Mensuel # 218 • Décembre 2014
Cahier 1

réalités OPHTALMOLOGIQUES

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

Amélioration prolongée de la vision jusqu'à 6 mois avec une injection unique[1,2]

FR/0568/2013 - Visa n°13/07/67392081/PM/002

Indiqué en première intention[3,4] dans le traitement des patients adultes présentant :

OVR	**Un œdème maculaire suite à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)**
Uvéite	**Une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse**

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

1. Haller JA et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular oedema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2010;117(6):1134-1146. 2. Lowder C et al. Dexamethasone Intravitreal Implant for Noninfectious Intermediate or Posterior Uveitis. Arch Ophthalmol. 2011 ; 129:545-553. 3. HAS-Avis de la commission de la transparence OZURDEX® 0,7 mg de dexaméthasone. 17 Novembre 2010. 4. HAS Avis de la commission de transparence OZURDEX® 0,7 mg de Dexaméthasone, 19 Septembre 2012.

ALLERGAN Ophtalmologie

JIFRO 8es JIFRO 29-30/01/2015 Versailles Palais des Congrès

Ce mois-ci, tournez la page, votre revue est à l'intérieur.

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

OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Un implant contient 700 microgrammes de dexaméthasone. Excipients : acide poly-lactique-co-glycolique (PGLA) 50:50 à terminaison ester, acide poly-lactique-co-glycolique (PGLA) 50:50 à terminaison acide. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Implant intravitréen avec applicateur. Dispositif d'injection à usage unique, contenant un implant en forme de tige, non visible. L'implant mesure environ 0,46 mm de diamètre et 6 mm de long. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un oedème maculaire suite à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) (voir Propriétés pharmacodynamiques). OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'oeil de type uvéite non-infectieuse. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : OZURDEX doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intravitréennes. Posologie : La dose recommandée est d'un implant OZURDEX à administrer dans le vitré de l'oeil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée (voir Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi). Une administration ultérieure peut être envisagée chez les patients qui présentent une réponse au traitement suivie d'une perte d'acuité visuelle et qui, selon l'avis de leur médecin, pourraient bénéficier d'un nouveau traitement, sans être exposés à un risque significatif (voir Propriétés pharmacodynamiques). Les patients chez qui une amélioration de la vision est maintenue ne doivent pas être traités à nouveau. Les patients présentant une détérioration de leur vision, qu'OZURDEX ne parvient pas à ralentir, ne doivent pas être traités à nouveau. Les données concernant une administration répétée dans un délai inférieur à 6 mois, sont très limitées (voir Propriétés pharmacodynamiques). A ce jour, il n'existe pas d'expérience d'administration de doses répétées dans l'uvéite non-infectieuse du segment postérieur ou allant au-delà de 2 administrations dans l'occlusion veineuse rétinienne. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour permettre une prise en charge précoce en cas d'infection ou d'augmentation de la pression intraoculaire (voir Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi). Groupes de patients particuliers : Patients âgés (65 ans et plus) : Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. Insuffisance rénale : OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population. Insuffisance hépatique : OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population. Population pédiatrique : Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'OZURDEX dans la population pédiatrique en rapport avec les oedèmes maculaires suite à une occlusion de la veine centrale de la rétine ou de la branche veineuse rétinienne. La tolérance et l'efficacité d'OZURDEX dans le traitement de l'uvéite dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Implant intravitréen à usage unique avec applicateur réservé à la voie intravitréenne uniquement. Chaque applicateur ne peut être utilisé qu'une seule fois pour le traitement d'un seul oeil. La procédure d'injection intravitréenne doit être réalisée en conditions d'asepsie contrôlées incluant le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent). Le patient doit être informé qu'il doit s'administrer un collyre antibiotique à large spectre durant les trois jours précédents et les 3 jours suivants chaque injection. Avant l'injection, la peau périoculaire, les paupières et la surface oculaire doivent être désinfectées (par exemple avec quelques gouttes d'une solution à base de povidone iodée à 5 % sur la conjonctive, comme lors des essais cliniques pour l'approbation d'OZURDEX) et une anesthésie locale adaptée doit être administrée. Retirer le sachet en aluminium de la boîte et vérifier qu'il n'est pas endommagé (voir rubrique Précautions particulières de mise au rebut et autres manipulations). Puis, sur un champ stérile, ouvrir le sachet et placer délicatement l'applicateur sur un plateau stérile. Retirer le capuchon de l'applicateur avec précaution. Une fois le sachet ouvert, l'applicateur doit être utilisé immédiatement. Tenir l'applicateur dans une main puis tirer sur la languette de sécurité jusqu'à ce qu'elle s'en détache. Ne pas tordre ou plier la languette. En maintenant le biseau de l'aiguille vers le haut, à l'opposé de la sclère, insérer l'aiguille dans la sclère sur environ 1 mm, puis la rediriger vers le centre de l'oeil dans la cavité vitréenne, jusqu'à ce que la gaine de silicone soit en contact avec la conjonctive. Exercer une pression lente sur le bouton déclencheur jusqu'à entendre un clic. Avant de retirer l'applicateur de l'oeil, s'assurer que le bouton déclencheur a été correctement actionné et qu'il est bloqué au ras de la surface de l'applicateur. Retirer l'aiguille en maintenant la même position que pour l'insertion dans le vitré. Immédiatement après l'injection d'OZURDEX, procéder à une ophtalmoscopie indirecte dans le quadrant d'injection afin de confirmer la mise en place de l'implant. Dans la grande majorité des cas, la visualisation est possible. Dans les cas où l'implant n'est pas visible, prendre alors un coton-tige stérile et appuyer légèrement sur la zone autour du site d'injection pour faire apparaître l'implant. A la suite de l'injection intravitréenne, les patients doivent continuer à recevoir un traitement antibiotique à large spectre. **CONTRE-INDICATIONS** : OZURDEX est contre-indiqué dans les situations suivantes : • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Composition qualitative et quantitative. » • Infection peri-oculaire ou oculaire active ou suspectée, incluant notamment la plupart des maladies virales de la cornée et de la conjonctive, dont la kératite épithéliale active à Herpès simplex (kératite dendritique), la vaccine, la varicelle, les infections mycobactériennes et les mycoses. • Glaucome avancé ne pouvant être correctement maîtrisé par la seule prise de médicaments. • OEil aphaque avec rupture de la capsule postérieure du cristallin. • OEil avec implant dans la chambre antérieure (ICA) et rupture de la capsule postérieure du cristallin. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI** : Les injections intravitréennes, dont les injections d'OZURDEX, peuvent être associées à une endophtalmie, une inflammation intraoculaire, une augmentation de la pression intraoculaire et un décollement de la rétine. Il convient de toujours appliquer les techniques d'asepsie appropriées à l'injection. De plus, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection ou d'augmentation de la pression intraoculaire. Le suivi peut consister en une vérification de la perfusion de la tête du nerf optique immédiatement après l'injection, une tonométrie dans les 30 minutes suivant l'injection et une biomicroscopie entre deux et sept jours après l'injection. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou toute autre pathologie citée précédemment doit être signalé sans délai (voir Effets indésirables). Tous les patients présentant une déchirure de la capsule postérieure du cristallin, par exemple ceux qui ont un implant postérieur et/ou ceux qui présentent une perte de substance de l'iris (suite à une iridectomie, par exemple) avec ou sans antécédents de vitrectomie, ont un risque de migration de l'implant vers la chambre antérieure. Chez ces patients, hormis les patients présentant une contre-indication (voir Contre-indications) qui ne doivent pas recevoir OZURDEX, OZURDEX doit être administré avec prudence et uniquement après une évaluation attentive des risques et bénéfices. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe de migration de l'implant. L'administration de corticostéroïdes peut provoquer des cataractes sous-capsulaires postérieures, un glaucome, et peut entraîner des infections oculaires secondaires. Suite à la première injection, l'incidence de la cataracte apparaît plus élevée chez les patients présentant une uvéite non-infectieuse du segment postérieur par comparaison aux patients présentant une OBVR/OVCR. Dans les études cliniques portant sur l'OBVR/OVCR, la cataracte a été rapportée plus fréquemment chez les patients phaques recevant une seconde injection (voir Effets indésirables). Un seul patient sur 368 a dû subir une intervention chirurgicale de la cataracte au cours du premier traitement et trois patients sur 302 durant le second traitement. Dans l'étude portant sur l'uvéite non infectieuse, 1 patient sur les 62 patients phaques a subi une intervention chirurgicale de la cataracte à la suite d'une seule injection. La prévalence d'une hémorragie conjonctivale chez les patients présentant une uvéite non-infectieuse du8 segment postérieur apparaît plus élevée par comparaison aux patients présentant une OBVR/OVCR. Ceci pourrait être imputable à la procédure d'injection intravitréenne ou à l'utilisation concomitante de traitements anti-inflammatoires à base de corticostéroïdes ou non-stéroïdiens locaux et/ou systémiques. Aucun traitement n'est nécessaire dans la mesure où la résolution est spontanée. Comme attendu avec les traitements corticostéroïdes oculaires et les injections intravitréennes, une augmentation de la pression intraoculaire (PIO) peut être observée. Parmi les patients présentant une augmentation de la PIO supérieure ou égale à 10 mmHg par rapport à la pression intraoculaire initiale, la grande majorité présentait cette augmentation environ 60 jours après l'injection. Par conséquent, une surveillance régulière de la PIO, quelle que soit la PIO initiale, est nécessaire et toute augmentation doit être prise en charge de manière adaptée après l'injection. Les patients âgés de moins de 45 ans présentant un oedème maculaire suite à une occlusion veineuse rétinienne ou une inflammation du segment postérieur de l'oeil sous forme d'uvéite non-infectieuse sont plus susceptibles de présenter une augmentation de la PIO. Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'Herpès simplex oculaire et ne doivent pas être utilisés en cas d'Herpès simplex oculaire actif. La tolérance et l'efficacité d'OZURDEX administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées. Un traitement bilatéral de façon simultanée n'est donc pas recommandé. OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'un oedème maculaire consécutif à une occlusion de la veine rétinienne avec ischémie rétinienne significative. De ce fait, OZURDEX n'est donc pas recommandé chez ces patients. Un traitement anticoagulant a été utilisé par 1,7 % des patients traités par OZURDEX. Aucun événement indésirable hémorragique n'a été rapporté chez ces patients. Des médicaments antiplaquettaires, tels que le clopidogrel, ont été utilisés chez plus de 40 % des patients, lors des études cliniques. Parmi les patients inclus dans les essais cliniques, qui recevaient un traitement antiagrégant plaquettaire, une plus grande proportion d'événements indésirables hémorragiques a été rapportée chez ceux traités par OZURDEX (27 %) que chez ceux du groupe contrôle (20 %). L'événement indésirable hémorragique le plus fréquemment rapporté était l'hémorragie conjonctivale (24 %). OZURDEX doit être utilisé avec précaution chez les patients traités par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS** : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. L'absorption systémique est minime et aucune interaction n'est attendue. **FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT** : Grossesse : Des études chez l'animal ont montré des effets tératogènes après administration topique oculaire (voir Données de sécurité préclinique). Il n'existe aucune donnée relative à l'administration par voie intravitréenne de la dexaméthasone chez la femme enceinte. Un traitement systémique à long terme par corticostéroïdes durant la grossesse augmente le risque de retard de croissance intra-utérin et d'insuffisance surrénalienne du nouveau-né. De ce fait, bien que l'exposition systémique à la dexaméthasone après traitement intraoculaire local soit

FR/0568/2013 - Visa n°13/07/67392081/PM/002

considérée comme très faible, un traitement par OZURDEX n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le foetus. Allaitement : La dexaméthasone est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet n'est attendu sur le nourrisson en raison de la voie d'administration et des taux systémiques résultants. Toutefois, OZURDEX n'est pas recommandé durant l'allaitement sauf en cas de nécessité avérée. Fécondité : Il n'existe pas de données concernant l'effet d'OZURDEX sur la fécondité. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES** : Les patients peuvent présenter une diminution temporaire de leur vision après l'injection intravitréenne d'OZURDEX (voir Effets indésirables). Ils ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser de machines jusqu'à ce que leur vision soit rétablie. **EFFETS INDESIRABLES** : OBVR/OVCR : a) La tolérance clinique d'OZURDEX chez les patients présentant un oedème maculaire suite à une occlusion de la veine centrale ou de la branche veineuse rétinienne a été évaluée par deux études de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo. Au total, 427 patients ont été randomisés pour recevoir OZURDEX et 426 pour recevoir un placebo au cours de ces deux études de phase III. Au total, 401 patients (94 %) randomisés et traités par OZURDEX ont complété la période initiale de traitement (jusqu'au 180e jour). 47,3 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable. L'augmentation de la pression intraoculaire (24 %) et l'hémorragie conjonctivale (14,7 %) étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu OZURDEX. Le profil de tolérance chez les patients souffrant d'une OBVR était similaire à celui observé chez les patients souffrant d'une OVCR. Toutefois, l'incidence globale des effets indésirables était plus importante dans le sous-groupe de patients atteints d'OVCR. b) Au cours des deux études cliniques de phase III, les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés comme liés au traitement par OZURDEX. Les effets indésirables très fréquents (≥ 1/10) ; fréquents (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rares (<1/10 000) sont présentés dans le tableau 1 par classe de systèmes d'organes MedDRA. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables – OBVR/OVCR

Classe des systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Fréquent	Maux de tête
Affections oculaires	Très fréquent	Augmentation de la pression intraoculaire, hémorragie conjonctivale*
	Fréquent	Hypertension oculaire, décollement du vitré, cataracte, cataracte sous-capsulaire, hémorragie du vitré*, trouble de la vision, opacités du vitré* (notamment corps flottants du vitré), douleurs oculaires*, photopsie*, oedème conjonctival*, inflammation de la chambre antérieure (effet Tyndall cellulaire)*, hyperémie conjonctivale*
	Peu fréquent	Déchirure rétinienne*, inflammation de la chambre antérieure (effet Tyndall protéique)*

* Effets indésirables considérés comme liés à la procédure d'injection intravitréenne plutôt qu'à l'implant de dexaméthasone lui-même.

c) L'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) avec OZURDEX, atteignait son maximum au 60e jour pour retrouver son niveau initial au 180e jour. Les augmentations de la PIO n'ont pas nécessité de traitement ou ont été prises en charge au moyen de traitements locaux administrés de façon temporaire, visant à diminuer la PIO. Pendant la période initiale de traitement, 0,7 % (3/421) des patients ayant reçu OZURDEX ont nécessité une intervention au laser ou chirurgicale pour la prise en charge de l'élévation de la PIO, contre 0,2 % (1/423) des patients ayant reçu un placebo. Le profil de tolérance chez les 341 patients suivis après une seconde injection d'OZURDEX était similaire à celui faisant suite à la première injection. 54 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable. L'incidence de l'augmentation de la PIO (24,9 %) était similaire à celle observée à la suite de la première injection, et de la même manière, la PIO a retrouvé sa valeur initiale au 180e jour. L'incidence globale des cataractes était plus élevée après 1 an qu'après les 6 premiers mois de traitement. **UVEITE** : a) La tolérance clinique d'OZURDEX chez des patients présentant une inflammation du segment postérieur de l'oeil de type uvéite non-infectieuse a été évaluée par une seule étude, multicentrique, en aveugle et randomisée. Au total, 77 patients ont été randomisés pour recevoir OZURDEX et 76 pour recevoir un placebo. Au total, 73 patients (95 %) randomisés et traités par OZURDEX ont terminé l'étude, d'une durée de 26 semaines. L'hémorragieconjonctivale (30,3 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (25,0 %) et la cataracte (11,8 %) étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu OZURDEX. b) Au cours de l'essai clinique de phase III, les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés comme liés au traitement par OZURDEX. Les effets indésirables très fréquents (≥ 1/10) ; fréquents (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rares (< 1/10 000) sont présentés dans le tableau 2 par classe de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2. Effets indésirables - Uvéite

Classe des systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Fréquent	Migraine
Affections oculaires	Très fréquent	Augmentation de la pression intraoculaire, cataracte, hémorragie conjonctivale*
	Fréquent	Décollement de la rétine, myodésopsies, opacités du vitré, blépharite, hyperémie de la sclère, altération de la vision, sensation anormale dans l'oeil*, prurit de la paupière

* Effets indésirables considérés comme liés à la procédure d'injection intravitréenne plutôt qu'à l'implant de dexaméthasone lui-même.

