentes, localisées en bordure de plages d'atrophie chorioretinienne. Ces zones de progression se traduisent en OCT par un œdème rétinien en bordure des cicatrices atrophiques [6]. Ce type d'atteinte est réversible si un traitement adapté est mis en place. En l'absence de traitement, les phénomènes de cicatrisation laissent place à une vaste plage d'atrophie hypofluorescente, traversée par quelques vaisseaux choroïdiens encore perfusés.

La détection de signes inflammatoires choroïdiens en angiographie ICG, alors même qu'aucun signe n'est visible cliniquement ou en angiographie à la fluorescéine pourraient ainsi aider à la mise en place de schémas thérapeutiques plus précocement [10].

2. Choroïdites stromales

Ces pathologies inflammatoires choroïdiennes sont caractérisées par la présence de foyers inflammatoires, souvent granulomateux, au sein du stroma choroïdien, se traduisant en angiographie ICG par des taches sombres, hypofluorescentes. Ces foyers sont habituellement associés à une inflammation des gros vaisseaux choroïdiens, qui apparaissent hyperfluorescents, à bords flous, et responsables d'une hyperfluorescence tardive du fond choroïdien par diffusion [6].

>>> Les lésions chorioretiniennes associées à la **rétinochoroïdopathie de type birdshot** sont parfois difficiles à visualiser cliniquement ou à mettre en évidence en angiographie à la fluorescéine. Ces lésions peuvent être plus faciles à mettre en évidence en angiographie ICG, où elles apparaissent sous la forme de taches hypofluorescentes, ovales, homogènes, plus nombreuses et mieux délimitées. L'hypofluorescence des taches est visible dès les phases précoces, où elles se détachent entre les gros troncs vasculaires. A la phase tardive, les taches persistent avec des limites plus floues. Elles prennent une disposition radiaire vers la périphérie, avec parfois une accumulation péripapillaire, témoin d'une inflammation plus sévère. Aux taches hypofluorescentes s'associent une hyperfluorescence diffuse tardive du fond choroïdien et un aspect flou et mal délimité des vaisseaux choroïdiens. Au cours de l'évolution de la maladie, ces taches hypofluorescentes peuvent parfois s'estomper sous corticothérapie. La diminution de la visibilité des taches dans le temps serait un élément de bon pronostic. Toutefois, l'hypofluorescence des taches en angiographie ICG peut persister pen-

dant des années. Elle serait secondaire à des lésions inactives et atrophiques (hyperfluorescentes par effet fenêtre en angiographie à la fluorescéine) ou à des granulomes choroïdiens persistants (silencieux en angiographie à la fluorescéine). Les formes où persistent des taches hypofluorescentes en angiographie ICG après traitement présenteraient un pronostic visuel plus défavorable. L'angiographie à la fluorescéine reste plus sensible pour détecter un œdème papillaire, une vascularite rétinienne et un œdème maculaire, causes principales de morbidité dans la rétinochoroïdopathie de type birdshot et qui sont des indications à un traitement [11, 12].

>>> Dans le **syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)**, l'angiographie à la fluorescéine et l'OCT en EDI sont préférables pour le diagnostic et le suivi. Toutefois, l'aspect en angiographie ICG est très caractéristique et monomorphe chez tous les patients, permettant de confirmer le diagnostic et de mettre en œuvre la thérapeutique dans les meilleurs délais. A la phase aiguë, des plages d'hypofluorescence ICG très étendues apparaissent aux temps précoces, liées à un retard de perfusion choriocapillaire. On observe une hyperfluorescence précoce des vaisseaux choroïdiens inflammatoires, dont les parois deviennent floues et mal délimitées aux temps intermédiaires par diffusion. Au temps tardifs, on note une hyperfluorescence diffuse, inhomogène du fond choroïdien. A ces anomalies circulatoires choroïdiennes s'associe l'apparition de multiples taches sombres, hypofluorescentes (**fig. 3**), disséminées à l'ensemble

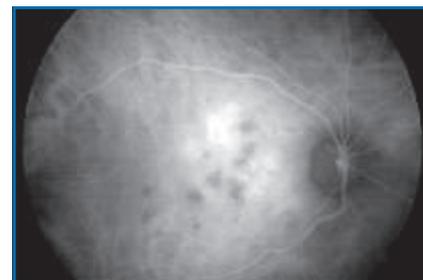


FIG. 3 : Hypofluorescence choroidienne maculaire lors d'un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

du fond d'œil. On observe également des points hyperfluorescents correspondant aux points de diffusion visibles en angiographie à la fluorescéine et une hyperfluorescence papillaire tardive. Par contre, les décollements séreux rétiens (DSR) multiples, caractéristiques du VKH, sont difficiles à distinguer en angiographie ICG, et ne se colorent que très faiblement et tardivement. La bilatéralité de l'inflammation est indispensable pour poser le diagnostic de VKH, mais le DSR est parfois unilatéral. La mise en évidence des taches hypofluorescentes est suffisante pour signer la bilatéralité de l'uvéite. L'angiographie ICG présente un intérêt particulier dans la surveillance de la maladie traitée pour détecter une récurrence, surtout lors de la décroissance du traitement anti-inflammatoire : réapparition de taches sombres hypofluorescentes, vaisseaux choroïdiens hyperfluorescents à bords flous. Elle présente aussi un intérêt dans les récurrences antérieures, en mettant en évidence des signes inflammatoires postérieurs associés infra-cliniques [6]. A la phase cicatricielle de l'affection, la dépigmentation globale de la choroïde et les cicatrices dépigmentées en moyenne périphérie se traduisent en angiographie ICG par des zones fortement hypofluorescentes, traversées par quelques gros troncs choroïdiens grêles et irréguliers [13].

>>> Dans les chorioretinites associées aux **maladies systémiques inflammatoires** telles que la sarcoïdose ou à des **maladies infectieuses** (syphilis, tuberculose), les foyers choroïdiens sont également hypofluorescents dès les temps précoces de l'angiographie ICG, et le restent au temps tardifs (**fig. 4**). Mais ils présentent une distribution moins régulière et leur taille est hétérogène. On observe également une hyperfluorescence du fond choroïdien aux temps tardifs et des vaisseaux choroïdiens à bords flous et mal limités. Dans la forme particulière de chorioretinite plaçoïde postérieure de Gass, d'origine syphilitique, l'angiographie ICG apporte des éléments supplémentaires par rapport à l'angiographie à



Fig. 4 : Taches hypofluorescentes diffuses et non systématisées révélant des granulomes sarcoïdiques.

la fluorescéine. Alors que l'angiographie à la fluorescéine met en évidence une large plaque maculaire hyperfluorescente, l'angiographie ICG retrouve une plaque maculaire similaire, hypofluorescente, à laquelle s'ajoutent des petites taches hypofluorescentes confluentes, s'étendant vers la périphérie de façon radiaire. Des lésions semblables peuvent être également visibles sur l'œil adelphe alors qu'il est asymptomatique et cliniquement normal.

3. Les anomalies rétinienne et les macroanévrismes

Associées au **syndrome de vascularite rétinienne, anévrismes et neurorétinite idiopathique (IRVAN)**, ces anomalies sont plus facilement imagées en angiographie ICG. Cependant, les phénomènes de diffusion, l'ischémie et la néovascularisation rétinienne sont toujours mieux appréciés en angiographie à la fluorescéine [14].

4. Néovascularisation choroïdienne

Pour toute pathologie choroïdienne inflammatoire qui peut se compliquer de **néovascularisation choroïdienne**, l'angiographie ICG s'avère très utile, en complément de l'angiographie à la fluorescéine et de l'OCT, pour identifier et déterminer l'étendue d'une plage de néovaisseaux choroïdiens actifs. L'angiographie en ICG met en évidence l'hyperfluorescence liée à la complica-

tion néovasculaire et permet de localiser les néovaisseaux avec précision, au sein des taches inflammatoires ou des plages atrophiques hypofluorescentes. Ils peuvent être plus difficiles à distinguer en angiographie à la fluorescéine au sein de l'hyperfluorescence des lésions inflammatoires ou cicatricielles [15].

Conclusion

A l'heure actuelle, nous assistons à l'émergence de nouvelles techniques d'imagerie rétinienne et choroïdienne, dans le but d'obtenir des images de meilleure qualité tout en restant le moins invasif possible. Les indications de l'angiographie ICG semblent alors se réduire. Elles restent toutefois très pertinentes dans les pathologies inflammatoires du fond d'œil et ne doivent pas être négligées.

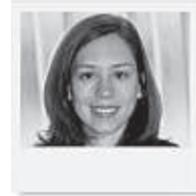
Dans la plupart des cas d'uvéites postérieures, la participation de la choroïde ne peut être exclue et le meilleur moyen de mettre en évidence des lésions inflammatoires choroïdiennes est de réaliser une angiographie ICG. Les seules exceptions sont l'uvéite de la maladie de Behçet, l'uvéite intermédiaire idiopathique (*pars planite*) et le syndrome de Susac.

L'angiographie ICG permet souvent de démasquer une atteinte non soupçonnée au fond d'œil, en angiographie à la fluorescéine et en OCT. Elle permet d'évaluer avec précision le degré et l'extension de l'atteinte choroïdienne à la phase aiguë. Dans le suivi, elle peut être utile pour évaluer l'efficacité des interventions thérapeutiques et pour mettre en évidence précocement des signes de récurrence inflammatoire, à un stade infraclinique. En outre, elle contribue à mieux comprendre la physiopathologie des affections.