Expérience post-commercialisation : Les effets indésirables suivants ont été identifiés après la commercialisation d'OZURDEX : Affections oculaires : Endophtalmie (liée à l'injection) (voir également Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) Hypotonie de l'oeil (associée à une issue du vitré due à l'injection) , décollement de la rétine. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Complication de l'implantation du dispositif (mauvais positionnement de l'implant). Migration de l'implant avec ou sans oedème de la cornée (voir également rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **SURDOSAGE** : En cas de surdosage, la pression intraoculaire doit être surveillée et corrigée par un traitement, si le médecin le juge nécessaire. **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES** : Classe pharmacothérapeutique : ophtalmologie, anti-inflammatoires, Code ATC : S01BA01. Il a été démontré que la dexaméthasone, corticostéroïde puissant, permettait de supprimer l'inflammation en inhibant l'oedème, les dépôts de fibrine, les fuites capillaires et la migration phagocytaire de la réponse inflammatoire. Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) est une cytokine qui atteint des concentrations élevées lors du développement de l'oedème maculaire. C'est un facteur puissant de perméabilité vasculaire. Il a été démontré que les corticostéroïdes inhibaient l'expression du VEGF. De plus, les corticostéroïdes empêchent la sécrétion de prostaglandines, dont certaines ont été identifiées comme des médiateurs de l'oedème maculaire cystoïde. OBVR/OVCR : L'efficacité d'OZURDEX a été évaluée dans le cadre de deux études multicentriques, parallèles, randomisées en double aveugle versus placebo dont la méthodologie était identique et qui ont inclus au total 1267 patients randomisés pour recevoir un traitement par implant à la dexaméthasone 350 µg ou 700 µg ou un placebo (études 206207-008 et 206207-009). 427 patients ont reçu OZURDEX, 414 de la dexaméthasone 350 µg et 426 patients ont reçu un placebo. D'après les résultats d'analyses poolées, le groupe traité par un implant d'OZURDEX a montré un taux supérieur, statistiquement significatif, de répondeurs (définis comme les patients présentant une amélioration par rapport à la valeur initiale ≥ 15 lettres de la Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC), 90 jours après l'injection d'un implant par rapport au groupe ayant reçu le placebo (p < 0,001). Le tableau 3 indique la proportion de patients présentant une amélioration ≥ 15 lettres par rapport à la valeur initiale de la Meilleure Acuité Visuelle Corrigée après injection d'un seul implant. On a observé un effet du traitement dès la première visite de contrôle au 30e jour. L'efficacité maximale du traitement a été observée au 60e jour et une différence statistiquement significative en faveur d'OZURDEX a été observée pour le taux de répondeurs par comparaison au placebo, à tous les points de mesure jusqu'au 90e jour suivant l'injection. Au 180e jour, le taux de répondeurs présentant une amélioration ≥ 15 lettres par rapport à la valeur initiale de la MAVC, restait numériquement plus important pour le groupe traité par OZURDEX, que pour le groupe ayant reçu le placebo.

Tableau 3. Proportion de patients ayant présenté une amélioration de 15 lettres ou plus par rapport à la valeur initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée lors de l'oeil traité (combinée, ITT)

Consultation	OZURDEX N = 427	Placebo N = 426
30e jour	21,3 %*	7,5 %
60e jour	29,3 %*	11,3 %
90e jour	21,8 %*	13,1 %
180e jour	21,5 %	17,6 %

* Proportion significativement plus importante avec OZURDEX par comparaison avec le placebo (p < 0,001)

La variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale était significativement plus importante avec OZURDEX en comparaison avec le placebo, à tous les points de mesure. Dans chacune des études de phase III et dans l'analyse poolée, le délai d'amélioration ≥ 15 lettres (3 lignes) dans les courbes de réponse cumulées relatives à

FR/0568/2013 - Visa n°13/07/67392081/PM/002

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

la mesure de la MAVC était significativement différent entre OZURDEX, et le placebo ($p < 0,001$). Les patients traités par OZURDEX atteignaient cette amélioration d'acuité visuelle de 3 lignes plus tôt que les patients ayant reçu le placebo. OZURDEX était numériquement supérieur au placebo dans la prévention de la perte de vision. En effet, une proportion plus faible de patients présentait une détérioration de la vision ≥ 15 lettres dans le groupe OZURDEX au cours de la période d'évaluation de 6 mois. Dans chacune des études de phase III et dans l'analyse poolée, l'épaisseur moyenne de la rétine était significativement inférieure et la réduction moyenne par rapport à la mesure initiale était significativement plus importante avec OZURDEX (-207,9 microns) qu'avec le placebo (-95,0 microns) au 90e jour ($p < 0,001$, données poolées). L'effet du traitement évalué par la mesure de la MAVC au 90e jour est donc conforté par ces données anatomiques. Au 180e jour, la réduction de l'épaisseur moyenne de la rétine n'était pas significative (-119,3 microns), en comparaison avec le groupe placebo. Les patients ayant une valeur de MAVC < 84 ou présentant une épaisseur rétinienne > 250 microns, mesurée par tomographie en cohérence optique (OCT), et qui selon l'investigateur ne présentaient pas de risque, ont pu poursuivre le traitement par OZURDEX dans le cadre d'une extension de l'étude en ouvert. Parmi les patients traités lors de cette extension, 98 % d'entre eux ont reçu une injection d'OZURDEX 5 à 7 mois après le traitement initial. Comme lors du traitement initial, la réponse maximale a été observée au 60e jour de la phase en ouvert. Les taux de réponses cumulées étaient supérieurs lors de la période en ouvert chez les patients ayant reçu deux injections consécutives d'OZURDEX, par comparaison avec les patients n'ayant pas reçu d'injection d'OZURDEX durant la période initiale. La proportion de répondeurs à chaque point de mesure restait toujours plus importante après le second traitement qu'après le premier traitement. En revanche, lorsque le traitement est retardé de 6 mois on observe une proportion plus faible de répondeurs, à tous les points de mesure de la phase ouverte, par rapport aux patients ayant reçu une seconde injection d'OZURDEX.
Uvéite : L'efficacité clinique d'OZURDEX dans le traitement d'une inflammation oculaire non-infectieuse du segment postérieur chez des patients atteints d'uvéite a été évaluée parune seule étude multicentrique, en aveugle et randomisée. Au total, 229 patients ont été randomisés pour recevoir des implants à la dexaméthasone 350 µg ou 700 µg ou un placebo. Sur ces 229 patients, 77 ont été randomisés pour recevoir OZURDEX, 76 pour recevoir de la dexaméthasone 350 µg et 76 patients pour recevoir un placebo. Au total, 95 % des patients ont terminé l'étude, d'une durée de 26 semaines. La proportion de patients présentant un score de voile vitréen de 0 dans l'oeil étudié à la semaine 8 (critère principal d'évaluation) était 4 fois supérieure avec OZURDEX (46,8 %) qu'avec un placebo (11,8 %), $p < 0,001$. La supériorité statistique a été maintenue jusqu'à la semaine 26 comprise ($p \leq 0,014$), comme le montre le tableau 4. Les courbes des taux de réponse cumulées (délai d'obtention d'un score de voile vitréen de 0) étaient significativement différentes pour le groupe OZURDEX par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$), les patients ayant reçu de la dexaméthasone présentant un délai d'action plus rapide et une meilleure réponse au traitement. La réduction du voile vitréen s'accompagnait d'une amélioration de l'acuité visuelle. La proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 15 lettres par rapport à la valeur initiale de la MAVC (Meilleure Acuité Visuelle Corrigée) pour l'oeil étudié à la semaine 8 était plus de 6 fois supérieure avec OZURDEX (42,9 %) qu'avec un placebo (6,6 %), $p < 0,001$. La supériorité statistique a été obtenue à la semaine 3 et maintenue jusqu'à la semaine 26 comprise ($p \leq 0,001$), comme le montre le tableau 4. La proportion de patients ayant besoin de traitements de secours depuis la période initiale jusqu'à la semaine 8 était près de 3 fois inférieure avec OZURDEX (7,8 %) qu'avec un placebo (22,4 %), $p = 0,012$.

Tableau 4. Proportion de patients ayant présenté un score de voile vitréen de zéro et une amélioration de 15 lettres ou plus par rapport à la valeur initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée lors de l'oeil traité (population en intention de traiter)

Visite	Score de voile vitréen de zéro		Amélioration de 15 lettres ou plus par rapport à la valeur initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée	
	DEX 700 N = 77	Placebo N = 76	DEX 700 N = 77	Placebo N = 76
Semaine 3	23,4 %	11,8 %	32,5 %a	3,9 %
Semaine 6	42,9 %a	9,2 %	41,6 %a	7,9 %
Semaine 8	46,8 %a	11,8 %	42,9 %a	6,6 %
Semaine 12	45,5 %a	13,2 %	41,6 %a	13,2 %
Semaine 16	40,3 %b	21,1 %	39,0 %a	13,2 %
Semaine 20	39,0 %c	19,7 %	40,3 %a	13,2 %
Semaine 26	31,2 %d	14,5 %	37,7 %a	13,2 %
a $p < 0,001$; b $p = 0,010$; c $p = 0,009$; d $p = 0,014$				

Population pédiatrique : L'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency) a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études menées avec OZURDEX dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique concernant l'occlusion veineuse rétinienne. Voir Posologie et mode d'administration pour en savoir plus sur l'utilisation en pédiatrie. **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES** : Chez 21 patients issus des deux études d'efficacité sur 6 mois, les concentrations plasmatiques ont été mesurées avant administration et aux 7e, 30e, 60e et 90e jours suivant la mise en place de l'implant intravitréen contenant 350 µg ou 700 µg de dexaméthasone. 95 % des concentrations plasmatiques en dexaméthasone mesurées pour le groupe ayant reçu un dosage à 350 µg et 86 % de ces concentrations pour le groupe ayant reçu un dosage à 700 µg étaient en dessous de la limite inférieure de quantification (0,05 ng/ml). La valeur la plus élevée de la concentration plasmatique (0,094 ng/ml) a été observée chez un sujet du groupe ayant reçu un dosage à 700 µg. La concentration plasmatique en dexaméthasone ne semblait pas liée à l'âge, au poids ou encore au sexe des patients. Dans une étude de six mois réalisée chez le singe, après une seule injection intravitréenne d'OZURDEX, la concentration maximale (Cmax) en dexaméthasone de l'humeur vitrée était de 100 ng/ml au 42e jour suivant l'injection et de 5,57 ng/ml au 91e jour. La dexaméthasone était toujours décelable dans le vitré 6 mois après l'injection. La concentration en dexaméthasone se classait ainsi : rétine > iris > corps ciliaire > humeur vitrée > humeur aqueuse > plasma. Dans une étude de métabolisme in vitro, après incubation, pendant 18 heures, de dexaméthasone marquée au C14 avec des échantillons de cornée humaine, de corps ciliaire, d'iris, de choroïde, de rétine, d'humeur vitrée et de tissu scléral, aucun métabolite n'a été retrouvé. Ces résultats sont en accord avec ceux provenant d'autres études sur le métabolisme oculaire chez le lapin et le singe. La dexaméthasone est transformée en lipides et métabolites hydrosolubles pouvant être excrétés dans la bile et l'urine. La matrice d'OZURDEX se dégrade progressivement en acide lactique et acide glycolique par simple hydrolyse. Elle se décompose ensuite en dioxyde de carbone et en eau. **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE** : Dans les études précliniques, des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des doses largement supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme, et de ce fait ont peu de pertinence clinique. Aucune donnée relative à la mutagénicité, à la cancérogénèse ou la toxicité sur la reproduction ou le développement n'est disponible pour OZURDEX. La dexaméthasone est tératogène chez la souris et le lapin après application topique ophtalmique. L'exposition à la dexaméthasone de l'oeil sain/non traité par diffusion contralatérale a été observée chez les lapins après administration de l'implant dans le segment postérieur de l'oeil. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : **DUREE DE CONSERVATION** : 3 ans. **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION** : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR** : 1 kit contient : 1 implant en forme de tige stérile, à libération prolongée, contenant 700 microgrammes de dexaméthasone, inséré dans l'aiguille (acier inoxydable) d'un applicateur jetable. L'applicateur se compose d'un piston (acier inoxydable) situé à l'intérieur d'une aiguille dans laquelle un implant est placé et maintenu en position par une gaine (silicone). Le piston est contrôlé par un levier situé sur le côté du corps de l'applicateur. L'aiguille est protégée par un capuchon et le levier par une languette de sécurité. L'applicateur contenant l'implant est conditionné dans un sachet en aluminium contenant un agent dessicatif. **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE MISE AU REBUT ET AUTRES MANIPULATIONS** : OZURDEX est à usage unique. Chaque applicateur ne peut être utilisé qu'une seule fois pour le traitement d'un seul oeil. Si le sachet en aluminium contenant l'applicateur est endommagé, ne pas l'utiliser. Une fois le sachet ouvert, l'applicateur doit être utilisé immédiatement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : ALLERGAN PHARMACEUTICALS IRELAND Castlebar Road, Co. Mayo Wesport, Irlande **DONNEES ADMINISTRATIVES** : AMM EU/1/10/638/001 (27/07/2010) - CIP N° 3400949407118 : implant intravitréen avec applicateur – Boite de 1 (sachet aluminium). Prix public TTC : 1069,27 €. Médicament d'exception. Médicament soumis à prescription médicale réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Agréé aux collectivités. Remboursé Séc. Soc. à 100 %. Liste I. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Mai 2013. OZURC02_13. Représentant local : ALLERGAN France SAS - 12, place de la Défense. 92 400 COURBEVOIE - Tél. 01 49 07 83 00. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu/.

ALLERGAN Ophtalmologie

FR/0568/2013 - Visa n°13/07/67392081/PM/002

Mensuel # 218 • Décembre 2014
Cahier 1

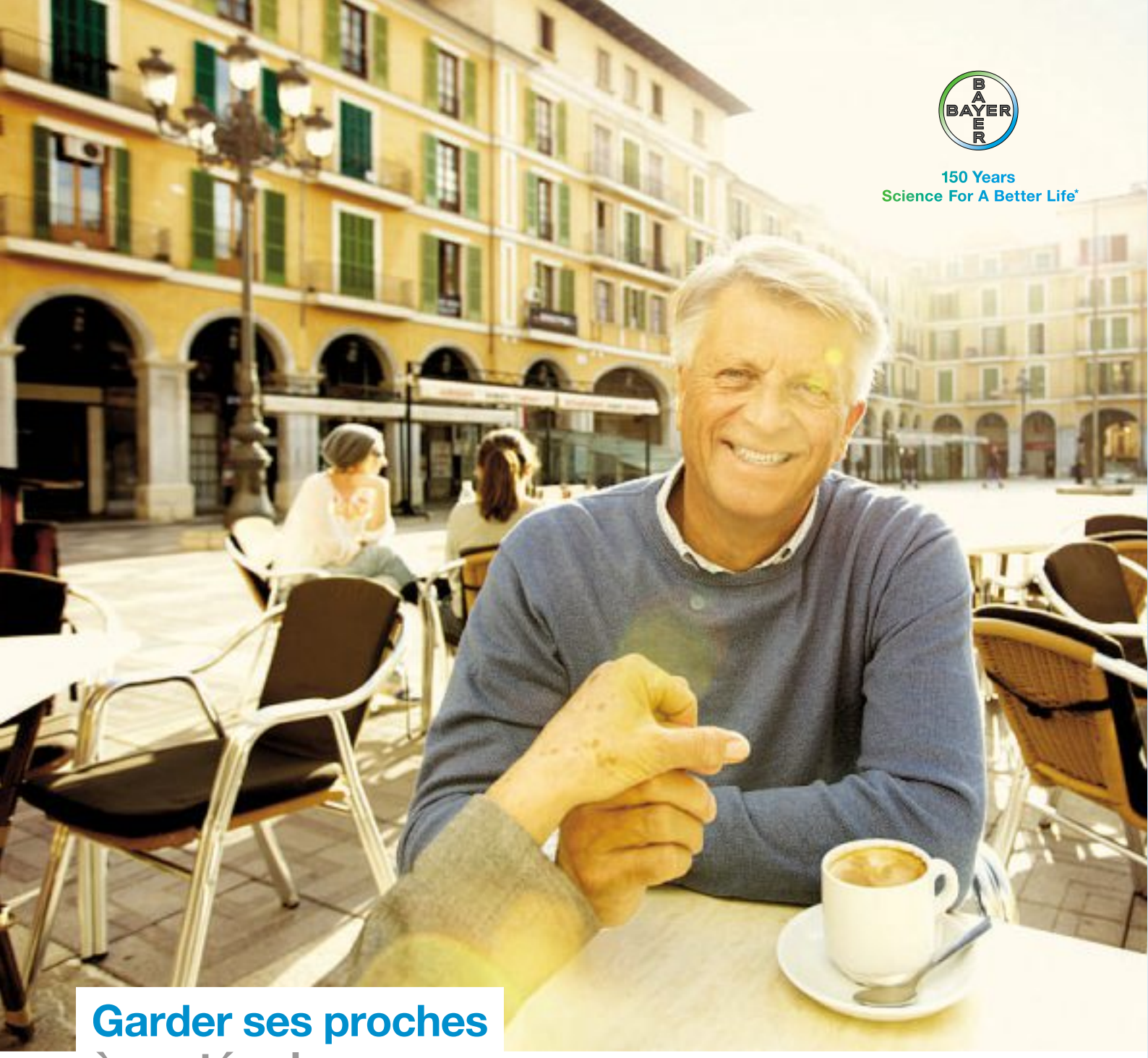
réalités
OPHTALMOLOGIQUES

Le dossier :
Les tumeurs oculaires de l'enfant

Préchargement et motorisation des injections en chirurgie de la cataracte

Place de l'implant de dexaméthasone dans la prise en charge de l'œdème maculaire du diabétique en 2014 ?

Toute l'équipe de Réalités Ophtalmologiques vous souhaite d'excellentes fêtes de fin d'année



150 Years
Science For A Better Life*

Garder ses proches
à portée de vue.

Pouvoir regarder le monde qui nous entoure nous permet d'aimer, rire, rêver, créer et explorer. C'est pourquoi Bayer HealthCare s'est engagé dans la lutte contre les maladies de la rétine qui touchent chaque année des millions de personnes dans le monde. La recherche Bayer HealthCare a déjà fait de grandes avancées, mais nous ne cesserons jamais de voir toujours plus loin.

www.bayerhealthcare.fr

* 150 ans. La science améliore la vie.

23414-0913 - L.FR.SM.10.2013.0285 - Bayer HealthCare SAS au capital de 47 857 291,14 € - 706 580 149 RCS Lille

JIFRO

8es Journées Interactives de Formation de Réalités Ophtalmologiques

- Jeudi 29 janvier
  Macula : prévenir, dépister et traiter les affections maculaires
  sous la présidence de M. Weber

- Vendredi 30 janvier
  Ophtalmopédiatrie : les pathologies et les troubles visuels, du nouveau-né à l'adolescent
  sous la présidence de D. Brémond-Gignac

JEUDI 29 ET VENDREDI 30 JANVIER 2015

PALAIS DES CONGRÈS – VERSAILLES

Inscription

Vous pouvez vous inscrire :

- soit en remplissant le bulletin page 46
- soit directement sur www.jifro.info ou www.realites-ophtalmologiques.com

La gamme de LIO TECNIS®:

Des performances et des résultats prouvés.
Une tranquillité d'esprit inestimable.

TECNIS®
GAMME DE LIO

Préchargée | Multifocale torique | Multifocale | Torique | Monofocale

Les informations contenues dans ce document sont destinées aux professionnels de santé. Les implants de la gamme Tecnis® (lentilles intraoculaires de chambre postérieure, monoblocs) sont des dispositifs médicaux de classe IIb. Mandataire : AMO Ireland. Organisme notifié : Dekra N°0344. La notice de chaque produit contient les informations indispensables pour un bon usage du produit. Les instructions qui y figurent doivent être consultées attentivement.

AMO France SAS • Greenside 15 • 750 Avenue de Roumanille • 06410 BIOT • France

TECNIS est une marque déposée par ou sous licence des Laboratoires Abbott, de leurs subdivisions ou de leurs filiales.
©2012 Abbott Medical Optics Inc. 2012.11.26-CT6037-FRN 1212AMOPM023

Abbott
A Promise for Life

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

Comité Scientifique

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

Comité de Lecture

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

Comité de rédaction

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

Rédacteurs en Chef

Dr T. Desmettre, Dr D. Gatinel

Conseiller de la rédaction

Dr T. Amzallag

Directeur de la Publication

Dr R. Niddam

Secrétariat de Rédaction

A. Le Fur

Rédacteur graphiste

M. Perazzi

Maquette, PAO

J. Delorme

Chef de projet Web

J. Nakache

Publicité

D. Chargy

Réalités ophtalmologiques

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

Imprimerie

Impression : bialec – Nancy
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 – 54001 Nancy cedex
Commission paritaire : 0116 T 81115
ISSN : 1242–0018
Dépôt légal : 4e trimestre 2014

Cahier 1/
Décembre 2014

#218

Brèves

8 **Pseudodrusen réticulés et évolutivité de la DMLA**

Un système de détection des métamorphopsies à domicile
T. Desmettre

Le dossier

Les tumeurs oculaires de l'enfant

11 **Éditorial**
L. Desjardins

12 **Le rétinoblastome : nouveautés thérapeutiques**
L. Lumbroso-Le Rouic

16 **Tumeurs intraoculaires rares de l'enfant**
N. Cassoux

19 **Les tumeurs conjonctivales de l'enfant sont le plus souvent bénignes**
C. Levy-Gabriel

24 **Les rhabdomyosarcomes orbitaires de l'enfant : une urgence thérapeutique**
H. Boutroux, D. Orbach, H. Brisse, S. Helfre, C. Levy

29 **En pratique, on retiendra**

Revues générales

31 **Préchargement et motorisation des injections en chirurgie de la cataracte (II)**
T. Amzallag

40 **Place de l'implant de dexaméthasone dans la prise en charge de l'œdème maculaire du diabétique en 2014**
M.-N. Delyfer

- Un cahier 2 "Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine" numéro 12.
- Un cahier 3 "Centurion® : un nouveau standard dans la chirurgie de la cataracte ? Avis d'experts".
- Le programme scientifique des 8es JIFRO sont routés avec ce numéro.

- Un bulletin d'abonnement est en page 30.

- Image de couverture : © Vanatchanan/shutterstock.com

Brèves

Pseudodrusen réticulés et évolutivité de la DMLA

Hogg RE, Silva R, Staurenghi G. *et al.* Clinical characteristics of reticular pseudodrusen in the fellow eye of patients with unilateral neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2014;121:1748-1755.

Les drusen sont des dépôts sous-rétiniens globalement considérés comme un marqueur de la DMLA, ou tout au moins de l'âge. Un défaut de résorption à travers une membrane de Bruch qui perd progressivement sa perméabilité est généralement présenté comme un élément important de leur pathogénie [1]. La classification des drusen a été établie en termes de taille (moins de 63 µm, entre 63 et 125 µm, plus de 125 µm...), de texture (*soft*, calcifiée, dure…), ou suivant l'aspect de leurs bords (distincts ou flous). Cette classification avait été progressivement établie avant l'ère de l'OCT sur la base des clichés monochromatiques, des rétinographies couleurs et de l'angiographie à la fluorescéine. La taille des drusen a été utilisée pour grader l'évolutivité de la DMLA dans le rapport 18 de l'AREDS [2]. Ce *grading* permet de chiffrer, avec une certaine précision, le risque de complication néovasculaire en fonction de la présence de grands drusen et de migrations pigmentaires au niveau de la macula.

Pourtant, depuis une dizaine d'années, l'OCT, l'imagerie infrarouge et l'utilisation plus répandue de l'autofluorescence permettent de mieux différencier les drusen et de préciser les risques de progression vers une forme évoluée de DMLA [3]. Les pseudodrusen réticulés ont été individualisés relativement récemment, d'abord sur les clichés monochromatiques bleus puis en autofluorescence [4]. Leur bonne visibilité sur le cliché bleu (***fig. 1***) correspond à leur situation en avant de l'épithélium pigmentaire [3]. Certains auteurs ont montré que ces pseudodrusen réticulés pouvaient être un facteur prédictif de néovascularisation choroïdienne chez des patients présentant une forme dite intermédiaire de DMLA [5].

Cette étude internationale de cohorte réalisée sur trois centres (britannique, portugais, italien) comportait 105 patients présentant une DMLA avec des néovaisseaux choroïdiens sur un seul œil. Tout au long du suivi (au moins 12 mois pour tous les patients), les auteurs ont évalué sur l'œil exempt de néovaisseaux la présence ou non de pseudodrusen réticulés et le risque d'évolution vers une forme évoluée de DMLA. Ils ont utilisé un test d'acuité en vision scotopique (*Smith-Kettlewell low-luminance acuity test* [SKILL]). L'épaisseur rétinienne parafovéale et l'épaisseur choroïdienne étaient mesurées en OCT spectral.

Des pseudodrusen réticulés ont été observés chez 43 patients (41 %). Le SKILL était significativement plus faible chez les patients présentant des pseudodrusen réticulés. L'épaisseur rétinienne parafovéale et l'épaisseur choroïdienne étaient significativement moindres chez les patients avec pseudodrusen réticulés que chez les autres. Enfin, après correction de l'âge et du sexe, la présence de pseudodrusen réticulés était associée de façon positive au développement de néovaisseaux choroïdiens (*odds ratio* 5,5 ; IC à 95 % {1,1 à 28,8}) p = 0,042.

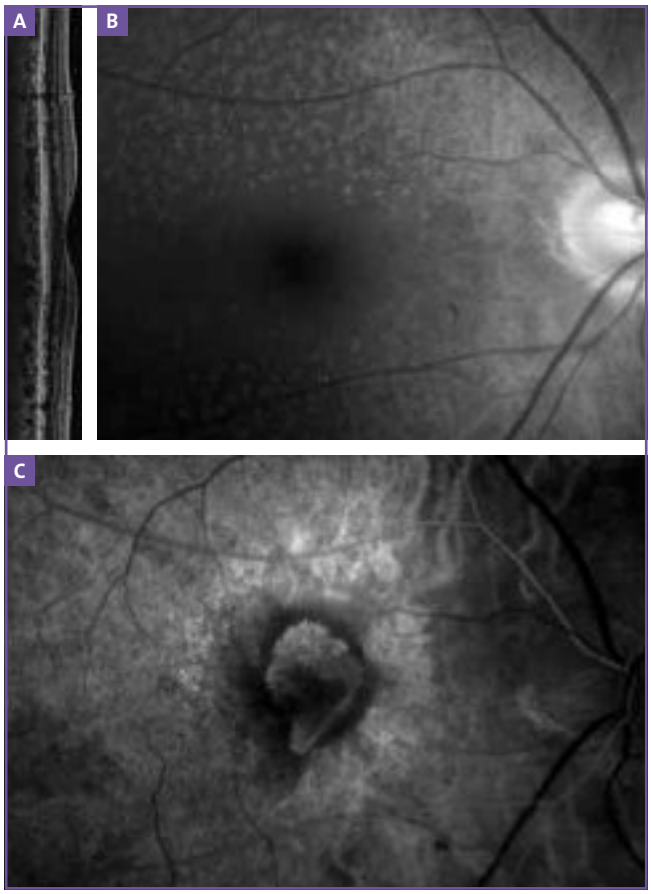


Fig. 1 : Pseudodrusen réticulés : **A et B.** OCT et cliché bleu initial montrant l'aspect réticulés. On note l'épaisseur choroïdienne relativement faible. Par ailleurs, on observe de rares drusen séreux et aucune migration pigmentaire. **C.** Après 6 mois, l'angiographie montre une plage de néovaisseaux choroïdiens visibles rétrofovéaux.

La baisse des performances visuelles en conditions scotopiques peut être rapprochée de la perte des bâtonnets de la couronne périfovéale, décrite par plusieurs auteurs au cours des stades précoces de la DMLA [6]. La situation relativement périphérique des pseudodrusen réticulés serait d'ailleurs cohérente avec un dysfonctionnement prépondérant du couple EP-bâtonnets plutôt que EP-cônes. Enfin, les auteurs discutent l'amincissement choroïdien qui serait en faveur des théories vasculaires de la pathogénie de la DMLA.

En pratique, il importe bien entendu d'insister sur la surveillance de nos patients porteurs de pseudodrusen réticulés.

Bibliographie

1. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB *et al*. International ARM Epidemiological Study Group. An international classification and grading system for age-related maculopathy and agerelated macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 1995;39:367-374.
2. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE *et al*. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*, 2005;123:1570-1574.
3. Spaide RF, Curcio CA. Drusen characterization with multimodal imaging. *Retina*, 2010;30:1441-1454.
4. Zweifel SA, Spaide RF, Curcio CA *et al*. Reticular pseudodrusen are subretinal drusenoid deposits. *Ophthalmology*, 2010;117:303-312.
5. Cohen SY *et al*. Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration with newly diagnosed choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*, 2007;91:354-359.
6. Ach T, Huisingh C, McGwin G Jr. *et al*. Quantitative autofluorescence and cell density maps of the human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;55:4832-4841.

Un système de détection des métamorphopsies à domicile

Chew E, Clemons T, Bressler S *et al*. Randomized Trial of a Home Monitoring System for Early Detection of Choroidal Neovascularization Home Monitoring of the Eye (HOME) Study. *Ophthalmology*, 2014;121:535-544.

Les auteurs cherchaient à évaluer l'intérêt d'un dispositif de surveillance à domicile des métamorphopsies (ForeseeHome, Tel Aviv, Israël) chez des patients qui présentent une forme 3 ou 4 de l'AREDS. Les auteurs visaient en particulier à évaluer si ce système de périmétrie maculaire, utilisant une hyperacuité et un système de télésurveillance, permettait de détecter de façon précoce – avec une moindre baisse d'acuité visuelle – la survenue de néovaisseaux choroïdiens de la DMLA.

Plusieurs études ont en effet montré que niveau initial de l'acuité visuelle était le principal facteur prédictif du résultat fonctionnel du traitement par anti-VEGF des néovaisseaux de la DMLA [1-7]. La surveillance habituelle repose sur l'utilisation d'une grille d'Amsler avec des résultats qui peuvent être décevants [8]. Les auteurs utilisent un dispositif d'évaluation des métamorphopsies basée sur une périmétrie maculaire avec hyperacuité utilisé au domicile (***fig. 2***). Le système est relié à un centre d'appel qui prévient l'ophtalmologiste en cas de modification fonctionnelle. Le médecin peut alors proposer un rendez-vous rapide au patient.

L'étude comportait 1 520 participants de l'étude AREDS, avec un âge moyen de 72,5 ans, qui ont été inclus dans un programme de surveillance à domicile dans 44 centres cliniques. Dans le bras "soins standard" (n = 757), il était recommandé de réaliser une autosurveillance attentive et de consulter rapidement en cas de survenue de métamorphopsies ou de modification fonctionnelle brutale. Dans le bras utilisant le dispositif ForeseeHome (n = 763), les participants utilisaient l'appareil quotidiennement, et les données de la périmétrie en hyperacuité étaient reçues par le centre d'appel qui avertissait le centre clinique en cas de modification, ce qui permettait de convoquer le patient.

Le critère de jugement principal était la différence d'acuité visuelle entre le moment de l'inclusion et la détection des néovaisseaux. Le diagnostic des néovaisseaux était fait comme habituellement sur la base de l'examen clinique et des examens comportant des rétinographies couleurs, une angiographie à la fluorescéine, un OCT.

Le suivi moyen a été de 1,4 an entre juillet 2010 et avril 2013. Lors de l'analyse intermédiaire, 51 patients du groupe ForeseeHome et 31 du le groupe "soins standard" avaient évolué vers des néovaisseaux choroïdiens. Parmi ces patients évoluant vers des

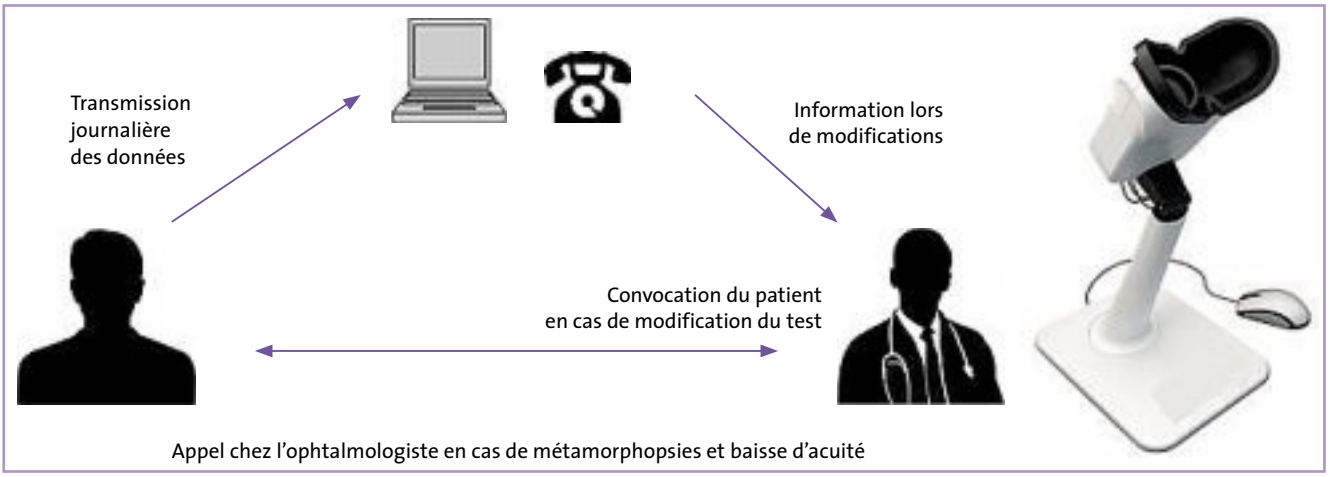


Fig. 2 : Dispositif ForeseeHome.