Bibliographie

1. FLOWER RW, HOCHHEIMER BF. Indocyanine green dye fluorescence and infrared absorption choroïdal angiography performed simul-

- taneously with fluorescein angiography. *Johns Hopkins Med J*, 1976; 138: 33-42.
2. SCHEIDER A, KABOTH A, NEUHAUSER L. Detection of subretinal neovascular membranes with indocyanine green and an infrared scanning laser ophthalmoscope. *Am J Ophthalmol*, 1992; 113: 45-51.
 3. SPAIDE RF, KOIZUMI H, POZZONI MC *et al*. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 2008; 146: 496-500.
 4. YANNUZZI LA. Indocyanine green angiography: a perspective on use in the clinical setting. *Am J Ophthalmol*, 2011; 151: 745-751.e1.
 5. THURAU S, WILDNER G. Choroiditis. *Ophthalmologie*, 2010; 107: 79-93.
 6. HERBERT CP, MANTOVANI A, PAPADIA M. Use of indocyanine green angiography in uveitis. *Int Ophthalmol Clin*, 2012; 52: 13-31.
 7. YEN MT, ROSENFELD PJ. Persistent indocyanine green angiographic findings in multiple evanescent white dot syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers*, 2001; 32: 156-158.
 8. PECE A, SADUN F, TRABUCCHI G *et al*. Indocyanine green angiography in enlarged blind spot syndrome. *Am J Ophthalmol*, 1998; 126: 604-607.
 9. PARK D, SCHATZ H, McDONALD HR *et al*. Indocyanine green angiography of acute multifocal posterior placoid pigment epitheliopathy. *Ophthalmology*, 1995; 102: 1877-1883.
 10. GIOVANNINI A, MARIOTTI C, RIPA E *et al*. Indocyanine green angiographic findings in serpiginous choroidopathy. *Br J Ophthalmol*, 1996; 80: 536-540.
 11. HOWE LJ, STANFORD MR, GRAHAM EM *et al*. Choroidal abnormalities in birdshot chorioretinopathy: an indocyanine green angiography study. *Eye (Lond)*, 1997; 11: 554-559.
 12. FARDEAU C, HERBERT CP, KULLMANN N *et al*. Indocyanine green angiography in birdshot chorioretinopathy. *Ophthalmology*, 1999; 106: 1928-1934.
 13. OSHIMA Y, HARINO S, HARA Y *et al*. Indocyanine green angiographic findings in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol*, 1996; 122: 58-66.
 14. SAMUEL MA, EQUI RA, CHANG TS *et al*. Idiopathic retinitis, vasculitis, aneurysms, and neuroretinitis (IRVAN): new observations and a proposed staging system. *Ophthalmology*, 2007; 114: 1526-1529.e1.
 15. SLAKTER JS, GIOVANNINI A, YANNUZZI LA *et al*. Indocyanine green angiography of multifocal choroiditis. *Ophthalmology*, 1997; 104: 1813-1819.



→ **V. CAILLAUX,
B. BODAGHI**

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

DMLA atrophique en pratique et pour tous

RÉSUMÉ : La dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique est une des deux complications évolutives de la maculopathie liée à l'âge. L'atteinte touche l'épithélium pigmentaire mais également la rétine neurosensorielle et la choriocapillaire correspondante. L'évolution se fait initialement en périfovéolaire avec respect du centre fovéolaire jusqu'aux stades tardifs, avec une relative épargne de l'acuité visuelle. L'autofluorescence permet de quantifier de manière précise les plages d'atrophie pour le diagnostic et pour le suivi. L'OCT offre une image en coupe de la rétine maculaire confirmant le diagnostic et permettant de mettre en évidence une éventuelle complication néovasculaire secondaire.

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

Que doit-on savoir, comme prérequis, sur la DMLA atrophique ?

La forme atrophique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est l'une des deux complications évolutives de la maculopathie liée à l'âge (MLA). Dans les études épidémiologiques effectuées en Europe dans la population générale, la DMLA atrophique atteint 1 % de la population au-delà de l'âge de 60 ans. Jusque récemment, les formes atrophiques n'étaient l'objet que d'études limitées, en raison d'absence thérapeutique efficace. Elles suscitent un regain d'intérêt grâce à des techniques d'imagerie, comme l'autofluorescence ou les OCT *Spectral Domain*, permettant un suivi précis et des résultats de l'étude AREDS montrant la possibilité de prévenir l'extension des plages atrophiques dans certains cas.

Au cours de la DMLA atrophique, une dégénérescence progressive, par apoptose, des cellules de l'épithélium pigmentaire entraîne des altérations secondaires de la choriocapillaire, puis des photorécepteurs, aboutissant à une perte visuelle sévère. Il s'agit d'une affection complexe et multifactorielle présentant des facteurs de risque génétiques, systémiques et oculaires.

Le développement de l'atrophie dans la DMLA s'associe à des modifications maculaires au niveau de l'épithélium pigmentaire et de la membrane de Bruch, telles que des altérations pigmentaires et les drusen. Le développement de l'atrophie peut provenir de la régression des drusen séreux volumineux ou confluents ou dans certains cas après aplatissement d'un décollement de l'épithélium pigmentaire ou après régression de néovaisseaux sous-épithéliaux occultes.

L'atrophie géographique peut se manifester par une plage atrophique unique ou par des plages d'atrophie multifocales et multiples. L'évolution initiale est généralement périfovéolaire. L'atrophie s'étend pour devenir confluyente avec parfois des aspects dits "en fer à cheval".

(fig. 1). Le centre de la fovéa est habituellement respecté jusqu'aux stades les plus tardifs. Il existe une forte symétrie avec l'œil adelphe, tant pour l'étendue mais également pour la distribution des plages d'atrophie.



FIG. 1 : Rétinophoto couleur montrant une DMLA atrophique. Noter les plages d'atrophie périfovéolaires avec épargne centrale dite en "fer à cheval".

Quels sont les signes fonctionnels ?

Malgré leur prévalence élevée, les formes atrophiques ont un retentissement faible en termes de baisse d'acuité visuelle sévère. Cela peut être expliqué par le relatif respect du centre fovéolaire jusqu'aux stades les plus évolués. Néanmoins, la gêne visuelle ressentie

par le patient peut s'expliquer de plusieurs manières : baisse de la sensibilité au contraste, gêne dans la vitesse de lecture, limitation dans le champ visuel... Du fait de l'absence d'EP, de rétine neuro-sensorielle et de photorécepteurs, ces zones d'atrophie entraînent un scotome absolu, associé à une diminution de la vision en faible éclaircissement et de la sensibilité aux contrastes.

Quels sont les examens les plus utiles ?

1. Autofluorescence

Grâce à l'ophtalmoscope laser à balayage (SLO), l'imagerie en autofluorescence permet l'identification précise et la quantification des aires d'atrophie. Du fait de l'absence de lipofuscine au niveau de l'EP, l'intensité de l'autofluorescence au niveau des aires d'atrophie diminue nettement, permettant de délimiter de manière précise les limites de l'atrophie. On observe fréquemment des zones hyperautofluorescentes de voisinage, pouvant correspondre à l'accumulation d'une lipofuscine anormale contenant un dérivé fortement autofluorescent (le A2E) (fig. 2). La présence et la localisation de ces zones hyperautofluores-

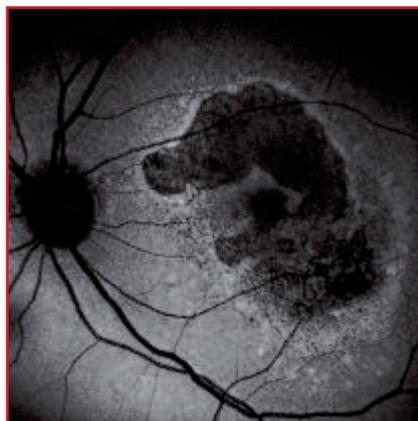


FIG. 2 : Cliché en autofluorescence en SLO. Noter l'hypo-autofluorescence centrale correspondant à la zone d'atrophie et les bordures hyperautofluorescentes.



FIG. 3 : Cliché d'autofluorescence en SLO à large champ. Noter l'importance de l'atrophie centrale associée à l'atrophie péripapillaire.

centes pourraient être un marqueur pronostique de l'apparition ultérieure de l'atrophie. Une atrophie péripapillaire est souvent observée dans les yeux présentant une atrophie géographique évoluée par une hypo-autofluorescence péripapillaire (fig. 3).

2. OCT

Les examens en OCT constituent, dans les formes atrophiques aussi, une méthode d'imagerie non invasive pour le diagnostic, le suivi évolutif et le dépistage de complications. L'atrophie se manifeste principalement par une très forte hyperréflexivité dans l'aire de ces plages et s'étend loin derrière la rétine selon le degré d'atrophie de l'EP (*back shadowing*) (fig. 4).

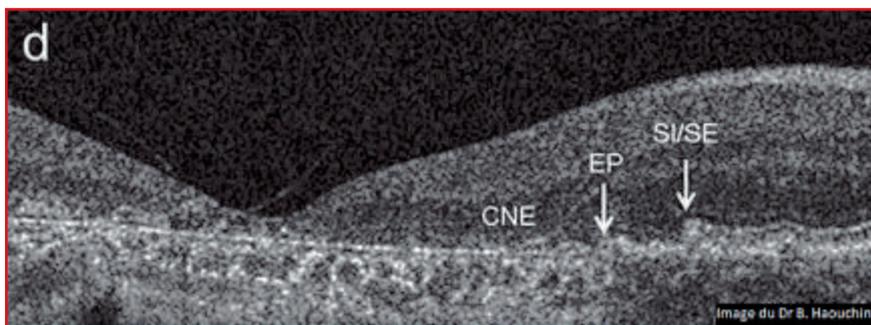


FIG. 5 : Coupe d'OCT Spectral Domain montrant une atrophie centrale évoluée. Noter, de la périphérie vers le centre, l'interruption de la ligne de jonction SI/SE des photorécepteurs (SI/SE), puis de l'épithélium pigmentaire (EP), puis l'amincissement de la couche nucléaire externe (CNE).

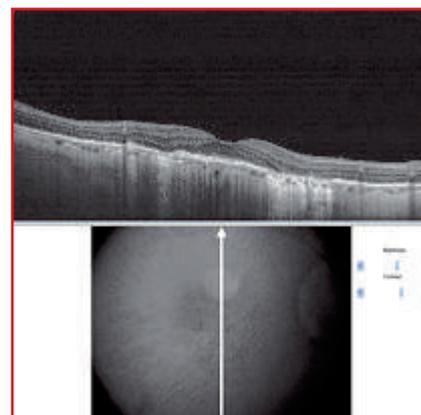


FIG. 4 : Coupe d'OCT Spectral Domain (RTVue, Optovue) sur DMLA atrophique. Noter l'importante hyperréflexivité postérieure dans la zone d'atrophie (*back shadowing*).