Brèves

néovaisseaux choroïdiens, l'analyse statistique a montré une différence significative entre la variation d'acuité visuelle des patients suivis en soins standard (médiane 9 lettres ; IC 95 % {14,0 à 4,0} et celle des patients bénéficiant d'une surveillance avec le ForeseeHome (médiane 4 lettres ; IC 95 % {11,0 à 1,0}) p = 0,021. Les patients bénéficiant du dispositif avaient une moindre baisse d'acuité visuelle lors du diagnostic des néovaisseaux. Le comité de surveillance des données de l'étude a recommandé l'arrêt de l'étude en raison de ce résultat favorable.

Il aurait été intéressant que l'étude soit poursuivie pour montrer effectivement un bon résultat final après traitement par anti-VEGF. Cependant, les données de la littérature sur l'intérêt du diagnostic précoce des néovaisseaux sont abondantes. L'étude ne comportait que des patients avec des stades intermédiaires (stades 3 et 4 de l'AREDS). Il serait intéressant d'évaluer l'intérêt du dispositif pour la surveillance des formes atrophiques de DMLA qui évoluent parfois vers la formation de néovaisseaux choroïdiens.

Bibliographie

1. Ying GS, Huang J, Maguire MG *et al.* Comparison of Age related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Baseline predictors for one-year visual outcomes withranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2013;120:122-129.
2. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K *et al.* Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmology*, 2007;144:850-857.
3. CATT Research Group; Martin DF, Maguire MG, Ying GS *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for neovscular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2011;365:1897-1908.
4. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS *et al.* MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006;355:1419-1431.
5. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA *et al.* Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*, 2012;119:1399-1411.
6. Heier JS, Brown DM, Chong V *et al.*; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012;119:2537-2548.
7. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC *et al.*; MARINA Study Group. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2007;114:246-252.
8. Fine AM, Elman MJ, Ebert JE *et al.* Earliest symptoms caused by neovascular membranes in the macula. *Arch Ophthalmol*, 1986;104:513-514.

T. DESMETTRE
Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.

OCT RTVue XR AVANTI

Commercialisé par EBC Europe et Optovue en cette fin d'année 2014, le nouveau module d'OCT angiographie pour OCT RTVue XR AVANTI est une vraie avancée technologique. Utilisant une technologie baptisé SSADA (*Split-Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography*), ce module permet de mettre en évidence les flux sanguins aux niveaux rétiniens sans aucune injection de produit de contraste. Il permet en outre de séparer les différents réseaux vasculaires en isolant par imagerie En-Face les différentes couches rétiniennes facilitant la mise en évidence des néovaisseaux. Dans le futur, il sera même possible de quantifier le flux sanguin dans les veines et artères.

Appliqué à la tête du nerf optique, cet OCT permettra de quantifier la baisse de flux chez les patients glaucomateux, offrant un nouvel indice pour le dépistage et le suivi de ces patients.

J.N.
D'après un communiqué de presse de EBC Europe et Optovue

LE DOSSIER
Les tumeurs oculaires de l'enfant

Éditorial

→ L. DESJARDINS
Service d'Ophtalmologie,
Institut Curie, PARIS.

Les tumeurs ophtalmiques de l'enfant sont dominées par le rétinoblastome pour les tumeurs intraoculaires et par le rhabdomyosarcome pour l'orbite. Ce sont des tumeurs malignes rares qui, du fait de leur rapidité d'évolution, constituent une urgence thérapeutique. Dans les deux cas, le diagnostic précoce repose sur l'ophtalmologiste, et il est essentiel.

Tumeurs intraoculaires

Le rétinoblastome est une tumeur qui met en jeu le pronostic esthétique, visuel et parfois le pronostic vital. C'est la première tumeur dont l'origine génétique a pu être démontrée. Les traitements conservateurs ont beaucoup évolué au cours des 20 dernières années. La radiothérapie a vu ses indications diminuer au profit des traitements utilisant la chimiothérapie. Les voies d'administration de la chimiothérapie se sont diversifiées avec l'apparition des voies intra-artérielle et intravitréenne. Ainsi, les résultats s'améliorent mais la prise en charge requiert des traitements hyperspécialisés et un suivi intensif. Les défis à relever dans cette maladie sont le développement de centres de traitement compétents dans les pays en voie de développement et la prise en charge ophtalmologique, génétique, pédiatrique et obstétricale des formes familiales.

D'autres tumeurs intraoculaires sont encore plus rares comme le médulloépithéliome qui peut présenter des formes agressives capables de métastaser, le léiomyome qui prend l'aspect d'un mélanome et est souvent diagnostiqué par l'examen anatomopathologique. Enfin, le mélanome malin de l'uvée est exceptionnel chez l'enfant mais peut néanmoins survenir même avant l'âge de 10 ans.

Tumeurs conjonctivales

Les tumeurs conjonctivales de l'enfant sont la plupart du temps des lésions bénignes. La plus fréquente est le nævus conjonctival, mais des papillomes peuvent aussi se rencontrer. Des tumeurs malignes peuvent se développer chez les enfants atteints de *xeroderma pigmentosum*, mais en l'absence de prédisposition particulière, elles sont exceptionnelles chez l'enfant.

Le rhabdomyosarcome de l'orbite

Il devrait être évoqué devant toute exophtalmie rapidement évolutive, mais peut aussi se présenter comme une masse conjonctivale ou palpébrale. Sous réserve d'une prise en charge précoce, la plupart des enfants guérissent au prix parfois de séquelles esthétiques et visuelles.

LE DOSSIER
Les tumeurs oculaires de l'enfant

Le rétinoblastome : nouveautés thérapeutiques

RÉSUMÉ : Le rétinoblastome est une tumeur maligne intraoculaire rare du petit enfant. Le pronostic vital est excellent dans les pays développés. Le traitement conservateur de première ligne fait souvent appel à une chimiothérapie par voie veineuse ou intra-artérielle dans l'artère ophtalmique. Les résultats sont satisfaisants pour les atteintes oculaires les moins étendues, mais les formes intraoculaires très évoluées peuvent encore nécessiter une énucléation.
Le rétinoblastome est lié à une anomalie génétique du gène *RB1*. Tous les enfants atteints doivent bénéficier d'une consultation de génétique et de la recherche de la mutation, y compris chez les enfants ayant une forme unilatérale, qui peuvent être porteurs dans 15 % des cas. Cela permet aussi d'adapter le suivi de dépistage systématique des enfants apparentés au sujet porteur.

→ **L. LUMBROSO-LE ROUIC**
Service d'Oncologie oculaire, Institut Curie, PARIS.

Le rétinoblastome est la tumeur maligne la plus fréquente de l'enfant. Il s'agit d'une pathologie très rare (50 cas par an en France métropolitaine) [1]. L'atteinte oculaire peut être bilatérale, toutes ces formes sont héréditaires ; les enfants ont une anomalie du gène *RB1*, et l'âge moyen au diagnostic est de 12 mois. Les formes unilatérales surviennent chez des enfants plus grands (moyenne d'âge 24 mois), et 10 à 15 % de ces enfants peuvent être porteurs de l'anomalie du gène *RB1*.

Dans les pays industrialisés, le pronostic vital est bon avec plus de 95 % de guérisons. Malheureusement, la conservation oculaire n'est pas toujours possible, et le pronostic visuel dépend de l'étendue des lésions et leur localisation.

Diagnostic et prise en charge

Les signes d'appel les plus fréquents de la maladie sont la **leucocorie** et le **strabisme**. Le diagnostic est essentiellement clinique ; le FO permet la visualisation d'une masse tumorale blanchâtre, souvent calcifiée, cliniquement très évocatrice (***fig. 1***). La prise en charge est urgente et se fait en milieu spécialisé. L'évaluation oculaire est réalisée sous anesthésie générale. L'examen est ensuite complété par une imagerie orbitaire et cérébrale par IRM. Le reste du bilan général est discuté et adapté au cas par cas en fonction de l'étendue initiale de la maladie oculaire.

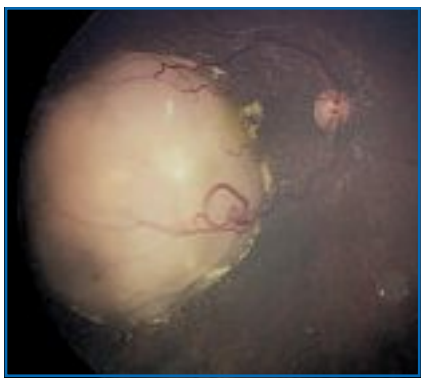


FIG. 1 : Aspect au diagnostic d'un rétinoblastome unilatéral avec masse blanche en partie fragmentée.

Traitement

Le traitement du rétinoblastome est complexe. Les indications thérapeutiques prennent en compte le caractère uni ou bilatéral de la maladie, l'âge de l'enfant, l'étendue intraoculaire du rétinoblastome et sa localisation par rapport à la macula ou le nerf optique.

Malheureusement, encore aujourd'hui, beaucoup d'enfants atteints nécessitent une énucléation (en particulier dans les formes unilatérales). Lorsque l'atteinte intraoculaire le permet, un traitement conservateur est proposé. La stratégie conservatrice de première ligne comporte, dans la grande majorité des cas, une chimiothérapie néoadjuvante afin de faire diminuer le volume tumoral, qui sera ensuite poursuivie et associée à des traitements locaux sur chaque tumeur oculaire (cryoapplication pour les lésions périphériques et thermothérapie par laser diode pour les lésions postérieures ou équatoriales, disques radioactifs) [2, 3]. En France, la thermochimiothérapie (l'association de la thermothérapie laser à la chimiothérapie intraveineuse par carboplatine seul) est la modalité de traitement conservateur la plus fréquemment proposée [4].

Plusieurs cures de cette association chimiothérapie intraveineuse et traitements oculaires (de 3 à 6 cures) sont nécessaires pour obtenir un bon contrôle tumoral.

Le taux de conservation oculaire est très satisfaisant pour les tumeurs les moins évoluées. Malheureusement, malgré des traitements lourds et prolongés, des échecs restent possibles, surtout dans les formes les plus avancées nécessitant une énucléation secondaire. C'est pour améliorer le pronostic de conservation oculaire de ces formes étendues (groupes D de la classification IRC [5]) que d'autres modalités thérapeutiques sont recherchées pour, essentiellement, augmenter la pénétration intraoculaire de la chimiothérapie tout en minimisant au maximum le passage systémique. La mauvaise pénétration intraoculaire des chimiothérapies, tout particulièrement au niveau du vitré, peut expliquer en partie les échecs thérapeutiques. D'autres voies d'administration ont donc été développées en alternative de la voie intraveineuse classique ; elles représentent les principales nouveautés dans la prise en charge thérapeutique du rétinoblastome.

L'administration de la chimiothérapie se réalise désormais aussi par voie intra-artérielle directement dans l'artère ophtalmique, par voie périoculaire ou intravitréenne.

1. L'injection de chimiothérapie dans l'artère ophtalmique

Il s'agit d'une cathétérisation intra-artérielle de l'artère fémorale jusque dans l'artère ophtalmique. Ce geste est réalisé en neuroradiologie interventionnelle sous anesthésie générale. Cette technique a été développée et s'est répandue depuis quelques années grâce à l'apparition de microcathéters, qui permettent l'accès à l'artère ophtalmique sans occlure la carotide, technique utilisée auparavant [6-8]. Une fois ce microcathéter en place, une ou plusieurs molécules de chimiothérapie peuvent être utilisées, la plus fréquemment employée étant le melphalan. Les résultats sont prometteurs en termes d'efficacité sur le contrôle tumoral et donc sur la conservation oculaire y compris pour les formes les plus évoluées (***fig. 2A et 2B***).

Mais cette technique n'est pas dénuée de complications, en particulier ischémiques oculaires [9]. Elle est actuellement utilisée en cas de rechute chez des patients traités au préalable par voie veineuse conventionnelle, ou en première intention surtout chez les patients ayant une atteinte unilatérale étendue.

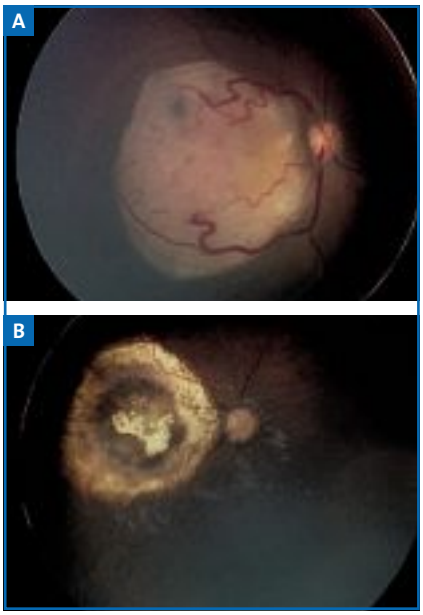


Fig. 2A et 2B : Aspect au diagnostic puis après traitement par injections intra-artérielles de melphalan et thermothérapie laser d'une tumeur unilatérale droite.

2. L'injection de chimiothérapie en péri-oculaire

Cette voie devrait permettre une bonne pénétration intraoculaire avec un passage systémique minime. Les médicaments sont injectés en sous-ténonien. Le carboplatine, qui a été le premier à être utilisé de cette façon, n'est pratiquement plus utilisé en pratique courante en raison des complications inflammatoires locales immédiates importantes et de son efficacité limitée [10]. L'autre molécule est le topotécan. Sa tolérance locale est excellente, mais les données sur son efficacité sont limitées ; des protocoles sont actuellement en cours [11, 12]. Malgré quelques études qui semblaient prometteuses, cette voie ne semble cependant pas assez efficace pour un bon contrôle tumoral ; son utilisation reste anecdotique, souvent en cas de rechute après traitement, et est le plus souvent associée à d'autres modalités thérapeutiques.

Le dossier
Les tumeurs oculaires de l'enfant

3. L'injection de chimiothérapie par voie intravitréenne

Le rétinoblastome est une tumeur qui prend origine dans la rétine. Cependant, des cellules tumorales peuvent essaimer dans le vitré. L'atteinte vitréenne est d'un élément très péjoratif du pronostic de conservation oculaire quelle que soit la modalité thérapeutique utilisée. En effet, les molécules de chimiothérapie (administrées par voie veineuse, voire intra-artérielle), très efficaces en association avec les traitements locaux sur les tumeurs rétiniennes, ont peu d'impact sur l'essaimage dans le vitré en raison de leur faible pénétration intravitréenne. L'alternative thérapeutique a longtemps été l'irradiation, irradiation localisée par disque radioactif pour les cas où la tumeur et l'essaimage sont à la fois périphériques et localisés. En cas d'essaimage étendu ou dans le vitré central, l'irradiation de tout le globe oculaire par une modalité de radiothérapie externe conventionnelle était la seule alternative thérapeutique.

La réalisation d'un geste chirurgical endoculaire chez un patient atteint d'une pathologie tumorale active telle que le rétinoblastome n'est pas dénuée de risque d'essaimage orbitaire. Néanmoins, la voie intravitréenne est une technique qui permet une excellente pénétration intraoculaire d'un médicament. C'est pour cela que, récemment, des tentatives de traitement par chimiothérapie intravitréenne ont été faites dans des cas très particuliers (atteinte vitréenne isolée modérée à distance de l'*ora serrata*, sans lésion rétinienne active associée), afin d'éviter une irradiation, voire une énucléation.

Afin d'éviter le risque toujours possible d'essaimage orbitaire, l'injection ne doit pas être réalisée si le vitré est envahi de façon massive, ou si le site d'injection est tumoral. Les molécules qui sont utilisées sont le méthotrexate mais surtout le melphalan.

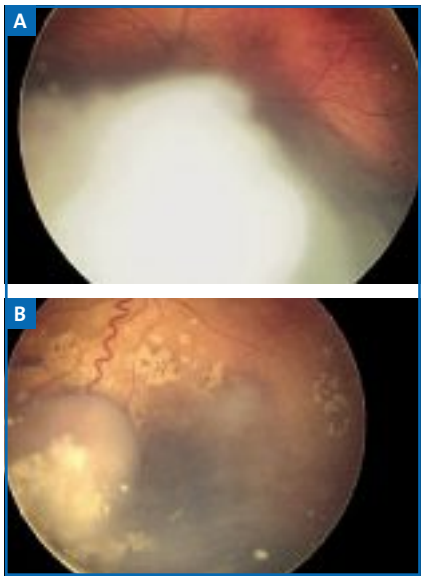


Fig. 3A et 3B : Aspect au diagnostic puis après traitement par injections intra-artérielles de melphalan et injections intravitréennes pour la composante vitréenne localisée en inférieur.

Les premiers résultats en matière de contrôle tumoral sont bons, mais le recul est encore très limité (***fig. 3A et 3B***). Des effets secondaires à type de remaniements rétiniens sont décrits, et des tableaux de nécrose rétinienne voire d'occlusion vasculaire étendue ont été rapportés. Cette technique est néanmoins très intéressante pour les cas très particuliers décrits auparavant ; cependant, sa toxicité et ses risques à moyen ou long terme restent encore à évaluer [13, 14].

Conclusion

Le rétinoblastome est une maladie dont la prise en charge est multidisciplinaire et complexe. Le traitement initial fait souvent appel à une chimiothérapie (par voie veineuse classique ou intra-artérielle) associée par la suite à des traitements oculaires tels que thermothérapie au laser diode, cryoapplication et disques radioactifs.

Les progrès récents consistent essentiellement aux modifications du mode d'administration de la chimiothérapie en alternative à la voie intraveineuse. Le but est à la fois d'en augmenter l'efficacité sur le contrôle tumoral tout en diminuant la toxicité systémique. Les techniques d'administration intra-artérielles se sont largement répandues en raison de l'amélioration du matériel permettant une cathétérisation plus aisée de l'artère ophtalmique. La voie intravitréenne peut être très utile dans des cas de figure très particuliers en association aux autres techniques de traitement. Toutes ces nouvelles modalités nécessitent un recul plus important pour en évaluer l'efficacité et la toxicité à moyen et long termes.

Bibliographie

1. Lacour B *et al.* Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev*, 2010; 19:173-181.
2. Lumbroso-Le Rouic L *et al.* Conservative treatments of intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*, 2008;115:1405-1410, 1410. e1-2. Epub 2008 Jan 25.
3. Shields CL *et al.* Chemoreduction for retinoblastoma. Analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors. *Am J Ophthalmol*, 2004;138:329-337.
4. Lumbroso L *et al.* Chemothermotherapy in the management of retinoblastoma. *Ophthalmology*, 2002;109:1130-1136.
5. Murphree AL. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification, in *Ophthalmology clinics of north america*, 2005, Elsevier Saunders. p. 41-53.
6. Gobin YP *et al.* Intra-arterial Chemotherapy for the Management of Retinoblastoma: Four-Year Experience. *Arch Ophthalmol*, 2011;129:732-737. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.5. Epub 2011 Feb 14.
7. Mallipatna AC *et al.* Periocular topotecan for intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*, 2011;129:738-745.
8. Bracco S *et al.* Intra-arterial chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*, 2013;97:1219-1221. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303267. Epub 2013 Jul 12.
9. Munier FL *et al.* Occurrence of sectoral choroidal occlusive vasculopathy and retinal arteriolar embolization after superselective ophthalmic artery chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Retina*, 2011;31:566-573.

10. Marr BP *et al.* Periocular carboplatin for retinoblastoma: long-term report (12 years) on efficacy and toxicity. *Br J Ophthalmol*, 2012;96:881-883. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300517. Epub 2012 Feb 10.
11. Chantada GL *et al.* A phase I study of periocular topotecan in children with intraocular retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009;50:1492-1496. doi: 10.1167/iovs.08-2737. Epub 2008 Oct 31.
12. Mallipatna AC *et al.* Periocular topotecan for intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*, 201;129:738-745. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.130.
13. Munier FL *et al.* Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol*, 2012;96:1078-1083. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301450. Epub 2012 Jun 13.
14. Kivela T, Eskelin S, Paloheimo M. Intravitreal methotrexate for retinoblastoma. *Ophthalmology*, 2011;118:1689, 1689.e1-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.005.

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

8es JIFRO
Déjeuner-Débat – Symposia

Jeudi 29 janvier 2015

Symposium Satellite

10 h 45 - 11 h 30

De la DMLA à l'OVCR

organisé par Bayer

Déjeuner-Débat

12 h 30 - 14 h 00

DMLA et OMD : du dépistage à la prise en charge

organisé par NOVARTIS PHARMACEUTICALS

Symposium Satellite

15 h 45 - 16 h 30

OMD et OVR : quoi de neuf dans la prise en charge thérapeutique ?

- Le patient diabétique au centre de la prise en charge de l'OMD
- Rôle de l'inflammation dans l'OMD
- Données cliniques récentes dans l'OMD et algorithme de traitement
- Données cliniques récentes dans l'OVR et algorithme de traitement

organisé par ALLERGAN Ophtalmologie

LE DOSSIER
Les tumeurs oculaires de l'enfant

Tumeurs intraoculaires rares de l'enfant

RÉSUMÉ : Les tumeurs intraoculaires de l'enfant sont rares mais potentiellement graves, mettant en jeu le pronostic vital en cas de diagnostic tardif. Il faut donc en cas de *strabisme unilatéral précoce*, de *leucocorie*, d'une *buphtalmie*, adresser *en urgence* l'enfant dans un service d'Ophtalmologie du CHU proche du domicile afin de réaliser un FO sous anesthésie générale.
Les tumeurs les plus graves sont, par ordre de fréquence : le rétinoblastome, le mélanome, le médulloépithéliome. Il existe également des tumeurs bénignes ou anomalie congénitales qui n'engagent pas le pronostic vital mais qui peuvent être sources d'amblyopie.

→ **N. CASSOUX**
Institut Curie, PARIS.

Les tumeurs intraoculaires malignes sont rares chez l'enfant mais ne doivent pas être méconnues car elles mettent en jeu le pronostic vital. La tumeur intraoculaire la plus fréquente est le rétinoblastome (qui fait l'objet d'un chapitre à part), puis plus rarement le médulloépithéliome malin, le mélanome malin. Il peut exister également des tumeurs bénignes isolées (léiomyome, adénome) ou dans le cadre de syndrome rares (sclérose tubéreuse de Bourneville, Von Hippel-Lindau, Marshall-Stickler, neurofibromatose…)

Les points d'appel cliniques sont les plus importants à connaître pour faire au moins le diagnostic de tumeur intraoculaire et diriger l'enfant vers un centre spécialisé. Le **strabisme unilatéral,** qui peut être présent dans les premiers mois de vie, est un signe qui doit amener à un examen ophtalmologique complet incluant un fond d'œil. Il faut à tout prix arrêter de considérer qu'un strabisme unilatéral est normal chez le nourrisson. La **leucocorie** est également un bon signe d'appel. Elle est souvent constatée par les parents, parfois prise en photos avec un appareil sans flash ni système anti-yeux rouges, mais parfois au cabinet, en pleine lumière, le pédiatre ou l'ophtalmologiste peuvent ne pas la voir. En cas de doute, examiner l'enfant dans la pénombre et prenez plusieurs clichés au smartphone. La leucocorie doit faire pratiquer un examen ophtalmologique complet incluant le fond d'œil.

Mélanomes de l'uvée

Le mélanome uvéal est rare chez l'enfant. Shields *et al.* ont rapporté 40 patients de moins de 20 ans et 2 de moins de 10 ans sur une série de 3 706 cas. À l'institut Curie, le mélanome chez les enfants de moins de 18 ans représente 4 % de l'ensemble des mélanomes traités dans le service. Les mélanomes de l'uvée avant l'âge de 3 ans sont exceptionnels : 6 cas seulement sont rapportés dans la littérature.

Les localisations de mélanomes malins à l'iris seraient proportionnellement moins rares chez les moins de 20 ans que les localisations à la choroïde.

Le mélanome de l'uvée peut survenir sur un terrain particulier : le nævus d'Ota ou mélanose oculaire congénitale qui

est le plus souvent unilatérale. Cette mélanose correspondant à une pigmentation anormale peut intéresser l'œil (mélanose oculaire) ou l'œil et la peau (nævus d'Ota). Au niveau de l'œil, il s'agit d'une pigmentation sclérale gris ardoisée pouvant être associée à une coloration plus foncée de l'iris responsable d'une hétérochromie irienne. Histologiquement, il s'agit d'une augmentation des mélanocytes au niveau de l'iris, du corps ciliaire et de la choroïde.

La mélanose oculaire et le nævus d'Ota sont des conditions qui prédisposent au mélanome de l'uvée ainsi qu'au mélanome primitif de l'orbite des méninges et du système nerveux central. Un contrôle annuel du fond d'œil est impératif durant toute la vie du sujet, le mélanome pouvant apparaître très tard chez ces patients.

Cliniquement, les mélanomes de l'iris du corps ciliaire et de la choroïde sont identiques à ceux observés chez l'adulte. Le diagnostic repose sur la découverte à l'examen d'une masse pigmentée uvéale bien qu'il existe des mélanomes achromes. le diagnostic repose essentiellement sur l'examen clinique, l'échographie et l'IRM. Chez l'enfant, un examen sous AG est indispensable pour réaliser les examens dans de bonnes conditions. Le traitement dépend de l'âge de l'enfant et de ses possibilités de compliance. Un traitement conservateur par radiothérapie est possible pour les petites et moyennes tumeurs, par protons pour les enfants les plus grands, par curiethérapie à l'iode 125 pour les plus petits. Les tumeurs volumineuses sont énucléées. Le risque de métastases hépatiques est semblable à celui des adultes et dépend de la génomique des cellules tumorales.

Xanthogranulome juvénile

Le xanthogranulome juvénile est une maladie rare d'origine histiocytaire, touchant en général le jeune enfant et associant des troubles cutanés et oculaires. Au niveau de l'œil, la localisation la plus fréquente est située au niveau de l'iris où elle peut entraîner une hétérochromie irienne, des hyphémas à répétition et un glaucome. La recherche des lésions cutanées caractéristiques peut aider le diagnostic. Une corticothérapie locale est parfois nécessaire.

Médulloépithéliome

Le médulloépithéliome est une tumeur congénitale de l'épithélium non pigmenté du corps ciliaire qui dérive de la rétine embryonnaire et comprend habituellement des membranes, des tubules et des rosettes. Il existe des formes tératoïdes (considérées comme bénignes) et des formes malignes. Les premiers symptômes apparaissent le plus souvent entre 2 et 4 ans, parfois plus tard. La maladie peut être révélée par un strabisme, une leucocorie, une baisse de l'acuité visuelle. À l'examen, on retrouve une masse de coloration blanche ou rosée avec des kystes en surface caractéristiques et parfois une subluxation du cristallin. Plus rarement, des localisations peuvent s'observer au niveau de la papille et du nerf optique. Le principal diagnostic différentiel est le rétinoblastome. Le traitement peut être une énucléation pour les tumeurs volumineuses ou une chirurgie localisée (iridocyclectomie) suivie d'une curiethérapie si le médulloépithéliome est malin. Le pronostic est bon s'il n'y a pas d'envahissement de l'orbite, ce qui peut se produire en cas de chirurgies oculaires itératives sans irradiation.

Hémangiome choroïdien

Les hémangiomes choroïdiens peuvent être localisés ou diffus. Chez l'enfant, on observe plus souvent la forme diffuse associée à un *nævus flammus* et à un syndrome de Sturge-Weber. Ces hémangiomes diffus entraînent une baisse d'acuité visuelle avec parfois hypertonie et décollement de rétine. Au fond d'œil, l'aspect caractéristique est orangé. L'atteinte choroïdienne peut être confirmée par l'échographie et l'IRM. La radiothérapie externe fractionnée à la dose de 20 grays permet souvent de stabiliser la lésion angiomateuse et d'éviter l'évolution vers un décollement total de la rétine et un glaucome néovasculaire.

Angiome rétinien

Il s'agit d'une lésion angiomateuse souvent associée à la maladie de Von Hippel Lindau, la lésion est rouge orangée, alimentée par des vaisseaux hypertrophiques. La masse peut être asymptomatique ou induire une baisse d'acuité visuelle par l'apparition de phénomènes exsudatifs. Ce type de lésion est particulièrement difficile à traiter.

Ostéome choroïdien

L'ostéome choroïdien ou choristome osseux de la choroïde se rencontre plutôt chez de jeunes adultes mais est parfois diagnostiqué chez l'enfant. Il est souvent juxtapapillaire, peu saillant, de coloration jaunâtre. Une hypertrophie réactionnelle de l'épithélium pigmentaire peut se développer en périphérie. L'ostéome choroïdien peut être uni ou bilatéral et peut entraîner une baisse visuelle importante. Il est en général lentement progressif. L'échographie est caractéristique montrant une zone plane mais hyperéchogène. Des néovaisseaux peuvent apparaître au sein de la lésion et entraîner un décollement exsudatif. Ils sont bien visibles sur l'angiographie en fluorescence. Il n'y a pas de traitement de l'ostéome, mais une photocoagulation au laser ou des injections d'anti-VEGF peuvent être utiles en cas de néovaisseaux.

Le dossier
Les tumeurs oculaires de l'enfant

Hamartome combiné de la papille et de l'épithélium pigmentaire

Il s'agit d'une tumeur bénigne congénitale hamartomateuse intéressant l'épithélium pigmentaire et la rétine péripapillaire ou périphérique. Elle est légèrement saillante, de coloration grisâtre et s'accompagne d'une tortuosité vasculaire caractéristique bien visible au fond d'œil et en angiographie. Elle peut être isolée ou associée à une neurofibromatose. Elle est parfois responsable de la formation d'une membrane épirétinienne avec décollement maculaire par traction et baisse visuelle.

Bibliographie

1. Donaldson S, Egbert PR, Newsham I *et al. In:* Principles and practice of pediatric oncology, 3rd ed. Pizzo PA, Poplack DG, Editors. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1997;699-715.
2. Shields CL, Shields JA. Intraocular tumors: a text and atlas. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992:305-391.
3. Cassoux N, Charlotte F, Sastre X *et al.* Conservative surgical treatment of medulloepithelioma of the ciliary body. *Arch Ophthalmol*, 2010;128:380-381.

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

8es JIFRO
Déjeuner-Débat

Vendredi 30 janvier 2015

Déjeuner-Débat

12 h 30 - 14 h 00

Ophtalmopédiatrie : des situations fréquentes

organisé par LABORATOIRES Théa Moteur d'innovation

LE DOSSIER
Les tumeurs oculaires de l'enfant

Les tumeurs conjonctivales de l'enfant sont le plus souvent bénignes

RÉSUMÉ : Les tumeurs conjonctivales de l'enfant sont bénignes dans 97 % des cas. Les plus fréquentes sont les nævi qui, chez le petit enfant, sont souvent partiellement ou totalement achromes, la pigmentation apparaissant ensuite progressivement au cours de l'enfance et de l'adolescence. Les autres tumeurs conjonctivales de l'enfant sont essentiellement les choristomes, les papillomes et les tumeurs vasculaires (hémangiome capillaire et lymphangiectasies conjonctivales).
Les tumeurs conjonctivales malignes sont exceptionnelles et surviennent en général dans des contextes très particuliers, comme le *xeroderma pigmentosum* (maladie génétique très rare avec défaut de réparation de l'ADN). Les kystes d'inclusion épithéliaux et les granulomes pyogéniques sont des lésions relativement communes de la surface oculaire, souvent confondues avec des pathologies néoplasiques.

→ **C. LEVY-GABRIEL**
Service d'Ophtalmologie,
Institut Curie, PARIS.

Les tumeurs conjonctivales de l'enfant sont bénignes dans la grande majorité des cas : sur les 262 tumeurs conjonctivales de l'enfant publiées par Shields en 2007, 97 % étaient bénignes [1]. Les plus fréquentes sont les nævi et les choristomes. Les papillomes et les tumeurs vasculaires (hémangiome capillaire et lymphangiectasies conjonctivales) arrivent en troisième et quatrième positions par ordre de fréquence, mais ne représentent plus que 10 à 15 % des pathologies tumorales conjonctivales pédiatriques [2, 3]. Les tumeurs conjonctivales malignes sont exceptionnelles et surviennent en général dans des contextes très particuliers, comme le *xeroderma pigmentosum*. Enfin, certaines lésions non néoplasiques sont souvent confondues avec des pathologies tumorales : les kystes d'inclusion épithéliaux, les granulomes inflammatoires et pyogéniques.

Tumeurs conjonctivales bénignes de l'enfant

1. Nævus conjonctival

Chez l'enfant comme chez l'adulte, le nævus est la plus fréquente des tumeurs conjonctivales. Dans la série clinique publiée par Shields, les nævi représentent 64 % des tumeurs conjonctivales de l'enfant et, dans les deux séries anatomopathologiques pédiatriques, ils représentent 30 % des tumeurs ayant bénéficié d'une exérèse chirurgicale.

Le nævus peut être présent cliniquement à la naissance ou apparaître au cours de la première/deuxième décade. Il se présente sous la forme d'une lésion plane ou sessile avec un très discret relief. Chez le petit enfant, il est souvent peu pigmenté (***fig. 1***) voire totalement achrome avec un aspect rosé (***fig. 2***), la pigmentation de la lésion

Le dossier
Les tumeurs oculaires de l'enfant

Fig. 1 : Nævus conjonctival discrètement pigmenté chez une fillette de 9 ans.

Fig. 2 : Nævus conjonctival achrome chez un garçon de 12 ans.

Fig. 3 : Dermoïde du limbe.

apparaissant progressivement pendant l'enfance et surtout l'adolescence. Chez l'enfant mélanoderme, le nævus peut, à l'opposé, présenter une pigmentation particulièrement dense et marquée. La présence de kystes intralésionnels est possible et plaide en faveur de la bénignité de la lésion. Parfois, on peut visualiser un fin réseau vasculaire (surtout lorsque la lésion est peu pigmentée), ou la présence d'un ou deux vaisseaux épiscléraux dilatés au pourtour. La localisation de prédilection du nævus est la conjonctive bulbaire dans l'aire de la fente palpébrale (67 %) [4, 5]. Le diamètre du nævus est en moyenne de 4 mm, mais peut varier de 0,2 mm à 30 mm.