On observe également un amincissement de la rétine neuro-sensorielle en regard des zones atrophiques. Finalement, l'absence de signes exsudatifs confirme la forme atrophique pure de la DMLA. L'apparition des OCT en *Spectral Domain* retrouve bien évidemment ces signes, de manière plus précise, notamment pour l'analyse de la bande de l'EP. La limitante externe et l'interface disparaissent également de manière précoce. L'ensemble de la couche nucléaire externe disparaît dans les formes les plus accentuées. La couche plexiforme externe vient directement au contact de la MB. Cela explique l'amincissement de la rétine sensorielle. (fig. 5).

Les formes atrophiques étendues peuvent présenter à l'OCT des "micro-

kystes intrarétiniens” en regard des plages d’atrophie et ne doivent pas être confondues avec des manifestations de DMLA exsudative. Cet examen permet de rechercher une éventuelle complication néovasculaire secondaire, soit par la visualisation directe des néovaisseaux sous- ou préépithéliaux, soit par des signes indirects par les phénomènes exsudatifs.

Quelles sont les complications possibles ?

L’évolution des plages d’atrophie se fait vers l’extension progressive en surface dans la région périfovéolaire avec une épargne centrale longtemps respectée. L’élargissement des plages d’atrophie est d’environ 2,2 surfaces papillaires sur deux ans. L’atrophie s’étend jusqu’à environ une surface de 5 diamètres papillaires, puis le rythme d’extension diminue.

L’atrophie géographique peut présenter différents phénotypes et peut se compliquer de complications néovasculaires secondaires (fig. 6). Lorsqu’une néovascularisation sous-rétinienne se développe sur les berges de la plage d’atrophie, son extension s’effectue en règle en dehors de la région pigmentée. Ce risque de néovascularisation a été chiffré par les différentes études prospectives de 11,5 à 20 % à 5 ans. Ce risque semble d’autant plus élevé que la surface atrophique est petite. Il s’agit donc de bien surveiller les DMLA atrophiques, même



FIG. 6 : Rétinophoto couleur (même patient que figure 1) montrant une atrophie péri-fovéolaire supérieure et l’apparition de néovaisseaux inféro-fovéolaires (zone de flou).

POINTS FORTS

- ➔ La DMLA atrophique est une des deux complications évolutives de la MLA.
- ➔ L’atteinte touche l’EP mais également la rétine neuro-sensorielle et la choriocapillaire correspondante.
- ➔ L’évolution se fait initialement en périfovéolaire avec respect du centre fovéolaire jusqu’aux stades tardifs.
- ➔ L’autofluorescence permet de manière précise de quantifier les plages d’atrophie pour le diagnostic et pour le suivi.
- ➔ L’OCT offre une image en coupe de la rétine maculaire confirmant le diagnostic et permettant de mettre en évidence une éventuelle complication néovasculaire secondaire.

Questions des patients	Réponses de l’ophtalmologiste
A quoi sert la rétine ?	Si l’œil était un appareil photographique, la rétine serait la pellicule.
La DMLA rend-elle aveugle ?	Non, habituellement la DMLA ne rend pas complètement aveugle. Vous pouvez devenir malvoyant(e), mais vous ne serez pas complètement dans le noir.
Existe-t-il plusieurs formes de DMLA ?	Il en existe principalement 2, la forme atrophique (dite “sèche”) et la forme néovasculaire (dite “humide”).
Quelles est la forme la plus grave ?	Il s’agit de 2 formes d’évolution différente, la forme néovasculaire évolue plus vite, mais bénéficie de thérapeutique efficace.
Mon 2 ^e œil sera-t-il atteint ?	Il existe un risque pour votre 2 ^e œil, chiffré grâce au rapport n° 14 de l’AREDS, d’où l’importance de la surveillance de l’œil adelphe.
A partir de quand survient la DMLA ?	Généralement au-delà de 55 ans ; néanmoins, il peut exister des formes précoces, notamment en cas d’antécédents familiaux.
Quels sont les signes d’alarme ?	Le patient peut ressentir une gêne visuelle traduisant une baisse de la vision, un scotome, des métamorphopsies.
Comment se surveiller ?	Il est important de réaliser une auto-surveillance en cachant 1 œil alternativement pour le tester en monoculaire à l’aide de la grille d’Amsler.
La DMLA est-elle une maladie fréquente ?	Oui, on estime en France que 1 million de personnes seraient concernées.
Quelles sont les causes de la DMLA ?	Les causes sont imparfaitement connues, mais elles sont multiples (facteurs génétiques et environnementaux).
Existe-t-il un risque pour ma famille ?	Oui, la DMLA semble plus fréquente dans certaines familles.
La forme de DMLA est définitive ?	Non, certaines formes de DMLA atrophiques peuvent se compliquer de néovaisseaux +++.

TABEAU I.

et encore plus dès les stades précoces. La forme atrophique de la DMLA est habituellement bilatérale et souvent symétrique.

Existe-t-il un traitement ?

Actuellement, il n'existe pas de traitement efficace de la DMLA atrophique. Deux approches thérapeutiques sont en cours d'évaluation : l'interférence avec le cycle visuel et la neuroprotection. Le principe de l'interférence sur le cycle visuel est d'empêcher l'accumulation de dérivés toxiques de la vitamine A par le blocage de l'absorption du rétinol par l'EP. La molécule à l'es-

saï est le fenrétinide. D'autre part, le CNTF (*ciliary neurotrophic factor*) est un facteur de croissance à l'étude qui pourrait agir par le biais d'une neuroprotection.

Comment répondre aux questions des patients ?

Le **tableau I** propose des pistes de réponse à des questions de patients.

Bibliographie

1. COHEN SY *et al.* DMLA, chapitre DMLA Atrophique, Cohen SY, Grenet T. Ed Lavoisier.
2. SOUBRANE G *et al.* Les DMLA. Rapport de la SFO. Ed. Masson.
3. COSCAS G *et al.* OCT et DMLA. Rapport de la SOF.
4. DMLA : Des réponses à vos questions. Support Novartis.



→ M. STREHO

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

DMLA atrophique : Comment estimer son évolutivité ? Vers de nouvelles voies thérapeutiques

RÉSUMÉ : La DMLA atrophique atteint 1 % de la population au-delà de l'âge de 60 ans. Les formes atrophiques bénéficient depuis quelques années d'un regain d'intérêt grâce d'une part aux possibilités de mise en évidence en clinique courante de modifications d'autofluorescence au niveau de l'épithélium pigmentaire, et d'autre part au développement de la recherche de nouvelles perspectives thérapeutiques pour limiter l'extension de la maladie.

→ F. LALLOUM, E. SOUIED
CHI,
Université Paris Est-Créteil
CRETEIL.

Comment estimer l'évolutivité d'une DMLA atrophique ?

La DMLA atrophique est définie par l'apparition de plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire, le plus souvent par régression de drusen séreux confluents. Il s'agit d'une dégénérescence progressive par apoptose des cellules de l'épithélium pigmentaire. L'atteinte initiale de l'épithélium pigmentaire va s'associer à une altération, puis à une oblitération de la choriocapillaire sous-jacente et à la mort des photorécepteurs dans les zones d'atrophie. L'évolution se fait habituellement vers l'extension progressive de ces plages d'atrophie, avec une baisse de la vision.

La lipofuscine est un produit de dégradation incomplète des articles externes des photorécepteurs, qui joue un rôle dans la pathogénie de la DMLA. Visualiser la lipofuscine pourrait donc permettre d'ana-

lyser certaines anomalies métaboliques au niveau de l'épithélium pigmentaire. L'intérêt des clichés maculaires en autofluorescence dans la DMLA a été suggéré dès 1979 par Bird *et al.* Ils permettent d'étudier la distribution spatiale et l'intensité de l'autofluorescence du fond d'œil qui serait le reflet de l'accumulation de lipofuscine au niveau des cellules de l'épithélium pigmentaire [1] (*fig. 1*). Avec l'apparition du *Scanning Laser Ophthalmoscope* (SLO) confocal, l'intensité et la localisation de l'autofluorescence du fond d'œil peuvent être mesurées *in vivo*.

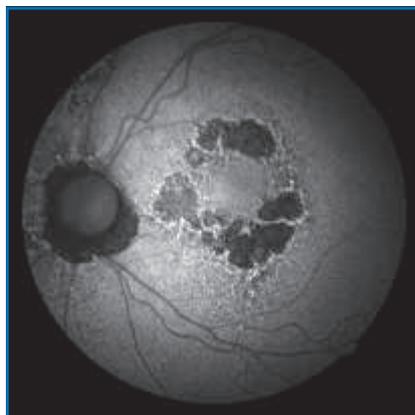


FIG. 1 : Cliché en autofluorescence. Hyperfluorescence sur les bords des zones atrophiques.

L'imagerie en autofluorescence est un outil diagnostique non invasif permettant d'évaluer les altérations de l'épithélium pigmentaire. C'est une méthode précise pour identifier et délimiter les zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire par diminution du signal, 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. 2*). Ces mesures ont un intérêt particulier au cours de la surveillance de l'évolution.

La forme atrophique de la DMLA est en règle bilatérale. Malgré les variations individuelles, un important degré de symétrie intra-individuelle a été observé dans la localisation et la forme des plages d'atrophie, mais également dans l'autofluorescence anormale des zones de jonction [8]. Une atrophie péripapillaire est également souvent observée dans les yeux présentant une atrophie géographique, sa prévalence est même relativement élevée comparativement à des groupes contrôles du même âge.