Devant un aspect pigmenté de la surface oculaire chez l'enfant, les principaux diagnostics différentiels à évoquer sont la mélanose ethnique et la mélanocytose uvéale.

>>> **La mélanose ethnique** est très courante, mais ne se voit que chez les patients à la peau pigmentée. La pigmentation conjonctivale est bilatérale, relativement symétrique, brune, plane, à bords irréguliers ; elle est surtout visible au voisinage du limbe sur 360 degrés. En anatomie pathologique, elle se caractérise par une prolifération lentigineuse de mélanocytes d'aspect bénin le long de la membrane basale de l'épithélium.

>>> **La mélanocytose oculaire**, en revanche, n'est pas une lésion de la conjonctive mais une pigmentation bleu-gris de la sclère, congénitale et unilatérale. Elle est souvent associée à une mélanocytose irienne (avec aspect d'hétérochromie irienne) et à une mélanocytose dermique (avec nævus bleu de la zone cutanée péri-oculaire), on parle alors de nævus d'Ota. Elle correspond en anatomie pathologique à un nævus bleu localisé au niveau du tractus uvéal. Dans ce contexte, le risque de mélanome uvéal est augmenté, et justifie une surveillance annuelle du fond d'œil.

Devant une tumeur conjonctivale achrome, les principaux diagnostics différentiels du nævus chez l'enfant sont le granulome inflammatoire et le papillome.

Les nævi sont en général stables dans le temps ; ils peuvent toutefois présenter quelques discrètes et très lentes modifications de la pigmentation ou de la taille. Pendant la puberté en particulier, la pigmentation peut augmenter et donner une fausse impression d'apparition récente ou de croissance. Le risque de transformation maligne en mélanome est cependant très faible, inférieure à 1 % [1, 5]. La meilleure attitude consiste donc en une surveillance régulière avec réalisation de photos comparatives. L'exérèse chirurgicale ne sera réalisée qu'en cas de modification objective et suspecte, ou à la demande du patient pour des raisons esthétiques.

En histologie, le nævus est constitué de cellules nævіques arrangées en thèques. Ces thèques, initialement localisées à la jonction entre l'épithélium et le chorion, descendent ensuite dans le chorion et perdent leurs connections avec l'épithélium [6]. Sur une série histologique pédiatrique de 33 nævi, Thiagalingam retrouve 80 % de nævi composés (avec une prolifération à la fois jonctionnelle et sous-épithéliale). L'auteur insiste sur les particularités histologiques des nævi pédiatriques qui posent parfois des problèmes de diagnostic différentiel délicats avec les mélanomes malins [7].

2. Choristomes

Les choristomes représentent entre 10 et 33 % des tumeurs conjonctivales de l'enfant. Ils se définissent comme une prolifération bénigne et congénitale d'éléments tissulaires histologiquement matures, normalement non présents dans l'organe concerné. Les plus fréquents au niveau de la surface oculaire sont les dermoïdes du limbe et les dermolipomes. Les dermoïdes sont des choristomes simples constitués d'éléments cutanés (épiderme, poils, glandes sébacées). Ils sont plus fréquents chez les filles et se présentent comme une lésion surélevée en forme de dôme, ferme, blanc jaunâtre – typiquement située au niveau ou à cheval sur le limbe (***fig. 3***), le plus souvent dans le quadrant inféro-temporal.

Ils peuvent parfois envahir le centre de la cornée. Leur taille varie de quelques millimètres à plus d'un centimètre.

Les dermoïdes contiennent souvent des structures annexes dermiques. L'épithélium de surface peut être kératinisé ou non. Dans la plupart des cas, la lésion est petite et asymptomatique, on se contente alors d'une surveillance. Les volumineux dermoïdes à l'origine d'un important astigmatisme avec perte d'acuité visuelle peuvent bénéficier d'une exérèse par kératosclérectomie lamellaire avec éventuelle fermeture par greffe de cornée. L'aspect esthétique est souvent amélioré, mais l'astigmatisme et l'acuité visuelle peuvent rester inchangés. Le dermolipome est constitué des mêmes éléments que les dermoïdes mais avec plus de graisse. C'est aussi une lésion congénitale, mais elle n'est souvent bien détectable qu'à l'âge adulte. Elle apparaît comme une masse molle, jaune pâle, fusiforme, localisée au voisinage du pôle palpébral de la glande lacrymale, au niveau du cul-de-sac conjonctival temporal supérieur. Des structures annexes dermiques peuvent ou non être présentes. Ces lésions asymptomatiques ne requièrent aucun traitement.

Les dermolipomes comme les tumeurs dermoïdes peuvent apparaître isolément ou, particulièrement en cas de forme bilatérale, faire partie d'un syndrome malformatif congénital (syndrome de Goldenhar ou syndrome du nævus sébacé linéaire). Les choristomes osseux (qui contiennent de l'os) et les choristomes complexes (qui associent différents composants choristomateux, par exemple dermoïde ou dermolipome avec choristome osseux) sont plus rares. Cliniquement, ils sont souvent difficiles à différencier d'une dermoïde ou d'un dermolipome.

3. Papillomes

Le papillome est une tumeur épithéliale bénigne. Chez l'enfant, les papillomes sont en général petits, multiples et localisés au niveau du cul-de-sac inférieur. Ils se présentent sous la forme d'excroissances rosées d'aspect papillomateux et framboisés, sessiles, ou pédiculés (***fig. 4***). Ils sont associés au *human papillomavirus* (HPV) sous-types 6 et 11.

Fig. 4 : Papillome caronculaire.

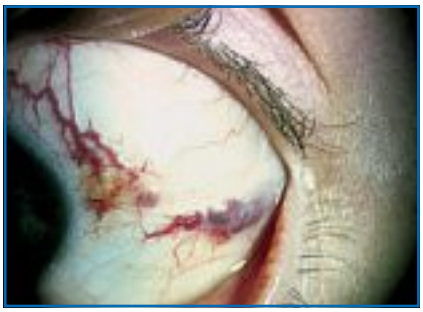


Fig. 5 : Lymphangiectasies conjonctivales.

L'examen histologique retrouve des papilles fibrovasculaires recouvertes d'un épithélium malpighien hyperplasique. Ces papillomes ont une évolution bénigne. Ils peuvent involuer spontanément sur plusieurs mois ou années, et les papillomes bien tolérés peuvent donc être surveillés.

L'exérèse chirurgicale sera proposée en cas de papillome irritant ou inesthétique, ou en cas de doute diagnostic (problème de diagnostic différentiel avec un rhabdomyosarcome par exemple, comme dans le cas rapporté par Smith en 2007) [8]. L'exérèse chirurgicale doit alors être complète pour éviter les récidives, en évitant de manipuler directement la lésion afin de ne pas libérer de particules virales dans les tissus avoisinants. Des traitements adjuvants locaux ou par voie orale sont possibles en cas de papillome récidivant ou invasif [9] : cryothérapie, laser, immunothérapie par le dinitrochlorobenzène, collyres à l'interféron ou à la mitomycine. Une réponse spectaculaire à la cimétidine par voie orale a aussi été décrite.

4. Tumeurs vasculaires : angiomes capillaires, lymphangiectasies

L'angiome capillaire est un hamartome, c'est-à-dire une tumeur congénitale bénigne correspondant à une prolifération anormale de tissu mature normalement présent dans l'organe concerné. Il apparaît quelques semaines après la naissance sous la forme d'une masse stromale rouge, parfois associée à une composante cutanée ou orbitaire. L'évolution est similaire aux angiomes capillaires cutanés avec une croissance sur plusieurs mois suivi d'une régression spontanée. La conduite à tenir consiste en général en une surveillance, mais l'exérèse chirurgicale ou un traitement corticoïde local ou systémique peuvent aussi être proposés.

Les lymphangiectasies conjonctivales peuvent être isolées ou correspondre à la partie visible superficielle d'un lymphangiome orbitaire. Elles apparaissent cliniquement au cours de la première décade comme une masse unilatérale polylobée constituée de vaisseaux kystiques dilatés de taille variable (***fig. 5***). Dans la plupart des cas, les kystes ont un contenu sanguin brun violacé. Le traitement est souvent difficile, la chirurgie et la radiothérapie ne permettant pas d'éradiquer complètement la masse.

Lésions conjonctivales non néoplasiques souvent confondues avec une tumeur

Les kystes d'inclusion épithéliaux et les granulomes représentent, selon les séries, entre 10 et 30 % des tumeurs et pseudotumeurs conjonctivales de l'enfant.

Le dossier
Les tumeurs oculaires de l'enfant

Fig. 6 : Kyste d'inclusion épithélial.

Fig. 7 : Granulome pyogénique.

Fig. 8 : *Xeroderma pigmentosum.*

1. Kyste d'inclusion épithélial

Le kyste d'inclusion épithélial apparaît sur le site d'un traumatisme accidentel ou chirurgical (après chirurgie rétinienne, pour strabisme ou énucléation) [10]. Cliniquement, la lésion a l'aspect d'une tuméfaction kystique et transparente au niveau de la surface oculaire (***fig. 6***). Une hyperhémie conjonctivale peut être associée. En histologie, on retrouve au niveau du chorion une cavité kystique entourée par un épithélium conjonctival. La lumière peut être vide, ou contenir du matériel protéique condensé et des débris cellulaires. Le traitement est l'excision chirurgicale complète, mais parfois une simple incision peut produire une communication avec l'épithélium de surface entraînant la régression du kyste.

2. Le granulome pyogénique

Le granulome pyogénique est une prolifération fibrovasculaire survenant dans un contexte de chalazion (au niveau de la conjonctive palpébrale), de traumatisme accidentel ou chirurgical (granulome au niveau de l'insertion musculaire avec antécédent de chirurgie du strabisme), cavité d'énucléation. Il apparaît comme un nodule rouge, en relief, très vascularisé, au niveau de la conjonctive (***fig. 7***). En histologie, il correspond à un tissu de granulation, c'est-à-dire une masse pédiculée composée d'un mélange de cellules inflammatoires aiguës et chroniques, avec prolifération capillaire. Les granulomes pyogéniques peuvent parfois répondre aux corticoïdes topiques, mais nécessitent souvent une exérèse chirurgicale.

Tumeurs conjonctivales malignes de l'enfant

Le développement pendant l'enfance de tumeurs conjonctivales malignes est tout à fait exceptionnel, et se voit essentiellement chez des enfants présentant un *xeroderma pigmentosum* (XP). Le ***xeroderma pigmentosum*** est une affection héréditaire à transmission autosomique récessive entraînant un défaut de la réparation de l'ADN [11]. Elle est très rare en Europe et aux États-Unis (prévalence 1/1 000 000), plus fréquente au Maghreb (1/10 000 en Tunisie) et au Moyen-Orient.

Le tableau clinique est dominé par des manifestations cutanées et oculaires d'hypersensibilité au soleil avec apparition inéluctable de cancers cutanéo-muqueux, (risque 1 000 à 4 800 fois plus élevé que dans la population générale) (***fig. 8***). Des néoplasies épithéliales de la surface oculaire apparaissent dans 10 à 70 % des cas selon les séries (dysplasie modérée à sévère, carcinome *in situ* et carcinome invasif). Des tumeurs mélanocytaires malignes conjonctivales (mélanomes conjonctival) ou d'origine glandulaire (carcinomes sébacés) peuvent aussi survenir durant l'enfance dans ce contexte.

La prise en charge thérapeutique pose souvent des problèmes thérapeutiques complexes ; elle repose essentiellement sur des mesures de prévention, le but étant d'éviter au maximum l'apparition de carcinomes ou mélanomes invasifs et l'utilisation de la radiothérapie. La qualité de vie des patients est médiocre et le pronostic sombre (2/3 des malades décèdent avant l'âge adulte).

Les tumeurs conjonctivales malignes de l'enfant sans contexte de *xeroderma pigmentosum* ne représentent que quelques rares publications dans la littérature mondiale (mélanomes, tumeurs lymphoïdes ou leucémiques).

Enfin, devant une tuméfaction conjonctivale chez l'enfant, il faut toujours avoir à l'esprit la possibilité d'un rhabdomyosarcome. Bien que n'étant pas d'origine conjonctivale, cette tumeur maligne et agressive peut parfois se présenter sous la forme d'une masse sous-conjonctivale rosée, de croissance particulièrement rapide [12] ; une biopsie et une prise en charge oncologique doivent être organisées en urgence.

Conclusion

Chez l'enfant, la plupart des tumeurs conjonctivales sont bénignes et correspondent à un nævus achrome ou

pigmenté. La transformation maligne des nævi conjonctivaux étant rare (moins de 1 %), la décision d'exérèse chirurgicale ne doit pas être trop hâtive, ce d'autant plus que les nævi se pigmentent progressivement pendant l'enfance, donnant ainsi une fausse impression d'augmentation de taille. La mélanocytose oculaire (avec ou sans nævus d'OTA) se manifeste par une pigmentation visible au niveau de la surface oculaire, mais elle correspond à un nævus bleu uvéoscléral et non pas conjonctival ; elle expose à un risque de mélanome uvéal et justifie un contrôle du fond d'œil dilaté annuel. Les papillomes conjonctivaux ne nécessitent pas une exérèse chirurgicale systématique ; ils peuvent être surveillés (possible involution spontanée), ou être traités par cryothérapie, chimiothérapie ou interféron collyre ou cimétidine orale.

Bibliographie

1. Shields CL, Shields JA. Conjunctival tumors in children. *Curr Opin Ophthalmol*, 2007;18:351-360.
2. Cunha RP, Cunha MC, Shields JA. Epibulbar tumors in children: a survey of 282 biopsies. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1987;24:249-254.
3. Elsas FJ, Green WR. Epibulbar tumors in childhood. *Am J Ophthalmol*, 1975;79:1001-1007.
4. Levecq L, De Potter P, Jamart J. Conjunctival nevi clinical features and therapeutic outcomes. *Ophthalmology*, 1016;117:35-40.
5. Shields CL, Fasiuddin AF, Mashayekhi A *et al.* Conjunctival nevi: clinical features and natural course in 410 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*, 2004;122:167-175.
6. Desjardins DS. Anatomie pathologique en ophtalmologie. Tumeurs intra-oculaires. *In : Masson E*, éd.: SFO AAO, 2011-2012; v. Section 4.
7. Thiagalingam S, Johnson MM, Colby KA *et al.* Juvenile conjunctival nevus: clinicopathologic analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol*, 2008;32:399-406. doi: 10.1097/PAS.0b013e31815143f3.
8. Smith A, Gupta A, Bonshek R *et al.* Conjunctival rhabdomyosarcoma presenting as a squamous papilloma. *Eye* (Lond), 2007;21:281-283. Epub 2006 July 28.
9. Kothari M, Mody K, Chatterjee D. Resolution of recurrent conjunctival papilloma after topical and intralesional interferon alpha2b with partial excision in a child. *J Aapos*, 2009;13:523-525. doi: 10.1016/j.jaapos.2009.08.014.
10. Guadilla AM, de Liano PG, Merino P *et al.* Conjunctival cysts as a complication after strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2011;48:298-300. doi: 10.3928/01913913-20100818-02. Epub 2010 Aug. 23.
11. Brooks BP, Thompson AH, Bishop RJ *et al.* Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum: long-term follow-up highlights the role of DNA repair in protection from sun damage. *Ophthalmology*, 1324;120:1324-1336.
12. Polito E, Pichierri P, Loffredo A *et al.* A case of primary botryoid conjunctival rhabdomyosarcoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006;244:517-519. Epub 2005 Sept. 3.

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

Nouveau libellé AMM de Lucentis

Novartis annonce un nouveau libellé d'AMM (décision CE du 04/09/2014) concernant le schéma posologique de Lucentis : une injection de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins 4 semaines. Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu.

Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, Lucentis devra être arrêté.

Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la cohérence optique ou l'angiographie à la fluorescéine.

Si les patients sont traités selon un protocole '*treat-and-extend*", une fois l'acuité visuelle maximale atteinte et/ou qu'il n'y a plus de signe d'activité de la maladie, les intervalles de traitement peuvent être étendus progressivement jusqu'à réapparition de signes d'activité de la maladie et/ou de baisse visuelle. L'intervalle de traitement ne doit pas être prolongé de plus de 2 semaines à la fois dans les cas de DMLA. Si des signes d'activité de la maladie réapparaissent, l'intervalle de traitement doit être réduit en conséquence

Ainsi, les intervalles de contrôle et de traitement peuvent maintenant être déterminés par l'ophtalmologiste et sont basés sur l'évolution de la maladie, évaluée par l'acuité visuelle et/ou d'autres paramètres anatomiques déterminés par les techniques d'imagerie que sont par exemple la tomographie à cohérence optique (OCT) ou l'angiographie à la fluoréscéine.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Novartis

LE DOSSIER
Les tumeurs oculaires de l'enfant

Les rhabdomyosarcomes orbitaires de l'enfant : une urgence thérapeutique

RÉSUMÉ : Le rhabdomyosarcome est la tumeur maligne mésenchymateuse la plus fréquente de l'enfant et représente environ 4 % des cancers en pédiatrie. Cette tumeur se développe au niveau de l'orbite ou des paupières dans 10 % des cas. Elle se révèle le plus souvent par une exophtalmie et/ou une tuméfaction d'évolution rapide. Les diagnostics différentiels chez l'enfant sont principalement les myosites orbitaires, les hémangiomes, les malformations artérioveineuses ou les infections orbitaires.

Le diagnostic est urgent en raison de la compression oculaire initiale et repose sur la réalisation d'une biopsie avec analyse histologique et moléculaire. L'IRM orbitaire permet de préciser l'extension locorégionale et de rechercher une extension paraméningée (lyse des parois orbitaires, extension tumorale rétro-orbitaire). Les atteintes métastatiques sont exceptionnelles dans cette localisation. En dehors de la biopsie initiale, la chirurgie a une place restreinte.

Le traitement repose sur une polychimiothérapie associée, selon la présence de facteurs de risque et la réponse tumorale, à un traitement local le plus souvent par irradiation externe. Le pronostic des rhabdomyosarcomes orbitaires est excellent avec une survie attendue supérieure à 85 %. L'irradiation orbitaire peut cependant engendrer des séquelles ophtalmo-orbitaires fréquentes et parfois sévères, justifiant un suivi ophtalmologique post-thérapeutique prolongé.

→ H. BOUTROUX[1], D. ORBACH[1], H. BRISSE[2], S. HELFRE[3], C. LEVY[4]

[1] Département de Pédiatrie, Adolescents et Jeunes Adultes,
[2] Département de Radiologie,
[3] Département de radiothérapie,
[4] Département d'Ophtalmologie, Institut Curie, PARIS.

Le rhabdomyosarcome (RMS) est la tumeur mésenchymateuse maligne la plus fréquente en pédiatrie. Il représente 4 % des cas de cancers chez l'enfant [1]. Il s'agit d'une tumeur ubiquitaire qui peut se développer à partir de tout tissu mou de l'organisme. Plus d'un tiers des rhabdomyosarcomes (35 à 40 %) se situent dans la région de la tête et du cou et 10 % plus spécifiquement an niveau de l'orbite [2]. Les RMS orbitaires regroupent les tumeurs survenant au niveau orbitaire ou palpébral.

Terrain et mode de révélation

Les rhabdomyosarcomes orbitaires peuvent toucher des enfants de tout âge, avec une médiane à 7 ans au diagnostic. Les signes cliniques révélateurs les plus fréquents sont l'apparition d'une exophtalmie et/ou un syndrome de masse orbitaire (tuméfaction conjonctivale ou palpébrale), caractérisés par une croissance rapide (***fig. 1***). Il s'agit dans la majorité des cas d'une maladie à développement exclusivement orbitaire, les atteintes à distance ganglionnaires, prétragiennes ou cervicales, ou métastatiques étant exceptionnelles (< 2 %) [3].

Ce tableau clinique, bien que très évocateur de rhabdomyosarcome orbitaire, doit cependant conduire à discuter d'autres diagnostics. En premier lieu, d'autres atteintes tumorales peuvent être évoquées, selon l'âge, telles qu'une atteinte métastatique orbitaire osseuse d'un neuroblastome (syndrome de Hutchinson), une tumeur vasculaire

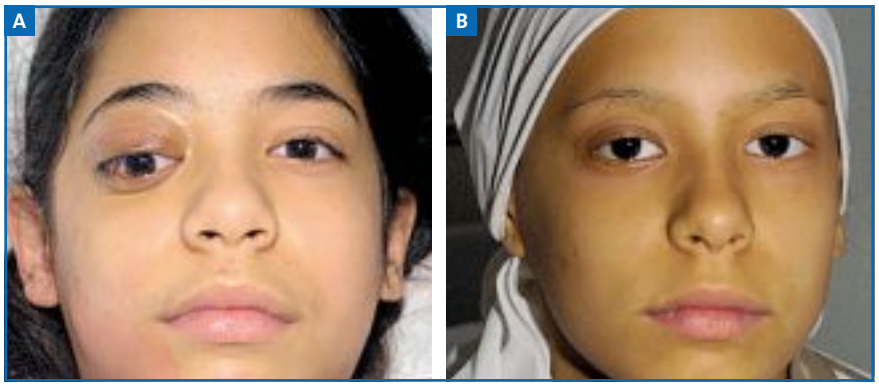


Fig. 1 : Aspect clinique chez une fillette de 12 ans atteinte d'un rhabdomyosarcome orbitaire droit révélé par une exophtalmie rapidement progressive au diagnostic. **A :** réponse clinique après trois cures de chimiothérapie ; **B :** traitement par chimiothérapie et radiothérapie externe (45 grays). Pas de récidive tumorale après 10 ans de suivi (photos : autorisation obtenue de la patiente).

bénigne (hémangiome chez le nourrisson, angiome caverneux), une localisation d'hémopathie (lymphome de Burkitt, chlorome dans le cadre d'une leucémie aiguë myéloblastique) ou, beaucoup plus rarement, un autre type de sarcome (sarcome d'Ewing, sarcome alvéolaire).

Certaines pathologies orbitaires inflammatoires, infectieuses, malformative ou traumatiques pourront aussi parfois poser des problèmes de diagnostic différentiel avec un rhabdomyosarcome (myosites orbitaires inflammatoires, cellulite orbitaire pré ou rétroseptale, lymphangiome kystique en poussée ou hématome post-traumatique intra-orbitaire).

Bilan initial

En fonction de leur localisation dans l'orbite, ces tumeurs peuvent être pré ou rétroseptales et intra (83 %) ou extraconique (17 %). L'imagerie a un rôle central dans l'évaluation de l'extension locorégionale de la maladie au diagnostic. En imagerie par résonance magnétique (IRM), en séquence T1 comme T2, la tumeur a un signal intermédiaire entre celui des muscles et de la graisse orbitaire (***fig. 2***). Il existe un rehaussement net de la tumeur, plus ou moins homogène, après injection de gadolinium. L'imagerie permet de préciser l'existence d'une extension "paraméningée" définie par un envahissement du toit de l'orbite, de la fente sphénoïdale, une tumeur au contact du nerf optique ou un envahissement des sinus ethmoïdaux ou maxillaires [4]. Au diagnostic, la majorité des enfants (70 %) a une atteinte strictement intra-orbitaire et 27 % une extension classée comme "paraméningée". Moins de 2 % des patients ont une tumeur d'emblée métastatique [3].

Le diagnostic de certitude repose sur l'étude histologique après biopsie chirurgicale de la tumeur. L'étude histologique permet de classer les rhabdomyosarcomes en deux sous-types [5]. La forme histologique embryonnaire est la forme la plus commune, regroupant environ 80 % des tumeurs orbitaires. Celle-ci est associée à un pronostic favorable. La forme alvéolaire est, quant à elle, rare dans cette localisation (10-20 %), et correspond à des tumeurs agressives de pronostic plus péjoratif qui nécessitent un traitement plus important. Pour cette dernière, il existe des anomalies génétiques pathognomoniques permettant de poser formellement le diagnostic du sous-type alvéolaire de RMS. Les plus fréquentes sont les translocations chromosomiques (1;13) et (2;13) correspondant aux transcrits de fusion PAX3-FOXO1 et PAX7-FOXO1, analysables en biologie moléculaire par RT-PCR (PCR inverse) ou par FISH (fluorescence *in situ*) [6].

Fig. 2 : Aspect en IRM d'un rhabdomyosarcome orbitaire inférieur en coupes coronales, englobant le muscle oculomoteur droit inférieur. En séquence pondérée en T1, la tumeur (**flèche**) apparaît en iso-signal aux muscles (**A**), en hypersignal en T2 avec saturation de la graisse (**B**) et son rehaussement après injection de gadolinium est franc (**C**). En raison de l'absence de contact avec le nerf optique, d'extension postérieure et d'envahissement sinusien, la tumeur est classée "non paraméningée".

Le dossier
Les tumeurs oculaires de l'enfant

Au diagnostic, le matériel de biopsie doit donc comporter une analyse histologique et en biologie moléculaire. Il est donc impératif que du matériel tumoral soit congelé (tumorothèque) afin de pouvoir pratiquer des analyses biologiques secondaires complémentaires dès que le diagnostic histologique soit posé [7].

La biopsie est réalisée par abord chirurgical sous anesthésie générale. Du fait de la grande chimio/radiosensibilité de cette tumeur, les chirurgies d'exérèse délabrantes au diagnostic ou secondaires sont à éviter. Les exérèses d'emblée doivent être évitées. Les exérèses secondaires, après chimiothérapie de réduction tumorale, seront uniquement réservées aux petites tumeurs, notamment palpébrales, pour lesquelles le geste chirurgical n'est pas fonctionnellement délétère. Les chirurgies mutilantes, de type énucléations ou exentérations, sont réservées uniquement aux tumeurs en rechute après radiothérapie.

Traitements

La prise en charge des enfants atteints de rhabdomyosarcomes orbitaires doit être multidisciplinaire, faisant intervenir conjointement des oncologues pédiatres, ophtalmologues et radiothérapeutes. De plus, celle-ci doit au mieux s'inscrire dans un protocole thérapeutique international validé. Le traitement comprend de manière systématique une polychimiothérapie première de réduction tumorale dont le nombre de cures sera adapté en fonction des facteurs pronostiques connus dans cette maladie, sur une durée d'environ 6 mois [8]. Le rhabdomyosarcome est une tumeur très chimiosensible pour laquelle de nombreuses médicaments sont efficaces, principalement l'ifosfamide, le cyclophosphamide, l'actinomycine, la vincristine et la doxorubicine [1].

Afin d'améliorer le contrôle de la maladie, ce traitement systémique est souvent associé à un traitement local, réalisé en général après les premières cures de chimiothérapie. Dans la plupart des cas, le traitement local est une radiothérapie externe (36-54 Gy), principalement en cas de présence de facteurs de risque de mauvais pronostic ou en cas de rechute [9]. L'irradiation est le plus souvent externe. Certaines localisations palpébrales peuvent être traitées par une technique de curiethérapie. Ces options thérapeutiques doivent permettre de maintenir l'excellent taux de survie associé aux rhabdomyosarcomes de l'orbite, mais également s'astreindre à réduire les complications locales, notamment post-radiques, et générales liées à la chimiothérapie.

L'orbite est considérée comme une localisation favorable au sein des rhabdomyosarcomes, du fait d'une survie sans événement à 5 ans de plus de 65 % et d'une survie globale de plus de 85 % [10]. Une identification précise des facteurs pronostiques de cette pathologie a permis une meilleure stratification thérapeutique, les traitements importants systémiques et locaux, sources de séquelles à long terme étant réservés aux patients présentant une maladie agressive pouvant engager le pronostic vital. À l'opposé, les patients ayant un pronostic favorable peuvent être guéris parfois même sans irradiation orbitaire en première ligne [11]. Dans cette localisation, les facteurs de risque de mauvais pronostic motivant une chimiothérapie associée à de la radiothérapie locale sont un âge supérieur à 10 ans, une taille initiale de la tumeur au-dessus de 5 cm, une histologie alvéolaire, une extension paraméningée et/ou l'absence de rémission complète radiologique à l'issue des trois premières cures de chimiothérapie [8].

À long terme, les séquelles sont essentiellement locorégionales, secondaires à la radiothérapie et à l'importance de l'atteinte tumorale initiale [10, 12, 13]. Dans notre expérience, les séquelles ophtalmologiques les plus fréquentes sont la cataracte (40 %), l'énophtalmie (30 %) et la kératoconjonctivite chronique (20 à 30 %). La rétinopathie post-radique et la sténose du canal lacrymal sont plus rares (10 à 15 %). L'acuité résiduelle médiane de l'œil homolatéral est de 4/10 [< 2/10 – 10/10]. Le taux de conservation oculaire à 5 ans est de 90 % [13]. De plus, 30 à 40 % des patients irradiés présentent des séquelles structurales orbitaires à type d'asymétrie faciale et d'hypoplasie osseuse. L'importance de ces dernières a nécessité une chirurgie reconstructrice chez 15 % d'entre eux [13].

L'amélioration des techniques de radiothérapie, telles que l'utilisation plus fréquente de la protonthérapie ou de l'irradiation avec modulation d'intensité (IMRT), permet de mieux cibler les volumes irradiés et d'épargner d'appliquer des fortes doses sur les tissus sains à proximité de la tumeur. Les toxicités systémiques après chimiothérapie sont rares et modérées. Elles sont dominées par les atteintes rénales, tubulaires ou glomérulaires, liées notamment à l'utilisation de l'ifosfamide.

Conclusions

Le bon pronostic global de cette pathologie avec des survies attendues supérieures à 85 % autorise à proposer des thérapeutiques adaptées à la gravité initiale de la maladie [14]. Néanmoins, les séquelles oculaires restent fréquentes et sont liées à l'évolution de la tumeur et aux traitements locaux comme la radiothérapie. Afin de minimiser celles-ci, le diagnostic doit être rapidement fait, de manière à débuter les traitements de chimiothérapie dans les jours suivant l'apparition de l'exophtalmie. L'IRM orbitaire suivie de la biopsie tumorale doivent être planifiées en urgence afin d'adresser rapidement l'enfant en

milieu d'oncologie pédiatrique spécialisé. Les complications ophtalmologiques et orbitaires tardives justifient un suivi ophtalmologique systématique et prolongé des patients traités pour un rhabdomyosarcome de l'orbite quels que soient les traitements administrés.

Bibliographie

1. Orbach D, Brisse H, Helfre S *et al.* Effectiveness of chemotherapy in rhabdomyosarcoma: example of orbital primary. *Expert Opin Pharmacother*, 2003;4:2165-2174.
2. Sturgis EM, Potter BO. Sarcomas of the head and neck region. *Curr Opin Oncol*, 2003;15:239-252.
3. Huh WW, Anderson JR, Rodeberg D *et al.* Orbital sarcoma with metastases at diagnosis: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*, 2010;54:1045-1047.
4. Merks JHM, Salvo GLD, Bergeron C *et al.* Parameningeal rhabdomyosarcoma in pediatric age: results of a pooled analysis from North American and European cooperative groups. *Ann Oncol*, 2014;25:231-236.
5. Newton WA Jr, Gehan EA, Webber BL *et al.* Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification--an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer*, 1995;76:1073-1085.
6. Shern JF, Chen L, Chmielecki J *et al.* Comprehensive genomic analysis of rhabdomyosarcoma reveals a landscape of alterations affecting a common genetic axis in fusion-positive and fusion-negative tumors. *Cancer Discov*, 2014;4:216-231.
7. Missiaglia E, Williamson D, Chisholm J *et al.* PAX3/FOXO1 fusion gene status is the key prognostic molecular marker in rhabdomyosarcoma and significantly improves current risk stratification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2012;30:1670-1677.
8. Oberlin O, Rey A, Sanchez de Toledo J *et al.* Randomized comparison of intensified six-drug versus standard three-drug chemotherapy for high-risk nonmetastatic rhabdomyosarcoma and other chemotherapy-sensitive childhood soft tissue sarcomas: long-term results from the International Society of Pediatric Oncology MMT95 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2012;30:2457-2465.
9. Blank LECM, Koedooder K, Pieters BR *et al.* The AMORE protocol for advanced-stage and recurrent nonorbital rhabdomyosarcoma in the head-and-neck region of children: a radiation oncology view. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009;74:1555-1562.
10. Oberlin O, Rey A, Anderson J *et al.* Treatment of orbital rhabdomyosarcoma: survival and late effects of treatment--results of an international workshop. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2001;19:197-204.
11. Breneman J, Meza J, Donaldson SS *et al.* Local control with reduced-dose radiotherapy for low-risk rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group D9602 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012;83:720-726.
12. Heyn R, Ragab A, Raney RB Jr *et al.* Late effects of therapy in orbital rhabdomyosarcoma in children. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer*, 1986;57:1738-1743.
13. Boutroux H, Levy C, Mosseri V *et al.* Long-term evaluation of orbital rhabdomyosarcoma in children. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2014 June 13.
14. Boutroux H, Cellier C, Mosseri V *et al.* Orbital rhabdomyosarcoma in children: a favorable primary suitable for a less-invasive treatment strategy. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014;36:605-612.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

EyeBrid Silicone en diamètre 14,90 mm

LCS annonce que le diamètre standard conseillé pour toutes les adaptations de lentilles EyeBrid Silicone est maintenant 14,90 mm au lieu de 15,50 mm. Le diamètre 15,50 mm reste toujours disponible pour des demandes particulières, mais le laboratoire conseille désormais le diamètre 14,90 mm en première intention puisque ce plus petit diamètre optimise le confort de port.