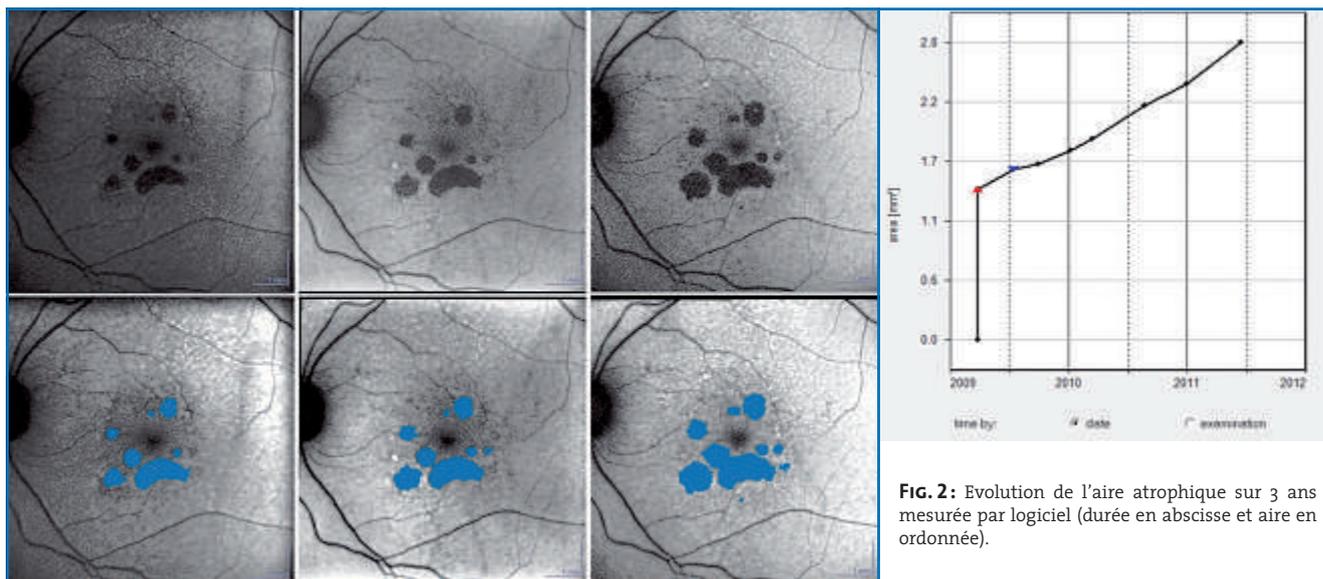


Fig. 2 : Evolution de l'aire atrophique sur 3 ans mesurée par logiciel (durée en abscisse et aire en ordonnée).

Au cours de l'atrophie géographique, parallèlement à la disparition des cellules de l'épithélium pigmentaire, on note une perte des grains cytoplasmiques de lipofuscine autofluorescents, ce matériel étant phagocyté par les macrophages ou les cellules de l'épithélium pigmentaire voisines. Les zones d'atrophie vont par conséquent présenter une diminution du signal autofluorescent (**fig. 3**). Autour des zones d'atrophie, plusieurs types d'autofluorescence anormale peuvent

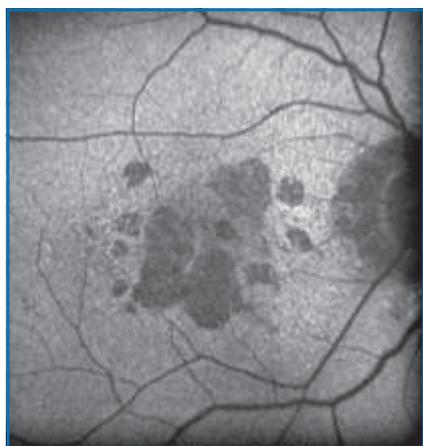


Fig. 3 : Cliché en autofluorescence. Les zones d'atrophie sont hypofluorescentes. La région fovéolaire est épargnée.

être observés à la zone de jonction [3] et ils ont été classés en sous-types suivant leur aspect morphologique : en bande, en plage, en branche, focal et diffus. Cette classification de l'autofluorescence permettrait un phénotypage plus précis, les différents aspects rencontrés pouvant refléter une hétérogénéité moléculaire. Les zones avec une augmentation d'autofluorescence (accumulation de lipofuscine) au niveau des zones de jonction d'atrophie géographique précèdent habituellement l'élargissement et le développement de nouvelles zones d'atrophie [4]. Ces aires d'autofluorescence pourraient être considérées comme des zones d'atrophie débutantes. Les différents aspects d'autofluorescence dans les zones de jonction sont probablement liés à différentes vitesses d'élargissement de ces zones d'atrophie. Ces dernières sont donc un élément pronostique de l'évolution des lésions et de la baisse progressive de l'acuité visuelle [5, 6].

Une procédure standardisée particulière a été mise au point au cours de l'étude multicentrique FAM (*Fundus Autofluorescence in Age-Related Macular Degeneration*) [2]. On distingue l'épithélium pigmentaire normal avec

une autofluorescence "de base", l'épithélium pigmentaire malade ou altéré avec une autofluorescence augmentée et l'épithélium pigmentaire mort avec l'absence d'autofluorescence. Les données publiées par le groupe FAM précisent la progression de l'atrophie au cours du temps, avec un taux de progression de 1,74 mm² par an. Ce chiffre est moindre que les données dont nous disposons et qui étaient basées sur l'analyse de clichés couleur du fond d'œil [7]. Les taux variables de progression semblent dépendants d'un phénotype spécifique d'autofluorescence anormale.

L'imagerie en autofluorescence permet d'évaluer plus précisément les facteurs de risque oculaire de progression de l'atrophie. Holz a montré une corrélation positive entre l'augmentation d'autofluorescence et les taux plus élevés d'extension de l'atrophie [4]. Une large zone d'hyperautofluorescence entourant une aire d'atrophie semble constituer un facteur de risque de progression et de perte d'acuité visuelle avec élargissement du scotome absolu. La classification morphologique fondée sur l'étude FAM (195 yeux) fournit des éléments significatifs sur la progression de l'atrophie [3]. L'extension était la

plus lente dans les yeux sans anomalie d'autofluorescence (0,38 mm² par an), suivie par les yeux avec hyperautofluorescence focale (0,81 mm² par an), puis par les yeux avec hyperautofluorescence diffuse (1,77 mm² par an) et par les yeux avec hyperautofluorescence en bande (1,81 mm² par an). Le phénotype de ces anomalies d'hyperautofluorescence aurait un impact bien plus important que tous les autres facteurs de risques (drusen, altérations pigmentaires). Ces différences phénotypiques pourraient être corrélées à une hétérogénéité cellulaire ou moléculaire dans le processus pathologique.

Une étude récente a analysé les anomalies de la rétine externe au sein des plages d'atrophie en comparant chez 21 patients les clichés en autofluorescence avec des coupes de tomographie en cohérence optique en haute définition (SD-OCT : *spectral-domain optical coherence tomography*) [9]. La largeur des zones d'atrophie était évaluée sur l'autofluorescence. Sur les coupes en SD-OCT étaient mesurées l'interruption de la couche nucléaire externe, de la membrane limitante externe, de la ligne de jonction segments externes-segments internes des photorécepteurs ainsi que l'hyperréflexivité choroïdienne postérieure. La mesure moyenne de l'atrophie en autofluorescence était très proche de la largeur de l'hyperréflexivité postérieure (2,83 mm), alors que l'interruption de la ligne de jonction segment externes-segments internes des photorécepteurs était plus large (3,10 mm).

Les lésions atrophiques identifiées en autofluorescence sont en rapport avec des altérations irréversibles de la rétine externe. L'atrophie mesurée en autofluorescence est corrélée aux interruptions des couches rétinienne, mais les mesures ne sont pas strictement identiques en raison du caractère dynamique de la pathologie. En combinant la périmétrie SLO qui identifie et compare les seuils de sensibilité rétinienne par infrarouge et l'imagerie en

autofluorescence, une réduction globale de la sensibilité a été 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 [10]. La diminution était plus marquée dans les cas d'hyperautofluorescence. Les zones d'hyperautofluorescence présentent plus de risque de perte de sensibilité.

Perspectives thérapeutiques de la DMLA atrophique

Il n'existe à ce jour aucun traitement validé de la DMLA atrophique. Cependant, de nombreuses cibles thérapeutiques sont évaluées dans le cadre d'essais cliniques.

>>> Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF). Il s'agit d'un dispositif intravitréen de polymère semi-perméable, contenant des cellules immortalisées libérant du CNTF, un agent neuroprotecteur stoppant la mort cellulaire. Une étude de phase II, menée sur 23 patients, a retrouvé une stabilisation de l'acuité visuelle dans le temps. Une étude de phase III inclura 600 patients [11].

>>> Tartrate de brimonidine (agoniste sélectif de la sérotonine 1A), **tandospirone**, **AC anti-amyloïde bêta**. Ce sont des molécules intéressantes dans la prévention de l'apoptose des cellules rétinienne [11].

>>> Fenrétinide. C'est un inhibiteur du rétinol qui stoppe l'accumulation d'un sous-produit toxique de la vitamine A dans les photorécepteurs de la rétine. Dans une étude de phase II, le fenrétinide a montré une réduction de progression de l'atrophie et une diminution de la néovascularisation choroïdienne. Cependant, un tiers des patients traités présentait une mauvaise vision crépusculaire ou nocturne. Une étude de phase III a débuté en 2011.

>>> Anti-facteur C3 (POT-4) et anti-facteur C5 (ARC 1905) du complément. Ces deux molécules sont actuellement en phase I. Des dépôts intravitréens blancs et denses ont été retrouvés avec la molécule PO-4.

>>> Corticoïdes, rapamycine et anti-TNF.

>>> Thérapie cellulaire. Elle n'a été évaluée pour l'instant que chez un seul patient atteint de DMLA atrophique (un deuxième patient avait une maladie de Stargardt) avec un recul de plus de 6 mois, un gain visuel de 7 lettres et une bonne tolérance (absence de tératome, tumeur ou rejet).

Bibliographie

1. DELORI FC, STAURENGHI G, AREND O *et al.* In vivo measurement of lipofuscin in Stargardt's disease-Fundus flavimaculatus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995 ; 36 : 2327-2331.
2. SCHMITZ-VALCKENBERG S, JORZIK J, UNNEBRINK K *et al.* FOR THE FAM STUDY GROUP. Analysis of digital scanning laser ophthalmoscopy fundus autofluorescence images of geographic atrophy in advanced age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2002 ; 240 : 73-78.
3. BINDEWALD A, SCHMITZ-VALCKENBERG S, JORZIK JJ *et al.* Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2005 ; 89 : 874-878.
4. HOLZ FG, BELLMAN C, STAUDT S *et al.* Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001 ; 42 : 1051-1056.
5. SCHMITZ-VALCKENBERG S, BINDEWALD-WITTICH A, DOLAR-SZCZASNY J *et al.* FOR THE FUNDUS AUTOFLUORESCENCE IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION STUDY GROUP. Correlation between the area of increased autofluorescence surrounding geographic atrophy and disease progression in patients with AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006 ; 47 : 2648-2654.
6. HOLZ FG, BINDEWALD-WITTICH A, FLECKENSTEIN M *et al.* FOR THE FAM-STUDY GROUP. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007 ; 143 : 463-472.
7. SUNNESS JS, GONZALEZ-BARON J, APPLIGATE CA *et al.* Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1999 ; 106 : 1768-1779.

Cas cliniques du CFSR : un florilège

Lors de la réunion annuelle du CFSR, qui s'est tenue au congrès de la SFO en avril dernier, plusieurs cas cliniques ont été présentés. En voici trois que leurs auteurs ont eu la gentillesse de nous transmettre.

→ M. GUTZWILLER, D. GAUCHER
Service d'Ophthalmologie, CHU,
STRASBOURG.

Cas clinique 1

Dr M. Saleh, CHU, BESANÇON.

Une patiente de 81 ans est adressée au CHU de Besançon pour une prise en charge d'un **glaucome néovasculaire gauche**. Elle ne présente pas d'antécédent médico-chirurgical notable. A l'examen, il existe un tableau de GNV gauche classique responsable d'une baisse de vision limitée à "voit bouger la main" avec rubéose irienne et fond d'œil d'accès difficile, mais qui ne retrouve pas

d'hémorragies rétinienne massives. Du côté droit, l'acuité visuelle est chiffrée à 2/10° avec présence d'une cataracte corticonucléaire. Le reste de l'examen est normal, à l'exception de la présence d'un petit **bouquet néovasculaire prépapillaire droit** (fig. 1) et d'un discret voile vitréen.

Une angiofluorographie retrouve une diffusion prépapillaire correspondant au bouquet néovasculaire. Il n'existe pas de zone de non-perfusion périphérique (fig. 2).

Un bilan étiologique est réalisé et comporte, entre autres, une recherche d'obstruction carotidienne par échographie-Doppler des troncs supra-aortiques, une recherche d'une compression des voies optiques par IRM centrée sur les nerfs optiques et un bilan standard d'uvéïte qui revient négatif.

Devant l'existence d'un discret voile cellulaire vitréen, une ponction de chambre antérieure avec dosage de **l'interleukine-10** est réalisée. Celle-ci est mesurée à 400pg/mL. Une **vitrectomie diagnostique** met en évidence la présence de cellules lymphomateuses CD19 et CD20+ à l'immunophénotypage. Le bilan d'extension avec PETscan est négatif.

Le diagnostic retenu est celui de **lymphome intraoculaire primitif responsable d'une néovascularisation secondaire prépapillaire**.

Un traitement par IVT de bevacizumab a permis de normaliser la tension oculaire du côté gauche, de faire disparaître la rubéose (fig. 3) et de diminuer la diffusion angiographique du bouquet néovasculaire du côté droit (fig. 4).

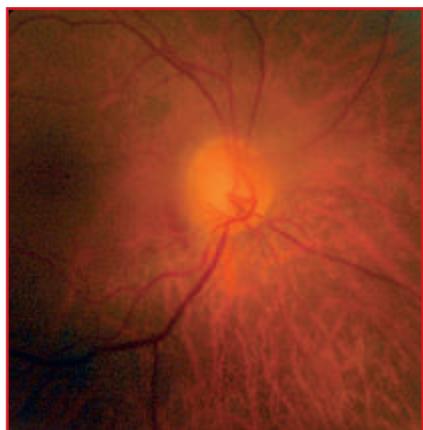


FIG. 1 : Bouquet néovasculaire prépapillaire.

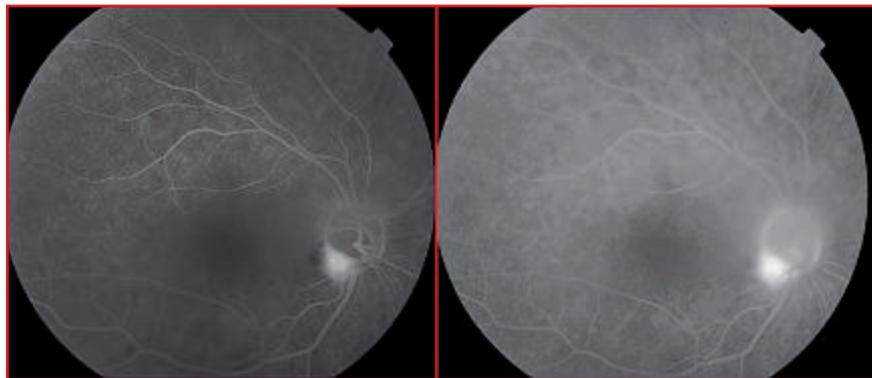


FIG. 2 : Diffusion prépapillaire en angiofluorographie.

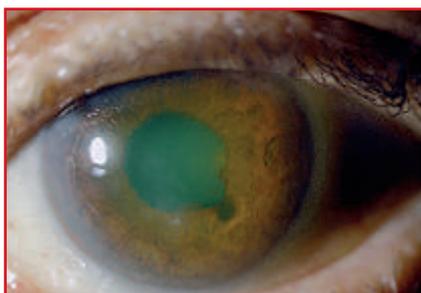


FIG. 3 : Disparition de la rubéose sous traitement.

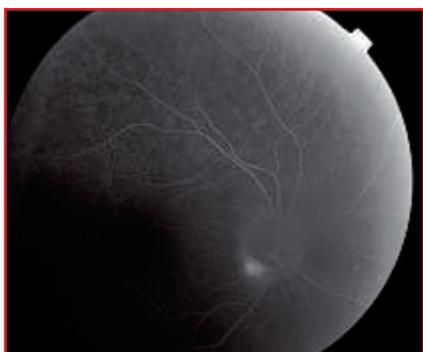


FIG. 4 : Diminution de la diffusion angiographique du bouquet néovasculaire.

Au total, toute inflammation chronique intraoculaire peut provoquer la survenue de néovascularisation prérétinienne secondaire. Le lien entre lymphome et glaucome néovasculaire est connu [1, 2]. Cependant, ce lien est probablement sous-évalué et le lymphome doit être évoqué en cas de bilan de glaucome néovasculaire négatif. Dans ce contexte, le traitement angiogénique est adjuvant et ne peut en aucun cas remplacer la chimiothérapie qui reste le traitement de référence du lymphome oculaire.

Bibliographie

1. MATSUI N, KAMAO T, AZUMI A. Case of metastatic intraocular malignant lymphoma with neovascular glaucoma. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 2005 ; 109 : 434-439.
2. GOLDBERG S, FRENKEL S, BLUMENTHAL EZ. Intraocular lymphoma. *Ophthalmology*, 2007 ; 114 : 1236-1237.

Cas clinique 2

Pr Arndt, CHU, REIMS.

Le Pr Arndt a présenté un cas illustrant l'intérêt de l'Optos dans le suivi et le traitement de la maladie de Coats. L'Optos P200TX (Optos Pic, Ecosse) est un appareil d'imagerie permettant de réaliser des clichés grand champ de rétinographie, d'autofluorescence et d'angiographie.

La présentation rapportait le cas d'un patient de 19 ans présentant une baisse d'acuité visuelle unilatérale droite depuis un mois. Le fond d'œil retrouvait des exsudats centraux fovéolaires et périphériques temporaux, ainsi que des télangiectasies périphériques (fig. 5).

L'angiographie mettait en évidence des mailles capillaires trop bien visibles, ainsi qu'une disparition du lit capillaire adjacent (fig. 6), ce qui a permis de confirmer le diagnostic de maladie de Coats.

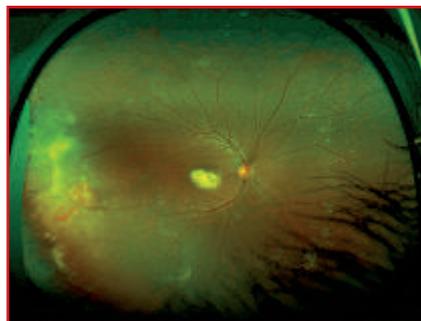


FIG. 5 : Cliché rétinographique OPTOS

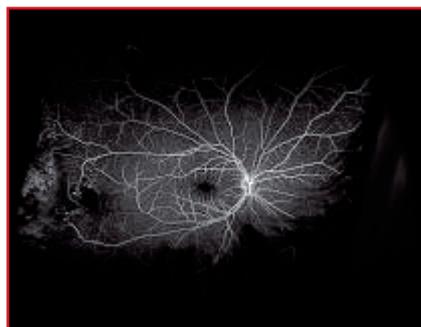


FIG. 6 : Cliché angiographique OPTOS.

Quatre mois plus tard, on retrouve une majoration de la couronne d'exsudats qui s'étend jusqu'en nasal, avec un décollement rétinien exsudatif inférieur (fig. 7)

Un traitement par laser et cryo-application a été réalisé et a permis une régression des télangiectasies temporaux (fig. 8).

La maladie de Coats est une dysplasie vitréorétinienne qui atteint les garçons dans 75 % des cas. L'atteinte est presque constamment unilatérale. Elle se caractérise par des télangiectasies des capillaires rétiniens, responsables d'exsudation. Elle est due à une mutation sur le gène NDP (Black G. *Hum Mol Genet*, 1999), qui induit une production de VEGF (He YG *et al. Graefe's*, 2010). Il s'agit d'une mutation somatique, c'est-à-dire acquise pendant le développement embryonnaire. Elle ne concerne donc pas les cellules germinales et n'est donc pas transmise.

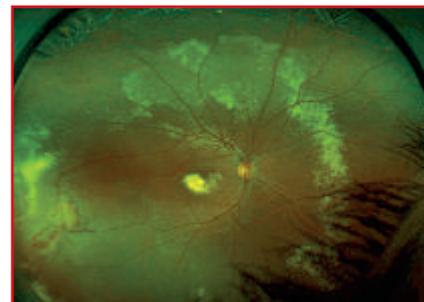


FIG. 7 : Cliché rétinographique OPTOS à 4 mois.

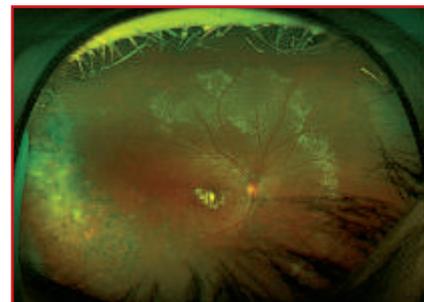


FIG. 8 : Cliché rétinographique OPTOS à 8 mois post-laser + cryo-application témoignant de la régression des télangiectasies temporaux, et de la couronne d'exsudats maculaires.

L'évaluation de sa gravité est basée sur la classification de Shields, que voici pour mémoire :

- stade 1 : télangiectasies,
- stade 2 : 1 + exsudats (extrafovéolaires A, fovéolaires B),
- stade 3 : 2 + décollement de rétine,
- stade 4 : 3 + glaucome,
- stade 5 terminal.

Le but de la prise en charge est la diminution de l'exsudation par éradication vasculaire. Le traitement est classiquement basé sur la photocoagulation rétinienne au laser, associée si nécessaire à la cryo-application. Des injections d'anti-VEGF peuvent également être proposées. Une vitrectomie cryo-application sera pratiquée en cas de décollement de rétine rhégmato-gène compliquant l'évolution de la maladie.

Cas clinique 3

Pr D. Gaucher, Dr M. Gutzwiller,
CHU, STRASBOURG.

Il s'agit ici d'un cas clinique strasbourgeois d'**ostéome de la choroïde**, comparable à celui présenté par le Dr D. Sayalors du CFSR. La patiente est une jeune femme de 25 ans qui présentait une baisse d'acuité visuelle unilatérale droite à 1/20 depuis une semaine. L'examen du

fond d'œil retrouvait une lésion choroïdienne parapapillaire inférieure jaune orangé de forme ovale, à la pigmentation hétérogène, aux bords assez bien limités. On observait une hémorragie sur le bord supérieur de la lésion (**fig. 9**).

L'OCT mettait en évidence une membrane néovasculaire responsable d'un décollement séreux rétinien (**fig. 10**).

L'angiographie à la fluorescéine (**fig. 11**) retrouvait une hyperfluorescence précoce en mottes irrégulières, une hyperfluorescence au temps tardif avec un lacis néovasculaire sur le bord supérieur de la tumeur, que l'on retrouve sur l'ICG. L'ICG montrait une hypofluorescence précoce, qui finissait par se rehausser aux temps tardifs (**fig. 12**).

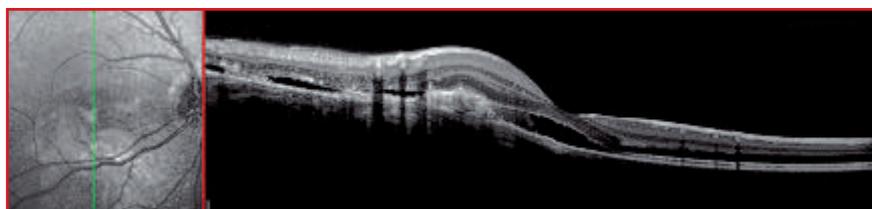


FIG. 10 : Membrane néovasculaire avec décollement séreux rétinien.

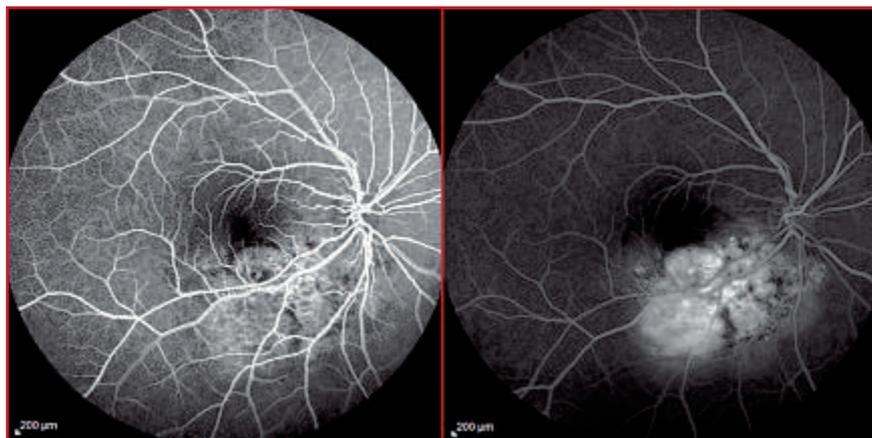


FIG. 11 : Angiographie à la fluorescéine.

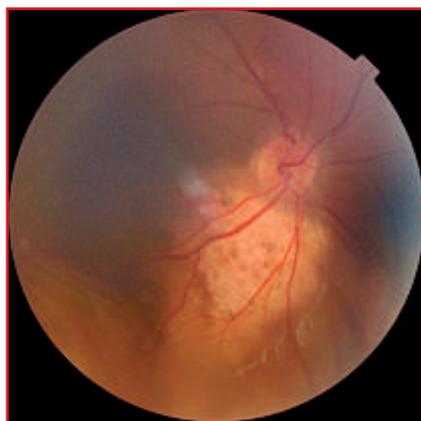


FIG. 9 : Lésion choroïdienne parapapillaire et hémorragie.

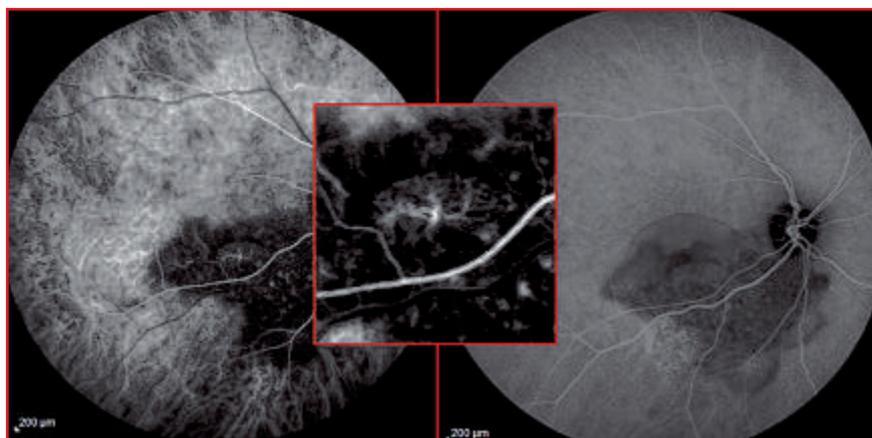


FIG. 12 : ICG.

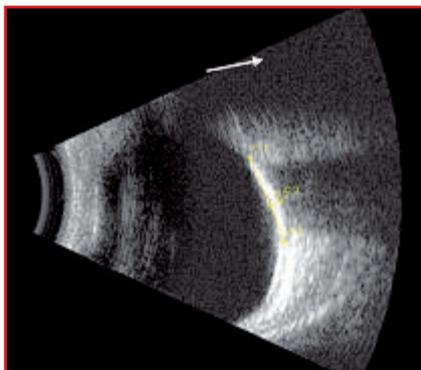


FIG. 13 : Echographie. Lésion hyperéchogène calcifiée avec un cône d'ombre postérieur.

Enfin, l'échographie montrait une lésion hyperéchogène calcifiée avec un cône d'ombre postérieur, confirmant le diagnostic d'ostéome choroïdien (**fig. 13**).

La patiente a bénéficié d'un traitement par 3 injections intravitréennes d'anti-VEGF (bevacizumab) qui a permis la régression des néovaisseaux choroïdiens (**fig. 14**) et la récupération d'une acuité visuelle à 9/10.



FIG. 14 : Régession des néovaisseaux choroïdiens grâce à 3 IVT d'anti-VEGF.

L'ostéome choroïdien est une tumeur bénigne rare qui correspond à des travées d'ossification au sein de la choroïde. Le terrain classique est, comme dans notre cas, la femme jeune. La tumeur est le plus souvent unilatérale et juxtapapillaire.

La complication principale est la survenue de néovaisseaux choroïdiens responsables de décollements séreux rétiniens. On peut également observer des décollements rétiniens exsudatifs en l'absence de néovascularisation ; ces derniers évoluent dans la plupart des cas favorablement en l'absence de traitement.

Il n'existe aucun traitement pour freiner l'évolution de la tumeur qui est généralement lente. Le traitement est celui des complications néovasculaires : injections d'anti-VEGF ou photocoagulation laser si possible.



→ M. GUTZWILLER

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

DMLA : où en est-on ?

RÉSUMÉ : Le paysage de la DMLA est en complète mutation ces dernières années, que ce soit sur le plan de la génétique avec la découverte de nombreux gènes de prédisposition, notamment ARMS2 ou le facteur H du complément, ou sur le plan de l'imagerie avec la multiplication des OCT, et notamment des *Spectral Domain*, ou encore sur le plan de la thérapeutique avec la prescription d'injections intravitréennes d'anti-VEGF. Dans cet article, nous présenterons différents sujets d'actualité concernant la DMLA en cette fin d'année 2012.

→ N. PUCHE, E. SOUIED
CHI,
Université Paris Est-Créteil,
CRETEIL

Modélisation du risque de DMLA

De plus en plus d'auteurs essaient de créer un algorithme tentant de mesurer le risque de développer une DMLA en prenant en compte le poids relatif des différents facteurs de risque. La plupart de ces tests prennent donc en compte les facteurs environnementaux, phénotypiques et génétiques. Les facteurs environnementaux sont l'âge, le tabagisme, les antécédents familiaux de DMLA au 1^{er} ou 2^e degré. Les facteurs phénotypiques se basent sur la classification de l'AREDS au niveau des deux yeux. Enfin, les deux principaux facteurs génétiques de prédisposition sont CFHY402H, ARMS2 A69S.

Seddon *et al.* ont étudié les patients de l'étude AREDS en analysant ceux qui avaient développé une DMLA au cours du suivi [1]. Ainsi, dans cet article, les auteurs montrent qu'un individu ayant des drusen aux 2 yeux, avec peu de facteurs de risque environnementaux et génétiques, a un risque de DMLA à 10 ans

de 19,8 %. Ce risque s'élève à 59 % lorsque les facteurs génétiques et environnementaux sont plus nombreux. Un patient porteur d'une DMLA sur un œil et qui présente plusieurs risques environnementaux et génétiques a un risque de développer une DMLA sur son deuxième œil de 88 % à 10 ans. En pratique, pour le médecin, ce programme peut être un bon outil pour identifier les patients à haut risque et adapter le schéma de surveillance des patients atteints de DMLA.

Vers une approche personnalisée : la pharmacogénétique

Depuis la découverte en 2005 du rôle de prédisposition du gène facteur F du complément dans la DMLA, puis de celui d'ARMS2, les ophtalmologistes passionnés par la génétique ont toujours été tentés d'établir des corrélations entre phénotype et génotype ou encore des relations entre la sévérité du phénotype et le génotype. Ainsi, des travaux de recherche menés par Leveziel *et al.* ont démontré que les patients atteints de DMLA homozygotes pour l'allèle à risque du CFH avaient plus de risques de développer des néovaisseaux visibles que les patients homozygotes pour l'allèle à risque de ARMS2 et, inversement, les patients atteints de DMLA homozygotes pour l'allèle à risque

ARMS2 avaient plus de risques de développer des néovaisseaux occultes que les patients homozygotes pour l'allèle à risque de CFH [2]. Dans cette même étude, les doubles homozygotes à risque avaient plus de risques de développer une forme "grave", de début précoce, avec atteinte des deux yeux, une acuité visuelle inférieure à 20/400 et une cicatrice fibrogliale.

Concernant les corrélations entre le génotype et la réponse au traitement, il a été démontré que les patients homozygotes à risque pour le CFH seraient moins sensibles à la supplémentation "antioxydant et zinc" que les autres patients [3] et que la réponse au traitement par anti-VEGF serait meilleure chez les hétérozygotes pour l'allèle à risque du CFH. La pharmacogénétique, c'est-à-dire le choix et l'adaptation du traitement en fonction d'un génotype donné, est aujourd'hui un thème de recherche très porteur, au vu de l'augmentation prévisible du nombre de traitements envisageables dans la DMLA.

Pseudo-drusen réticulés et drusen : to be or not to be

Les pseudo-drusen réticulés ont été récemment remis "sous les feux de la rampe" depuis leur première description par Gérard Mimoun en 1990. En effet, les OCT

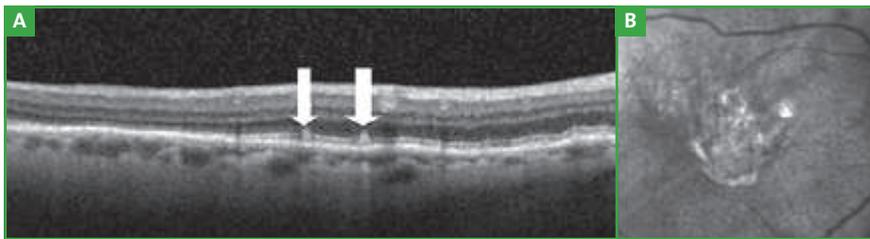


FIG. 1: Pseudo-drusen réticulés. Le cliché en infrarouge (A) montre un réseau hyporéfléctif et, sur les coupes OCT (B), on retrouve une lésion triangulaire réfléchissante en avant de l'épithélium pigmentaire (flèches).

nouvelle génération ont permis de localiser avec précision ces dépôts au-dessus de l'épithélium pigmentaire et non pas en dessous comme les autres drusen. Ils prennent la forme sur les clichés en infrarouge d'une lésion arrondie, avec un centre isoréfléctif entouré d'un anneau sombre hyporéfléctif, et en OCT d'une petite lésion triangulaire réfléchissante située en avant de l'épithélium pigmentaire, avec à son niveau une interruption de la ligne des photorécepteurs (fig. 1) [4]. Le matériel des pseudo-drusen s'épaissit progressivement et prend une forme conique pour ensuite disparaître et migrer dans les couches internes de la rétine [5]. Sur les clichés en ICG, les lésions de pseudo-drusen réticulés apparaissent hypofluorescentes et étroitement contiguës, mais ne recouvrent pas les gros vaisseaux choroïdiens [6]. Cette localisation entre les gros vaisseaux choroïdiens peut laisser penser que les pseudo-drusen réticulés seraient dus à une ischémie choroïdienne. Mais comme les drusen "classiques", ils sont associés à une augmentation du risque de développement d'une DMLA.

La vasculopathie polypôïdale choroïdienne est-elle une DMLA ?

Plus d'un quart de siècle s'est écoulé depuis la description originale de la vasculopathie polypôïdale choroïdienne (VPC) en 1982 comme une maladie hémorragique particulière impliquant la macula et caractérisée par des saignements récurrents de l'épithélium pigmentaire. La vasculopathie polypôïdale choroïdienne

représente-t-elle un sous-type de DMLA ? Cette idée reste controversée. Les patients atteints de VPC sont souvent plus jeunes et plus souvent d'origine asiatique ou afro-américaine. Au fond d'œil, on ne retrouve pas de drusen, mais souvent un décollement séreux rétinien ou un décollement de l'épithélium pigmentaire.

Il existe également des différences significatives angiographiques et tomographiques entre VPC et DMLA. En effet, sur les clichés en ICG, on retrouve dans

la VPC un réseau vasculaire choroïdien anormal et des structures polypôïdales avec une image en grappe de raisin et, sur les clichés en OCT, des décollements de l'épithélium pigmentaire à pente raide (fig. 2). Ces modifications sont le plus souvent présentes en zone péripapillaire. En EDI OCT, l'épaisseur choroïdienne est augmentée par rapport à la DMLA [7].

Cette pathologie ne présente pas la même réponse à la thérapie photodynamique et aux anti-VEGF. Non seulement la VPC répond mieux aux anti-VEGF que les DMLA classiques, mais aussi l'association PDT + anti-VEGF est plus bénéfique pour les patients que les anti-VEGF seuls [8].

L'OCT en face : gadget high tech ou outil fiable ?

L'OCT en face, contrairement à l'OCT (B-scan), offre des coupes dans un plan

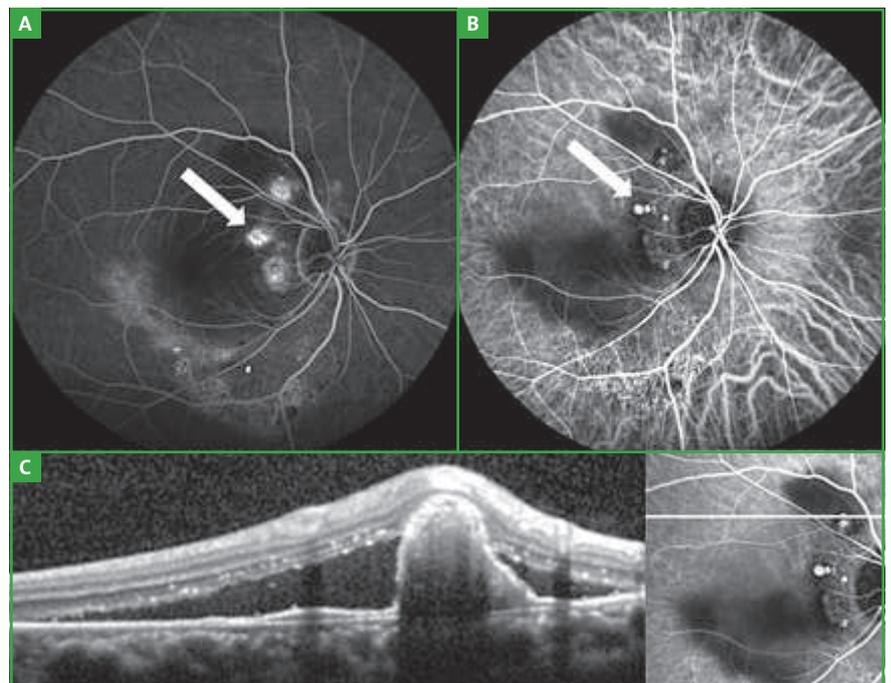


FIG. 2: Vasculopathie polypôïdale choroïdienne. Le cliché en angiographie à la fluorescéine (A) montre une hyperfluorescence localisée sous forme de grappes de raisin autour de la papille correspondant aux ectasies vasculaires. Le cliché en angiographie au vert d'infracyanine (B) retrouve cette hyperfluorescence en grappe de raisin autour de la papille et le réseau choroïdien anormal. La coupe en OCT (C) couplée à l'angiographie à la fluorescéine montre un soulèvement de l'épithélium pigmentaire en dôme à pente raide correspondant aux polypes, associé à un décollement séreux rétinien.

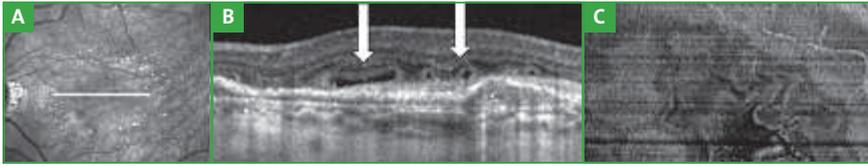


Fig. 3 : Réseau de tubulations (A). Les clichés en OCT (B) retrouvent des tubulations (Outer retinal tubulations) (flèche). Ces tubulations sont disposées en réseau bien visible sur l'OCT en face (C).

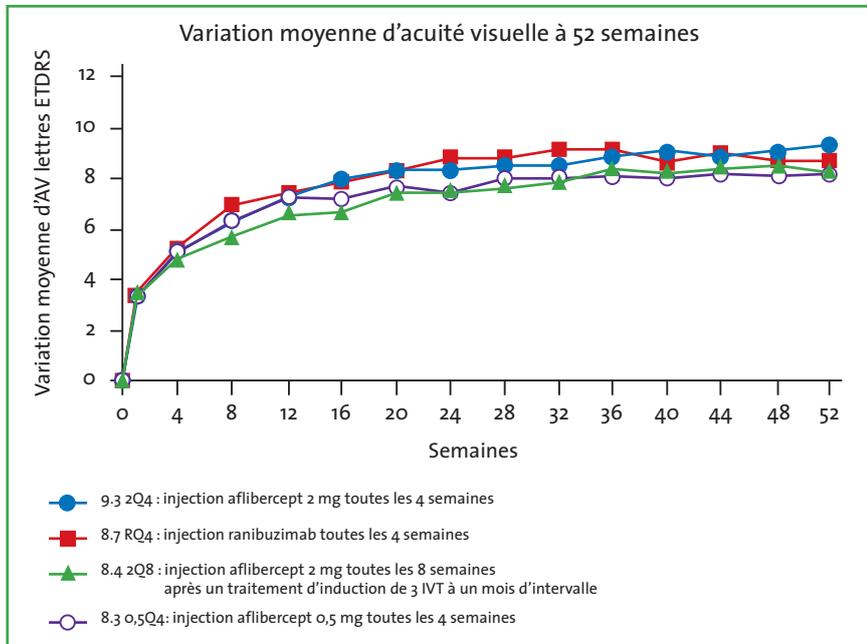


Fig. 4 : DEP fibrovasculaire en OCT en face. On visualise sur l'OCT en face la trame néovasculaire hyper-réfléctive des néovaisseaux choroïdiens. (Clichés dus à Florence Coscas).

frontal et permet ainsi une représentation spatiale des différentes lésions rétinienne. Les tubulations rétinienne apparaissent comme un véritable réseau des couches externes de la rétine et non pas comme des lésions isolées (**fig. 3**).

L'EDI OCT offre une meilleure définition de la choroïde. L'OCT en face couplée à l'EDI OCT permet ainsi d'obtenir des coupes frontales allant de la rétine interne jusqu'à la choroïde et permet d'explorer la choroïde, et notamment les néovaisseaux choroïdiens, sans injecter de colorants. Ainsi, dans un article paru dans l'*IOVS*, Florence Coscas a observé pour la première fois la trame néovasculaire hyperréfléctive du pédicule, de ses arborisations et des ramifications au sein

de la cavité liquidienne hyporéfléctive du DEP en OCT (**fig. 4**) [9]. Ainsi, même si l'OCT en face reste d'interprétation moins intuitive qu'un OCT classique et si les appareils actuels se heurtent à des problèmes techniques liés à la courbure de l'œil, cette technologie représente néanmoins une avancée dans l'exploration des pathologies rétinienne et choroïdiennes.

Protocole de traitement par anti-VEGF

Les résultats de la *CATT Study* ont fait grand bruit. 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 (Lucentis®) au bevacizumab (Avastin®). L'objectif était double : comparaison de l'efficacité de l'Avastin® et du Lucentis® et comparaison de l'efficacité d'un rythme d'administration mensuel avec un rythme d'administration à la demande, c'est-à-dire guidé par la présence de signes exsudatifs. L'efficacité d'un traitement par bevacizumab administré tous les mois a été équivalente à celle du ranibizumab administré tous les mois, avec un gain respectivement de 8,0 et de 8,5 lettres. Le taux d'effets indésirables tels que les décès, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires n'était pas différent entre les deux groupes. Cette étude a été très médiatisée.

Concernant le rythme d'administration, le traitement par bevacizumab à la demande a été équivalent au traitement par ranibizumab à la demande et le traitement par ranibizumab à la demande a été aussi efficace que le traitement mensuel. Les études rétrospectives récentes sur les résultats en gain d'AV dans la DMLA après traitement par anti-VEGF tendent à moduler ces résultats. Dans la "vie réelle", le suivi est en effet moins assidu que dans les études. A titre d'exemple, dans une étude menée au CHIC, le gain d'AV était d'environ 5 à 7 lettres pour les patients ayant bénéficié des 12 visites de suivi [10] alors qu'à l'opposé, les patients ne gagnaient en moyenne que 3,2 lettres à un an dans l'étude rétrospective LUMIERE menée dans 16 centres français sur 551 yeux (Retina, 2012, in press). Il sera donc nécessaire de s'adapter à ces nouveaux protocoles thérapeutiques dans l'organisation des soins.

Le VEGF-trap, quelle place ?

Le VEGF-trap est une protéine recombinante constituée par les ligands du VEGF des récepteurs 1 (haute affinité pour le VEGF-A, mais faible activité pour l'an-

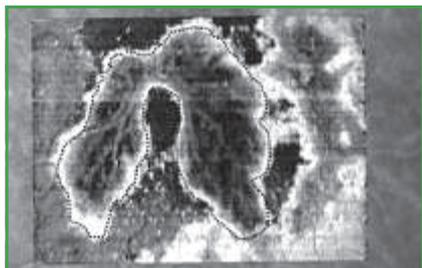


FIG. 5 : Résultats de l'étude VIEW 1 et 2. Evolution de l'acuité visuelle en fonction du temps (semaines).

giogénèse) et 2 (faible affinité pour le VEGF-A, mais haute activité pour l'angiogénèse) [11]. Les études VIEW 1 et 2 ont été conduites pour mesurer l'efficacité du VEGF-trap dans la DMLA. Les résultats (fig. 5) ont mis en évidence la non-infériorité du VEGF-trap (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 ranibuzimab administré toutes les 4 semaines. Le schéma de traitement aux Etats-Unis est le suivant : 2 mg une fois par mois pendant les 3 premiers mois, puis 2 mg une fois tous les 2 mois à la demande, en fonction des signes exsudatifs. Ce traitement a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et vient de faire très récemment l'objet d'un avis positif du CHMP de l'EMA. Il est encore trop tôt pour dire si l'aflibercept apportera un réel avantage pour la pratique quotidienne par rapport aux molécules utilisées actuellement. Le schéma posologique proposé dans l'AMM européenne attendue pour la fin de l'année 2012 répondra probablement à cette question.

Que dire au patient en réponse des greffes de cellules souches embryonnaires dans la DMLA atrophique ?

La forme atrophique de la DMLA est actuellement un défi thérapeutique. Beaucoup d'espoirs avaient été fondés il y a quelques années sur des molécules en phase I ou II d'essais thérapeutiques. Ces

espoirs sont actuellement plus réduits avec l'arrêt des études de phase III sur le CNTF pour la DMLA atrophique.

Schwartz *et al.* [12] viennent de rapporter dans le *Lancet* l'intérêt de l'utilisation de cellules souches embryonnaires pour le traitement de la DMLA atrophique. Les auteurs ont transplanté des cellules souches embryonnaires dans l'espace sous-rétinien d'un patient atteint de DMLA atrophique et d'un patient porteur d'une dystrophie maculaire de Stargardt. Après le transfert, les cellules souches se sont différenciées en cellules de l'épithélium pigmentaire et ont persisté pendant la durée de l'étude (4 mois). Les auteurs n'ont pas observé d'hyperprolifération ou de formation de tumeurs, ni même de rejet. La vision s'est améliorée discrètement dans les deux populations de patients. Il s'agit certes de résultats encourageants, mais il faut rester prudent sur l'aspect "efficacité" en raison du faible effectif et de la difficulté à mesurer l'acuité visuelle de patients en basse vision.

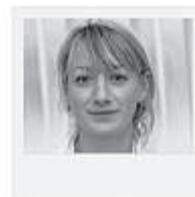
Conclusion

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

Bibliographie

1. SEDDON JM, REYNOLDS R, YU Y *et al.* Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. *Ophthalmology*, 2011; 118: 2203-2211.
2. LEVEZIEL N, PUCHE N, RICHARD F *et al.* Genotypic influences on severity of exudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010; 51: 2620-2625.
3. KLEIN ML, FRANCIS PJ, ROSNER B *et al.* CFH and LOC387715/ARMS2 genotypes and treatment with antioxidants and zinc for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2008; 115: 1019-1025.

4. QUERQUES G, QUERQUES L, MARTINELLI D *et al.* Pathologic insights from integrated imaging of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration. *Retina*, 2011; 31: 518-526.
5. QUERQUES G, CANOUI-POITRINE F, COSCAS F *et al.* Analysis of progression of reticular pseudodrusen by spectral domain-optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012; 53: 1264-1270.
6. QUERQUES G, QUERQUES L, FORTE R *et al.* Choroidal changes associated with reticular pseudodrusen. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012; 53: 1258-1263.
7. CHUNG SE, KANG SW, LEE JH *et al.* Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2011; 118: 840-845.
8. 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.
9. 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.
10. QUERQUES G, AZRYA S, MARTINELLI D *et al.* Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: 24-month outcomes from a single-centre institutional setting. *Br J Ophthalmol*, 2010; 94: 292-296.
11. DIXON JA, OLIVER SC, OLSON JL *et al.* VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009; 18: 1573-1580.
12. SCHWARTZ SD, HUBSCHMAN JP, HEILWELL G *et al.* Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet*, 2012; 379: 713-720.



→ N. PUCHE,
E. SOUIED

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

Innovant. Polyvalent. Différent.



Stellaris PC est une plate-forme combinée haute performance avec de nombreuses fonctionnalités qui s'appuie sur l'expérience éprouvée et la vision novatrice de Bausch+Lomb dans le domaine vitréorétinien pour remodeler le paysage chirurgical en offrant le nec plus ultra en matière de **choix de procédure**.

BAUSCH+LOMB
Chirurgie

Stellaris[®] PC
Vision Enhancement System

www.bausch-chirurgie.fr



Science For A Better Life



Bayer est un groupe international dont les cœurs de métiers se situent dans les secteurs de la santé, de l'agrochimie et des matériaux hautes performances. Nous avons vocation à proposer des produits et des services qui améliorent la qualité de vie tout en créant de la valeur par l'innovation et par la croissance.

Fidèle à sa mission d'entreprise exprimée dans la devise "Bayer: Science For a Better Life", le groupe investit près de 9% de son chiffre d'affaires dans la Recherche & Développement pour des produits et des services innovants.

Bayer, entreprise d'inventeurs, entend donner forme à l'avenir et mettre sa capacité d'innovation au service du bien-être de tous les hommes.

Bayer s'engage

Bayer est membre des initiatives suivantes :

- Charte mondiale de l'engagement de progrès (Responsible care),
- Conseil mondial des entreprises pour le développement durable,
- Forum développement durable de l'industrie allemande (membre fondateur),
- 3C : combat climate change (membre fondateur),
- Coalition mondiale des entreprises contre le VIH / SIDA, la tuberculose et le paludisme.

Bayer soutient environ 300 projets sociaux dans les domaines de la formation, de la protection de l'environnement, de la santé, du sport et de la culture, dont le Global Exploration Fund avec National Geographic (projets de recherche sur la protection de l'eau potable), Making Science Make Sense (programme d'éducation à la science), Jeunes Ambassadeurs de l'environnement.

www.sustainability.bayer.com

www.climate.bayer.com

www.csr.bayer.com