EyeBrid Silicone, la 1re lentille hybride en Silicone Hydrogel à renouvellement trimestriel de LCS, offre une solution de confort pour les porteurs de lentilles rigides, les cornées irrégulières et les forts amétropes.

LCS met à disposition des professionnels un package complet de solutions eLearning sur www.laboratoire-lcs.com, comprenant des formations vidéo disponibles en ligne 24 h/24 7 j/7 et des Webinars interactifs permettant d'échanger avec le formateur tout le long de la formation. Pour accéder gratuitement aux formations en ligne et s'inscrire aux Webinars interactifs : www.laboratoire-lcs.com/professionnels ou elearning@laboratoire-lcs.com

J.N.
D'après un communiqué de presse de LCS

ILUVIEN® est indiqué dans le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante.

Le SEUL médicament pour le traitement de l'OMD chronique, en échec aux traitements disponibles (laser, anti-VEGF)[1,2]

36:1

36 MOIS DE LIBERATION PROLONGÉE EN 1 SEULE INJECTION[2]

Un seul micro-implant d'ILUVIEN® peut conférer aux patients souffrant d'OMD chronique une amélioration de leur acuité visuelle pendant une période allant jusqu'à 36 mois[2,3].

ILUVIEN®

ILUVIEN 190 microgrammes,
implant intravitréen avec applicateur
Acétonide de fluocinolone

Références: 1: Avis de la HAS du 26 juin 2013 relatif à ILUVIEN®, **2:** RCP ILUVIEN®, **3:**Campochiaro PA, Brown DM, et al. Ophthalmology 2012; 119: 2125-2131

Indications thérapeutiques d'ILUVIEN® : ILUVIEN® est indiqué dans le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'oedème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitewments disponibles est jugée insuffisante. **Présentation** : implant intravitréen avec applicateur. Chaque implant contient 190 microgrammes d'acétonide de fluocinolone. Cylindre de couleur brun clair mesurant environ 3,5 mm x 0,37 mm. Applicateur avec aiguille 25G. **Posologie et mode d'administration** : la dose recommandée est un implant d'ILUVIEN dans l'oeil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée. Un autre implant peut être administré après 12 mois si le patient présente une perte d'acuité visuelle ou une augmentation de l'épaisseur rétinienne secondaire à une récidive ou à une aggravation de l'oedème maculaire diabétique. Un retraitement par ILUVIEN ne doit être envisagé que si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques. Le traitement par ILUVIEN est réservé aux patients présentant une réponse insuffisante à un traitement antérieur par photocoagulation au laser ou aux autres traitements disponibles pour l'oedème maculaire diabétique. Population pédiatrique : pas d'utilisation justifiée. Populations particulières : aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés ou chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. **Contre-indications** : l'implant intravitréen ILUVIEN est contre-indiqué en cas de glaucome préexistant ou d'infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée, incluant la plupart des maladies virales de la cornée et de la conjonctive, dont la kératite épithéliale active à Herpes simplex (kératite dendritique), la vaccine, la varicelle, les infections mycobactériennes et les mycoses. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : les injections intravitréennes ont été associées à des endophtalmies, à des augmentations de la pression intraoculaire, à des décollements de la rétine et à des hémorragies ou décollements vitréens. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler sans délai tout symptôme évocateur d'une endophtalmie. Un contrôle effectué dans les deux à sept jours suivant l'injection peut permettre la détection et le traitement précoces d'une infection oculaire, d'une augmentation de la pression introculaire ou de toute autre complication. Il est recommandé ensuite d'effectuer un contrôle de la pression intraoculaire au moins une fois par trimestre. L'administration de corticoïdes intravitréens peut provoquer une cataracte, une augmentation de la pression intraoculaire, un glaucome et majorer le risque d'infections secondaires. La sécurité et l'efficacité d'ILUVIEN administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées. Le traitement simultané des deux yeux n'est pas recommandé tant que la réponse oculaire et systémique au premier implant n'est pas connue. **Interactions** : aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée. **Grossesse et allaitement** : il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'acétonide de fluocinolone administré par voie intravitréenne chez la femme enceinte. ILUVIEN ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le foetus. ILUVIEN ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement à moins d'une nécessité absolue. **Conduite et utilisation des machines** : les patients peuvent présenter une diminution d'acuité visuelle temporaire après l'administration d'ILUVIEN et ne doivent pas conduire ou utiliser des machines jusqu'à ce que leur vision soit rétablie. **Effets indésirables** : Très fréquent (≥ 1/10) : chirurgie de la cataracte, cataracte, augmentation de la pression intraoculaire, corps flottants (myodésopsie) ; Fréquent (≥1/100 to < 1/10) : glaucome, trabéculectomie, douleur oculaire, hémorragie vitréenne, hémorragie conjonctivale, vision trouble, chirurgie d'un glaucome, baisse de l'acuité visuelle, vitrectomie, trabéculoplastie ; Peu fréquent (≥1/1,000 to < 1/100): endophthalmie, maux de tête, occlusion vasculaire rétinienne, affection du nerf optique, maculopathie, atrophie optique, ulcère conjonctival, néovascularisation de l'iris, exsudats rétiniens, dégénérescence vitréenne, décollement vitréen, opacification capsulaire postérieure, adhérences de l'iris, hyperémie oculaire, amincissement de la sclérotique, expulsion de l'implant hors de la sclérotique, écoulement oculaire, prurit oculaire, expulsion de l'implant, implant dans la ligne de vision, complication opératoire, douleur opératoire*. Consulter le RPC pour connaître les détails complets sur les effets indésirables. **Surdosage** : aucun cas de surdosage n'a été rapporté. **Conditions de prescription et de délivrance**: Liste I. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Contenu de l'emballage et prix hors taxes pour chaque implant intravitréen ILUVIEN de 190 microgrammes avec applicateur- Prix et remboursement en cours. **Numéro d'autorisation de mise sur le marché** CIP 3400922285818. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché** : ALIMERA SCIENCES Limited, Centaur House, Ancells Business Park, Ancells Road, Fleet, GU51 2UJ UK. **Date d'élaboration du** : Janvier 2013.

Les effets indésirables doivent être rapportés. Des formulaires de rapport et des informations figurent à l'url: http://ansm.sante.fr/Activities/Comment-signaler-ou-declarer. Les effets indésirables doivent être rapportés à Alimera Sciences Limited (téléphone : 08 05 10 30 38 ou pvalimeraenquiries@akos.co.uk)

* Pour la liste complète des effets indésirables, veuillez consulter le RCP d'ILUVIEN sur le site de l'ANSM.

ALIMERA SCIENCES

©2013 Alimera Sciences Limited

ILV-FR-PM-010-09/13 – a
13/10/61412157/PM/001

Le dossier
Les tumeurs oculaires de l'enfant

En pratique, on retiendra

Le rétinoblastome : nouveautés thérapeutiques

- Tout enfant ayant une leucocorie doit bénéficier d'un examen du fond d'œil en urgence.
- La prise en charge en milieu oncologique-ophtalmologique spécialisé est une urgence. Le bilan d'imagerie consiste en une IRM des orbites et de l'encéphale sous AG.
- Le traitement fait souvent appel à une chimiothérapie systémique ou intra-artérielle dans l'artère ophtalmique.
- L'irradiation externe n'est plus utilisée qu'en cas de recours et d'échec des autres stratégies thérapeutiques afin d'éviter les effets secondaires à type de sarcome radio-induite à l'adolescence.
- La consultation de génétique est indispensable pour tous les enfants atteints.

Tumeurs intraoculaires rares de l'enfant

- Tout strabisme unilatéral précoce, même chez le nourrisson, ou toute leucocorie doit faire réaliser un examen ophtalmologique complet **incluant un fond d'œil** dilaté.
- La constatation d'une masse oculaire d'allure tumorale doit faire réaliser un examen sous anesthésie générale **en urgence** dans l'hôpital le plus proche et une IRM.

Les tumeurs conjonctivales de l'enfant sont le plus souvent bénignes

- Chez l'enfant, la plupart des tumeurs conjonctivales sont bénignes et correspondent à un nævus achrome ou pigmenté.
- La transformation maligne des nævi conjonctivaux est rare (moins de 1 %) ; la décision d'exérèse chirurgicale ne doit donc pas être trop hâtive, ce d'autant plus que les nævi se pigmentent progressivement pendant l'enfance, donnant une fausse impression d'augmentation de taille.
- La mélanocytose oculaire (avec ou sans nævus d'OTA) se manifeste par une pigmentation visible au niveau de la surface oculaire, mais elle correspond à un nævus bleu uvéoscléral et non pas conjonctival ; elle expose à un risque de mélanome uvéal et justifie un contrôle du fond d'œil dilaté annuel.
- Les papillomes conjonctivaux de l'enfant ne nécessitent pas une exérèse chirurgicale systématique ; ils peuvent être traités par cryothérapie, chimiothérapie ou interféron collyre, cimétidine orale, ou être surveillés (possible involution spontanée).
- Le rhabdomyosarcome peut exceptionnellement se présenter sous la forme d'une masse rosée sous-conjonctivale, de croissance rapide. C'est une urgence thérapeutique.

Le dossier
Les tumeurs oculaires de l'enfant

En pratique, on retiendra

Les rhabdomyosarcomes orbitaires de l'enfant : une urgence thérapeutique

- Toute exophtalmie ou masse orbitaire d'évolution rapide chez un enfant doit faire évoquer le diagnostic de rhabdomyosarcome (RMS) et faire pratiquer une imagerie (IRM).
- La biopsie diagnostique est systématique, avec nécessité de congélation du prélèvement pour tests génétiques ultérieurs.
- Le RMS est une maladie cancéreuse à évolutivité quasi exclusivement locale.
- Du fait de la grande chimio/radiosensibilité de cette tumeur, les chirurgies larges d'exérèse sont à éviter.
- Le traitement repose sur une polychimiothérapie associée ou non à la radiothérapie externe.
- La survie est globalement favorable (> 85 %) et justifie des protocoles de soins stratifiés en fonction des facteurs de risque connus.
- Les séquelles ophtalmologiques et orbitaires sont fréquentes et justifient un suivi ophtalmologique prolongé après traitement.

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

☐ oui, je m'abonne a ***Réalités en Ophtalmologiques***

Médecin : ☐ **1 an : 60 €** ☐ **2 ans : 95 €**

Étudiant/Interne : ☐ **1 an : 50 €** ☐ **2 ans : 70 €**
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ **1 an : 80 €** ☐ **2 ans : 120 €**
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à :
Performances Médicales
91, avenue de la République
75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom : .....
Prénom : .....
Adresse : .....
Ville/Code postal : .....
E-mail : .....

Règlement
☐ **Par chèque** (à l'ordre de Performances Médicales)
☐ **Par carte bancaire n°** |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(à l'exception d'American Express)
Date d'expiration : |_|_|_| Cryptogramme : |_|_|_|

Signature :

Revues Générales
Cataracte

Préchargement et motorisation des injections en chirurgie de la cataracte (II)

RÉSUMÉ : De nombreux nouveaux modèles d'injecteurs préchargés ont été commercialisés ces deux dernières années. Ils utilisent des concepts très différents.
Dans une première partie, les avantages et les limites, ainsi que les différents concepts, ont été présentés. Cette seconde partie est plus spécialement dédiée à la classification, à la description et aux modes d'utilisation des différents injecteurs préchargés. Elle distingue les injecteurs destinés aux implants faits d'acrylique hydrophile et ceux destinés aux implants faits d'acrylique hydrophobe. En effet, leur conception différente influe sur leur mode d'utilisation. Les tailles d'incision réelles et le nombre d'étapes nécessaires à l'utilisation des différents produits sont évalués.

→ **T. AMZALLAG**
Institut ophtalmique, SOMAIN.

Injecteurs préchargés destinés aux lentilles intraoculaires en acrylique hydrophobe

Nous ne présentons ici que les injecteurs que nous avons évalués au bloc opératoire et dont les performances ont été quantifiées.

1. Injecteurs préchargés compatibles avec mini ou micro-incision

- ***AcrySert C (Alcon)*** (***fig. 1***)

Cet injecteur préchargé a été développé spécifiquement pour la lentille intraoculaire (LIO) la plus utilisée en France (AcrySof SN60 IQ, Alcon). Il s'agit d'une LIO monobloc à optique asphérique faite de matériau AcrySof, comportant un filtre jaune destiné à filtrer une partie des longueurs d'onde dans le bleu. Les haptiques présentent un dessin en *C*.

Fig. 1 : Injecteur préchargé AcrySert C, Alcon.

L'objectif de cet injecteur est de limiter au maximum le nombre de manœuvres nécessaires à l'injection. Il autorise une injection monomanuelle, permettant de libérer la seconde main afin de stabiliser le globe et positionner la LIO dans le sac en un seul temps.

La première version de cet injecteur, l'AcrySert B, était fiable mais nécessitait une taille d'incision de 3,2 mm qui limitait sa diffusion. Des modifications ont été apportées afin de réduire la taille d'incision à 2,2 mm à la berge et 2,6-2,8 mm en chambre antérieure, tout en accroissant la reproductibilité (***tableau I***).

Cet injecteur a bénéficié de quatre principales modifications par rapport à la version précédente :

Revues Générales
Cataracte

Caractéristiques	AcrySert B SN60WS IQ IOL	AcrySert C SN6CWS IQ IOL	Différence AcrySert C
Surface du biseau	Monarch B (2,71 mm²)	Monarch C (2,27 mm²)	Réduction 16 %
Extension embout de piston	3,0 mm	6,5 mm	3,5 mm plus long (augmentation 117 %)
Force du piston	Délivrance plus douce et continue		
Dessin embout de piston	Modifications accroissant efficacité et fiabilité		
Taille d'incision	3,0 mm	< 2,6 mm WAT	– 15 % réduction

Tableau I.

– une réduction de la surface du biseau de 16 % ;
– l'extension de l'embout de piston de 117 % (6,5 mm *vs* 3 mm) facilite la libération de l'implant ;
– l'accroissement de la rigidité du piston permet une libération plus douce ;
– la modification du dessin de l'embout de piston accroît l'efficacité, la fiabilité et la reproductibilité du système.

Cliniquement, l'injecteur AcrySert C requiert une technique en trois temps : *fill, pull, push* (***fig. 2***) :
– *fill* : remplir la chambre de chargement par une substance viscoélastique (SVE) jusqu'à la marque ;
– *pull* : tirer de droite à gauche sur languette qui bloque la LIO ;
– *push* : pousser lentement avec la paume sur le piston.

Si l'injection est réalisée dans la chambre antérieure par une incision de 2,6 ou 2,8 mm, la LIO est directement libérée dans le sac capsulaire. À travers ces tailles d'incision, les injections sont rapides, sûres et reproductibles.

Cet injecteur peut également être utilisé à travers des incisions de 2,2 mm en employant une technique d'injection à la berge (WAT : *wound-assisted technique*) :
– la construction de l'incision de 2,2 mm doit être rigoureuse ;
– la chambre antérieure est pressurisée à l'aide d'une SVE ;
– remplir la chambre de chargement par une SVE jusqu'à la marque ;
– retirer la languette qui bloque la LIO de droite à gauche ;
– pousser lentement la LIO avec la paume sur le piston jusqu'à la marque ;
– appliquer le biseau à la berge, fermement ;
– exercer une contre-pression par l'incision de service à l'aide d'un manipulateur ;
– injecter lentement, fermement, sans arrêt ;
– pousser le piston jusqu'à la butée ;
– positionner la LIO avec un second instrument en un ou deux temps.

Nous avons réalisé une évaluation clinique concernant les 150 premières injections à la berge. Cette technique n'est pas préconisée par la compagnie Alcon. L'âge moyen était de 78 ± 4,93 ans (63-88), la puissance moyenne des LIO de 21,96 ± 1,49 dioptries (18-28), le temps moyen d'injection de 20,1 ± 3,5 secondes, et la température moyenne du bloc opératoire de 20,9 ± 0,2 °C.

Lors de l'évaluation, nous n'avons constaté aucune marque sur les optiques ni aucun dommage sur les haptiques. La taille moyenne d'incision après incision de 2,2 mm était 2,18 ± 0,04 mm (2,1-2,3). La taille moyenne d'incision après Ozil 2,2 était de 2,23 ± 0,04 mm (2,2-2,3). La taille d'incision après injection à la berge était de 2,33 ± 0,04 mm (2,3-2,4).

• *ISert 250 (Hoya)* (*fig. 3*)

L'iSert 251 est un injecteur préchargé destiné à la LIO NY-60, l'iSert 250 étant destiné au modèle non teinté. Il s'agit d'une LIO monobloc à optique 6 mm asphérique faite d'acrylique hydrophobe teinté jaune. L'extrémité bleue des haptiques en C est faite de polyméthacrylate de méthyle destiné à éviter leur adhésion à l'optique lors de l'injection.

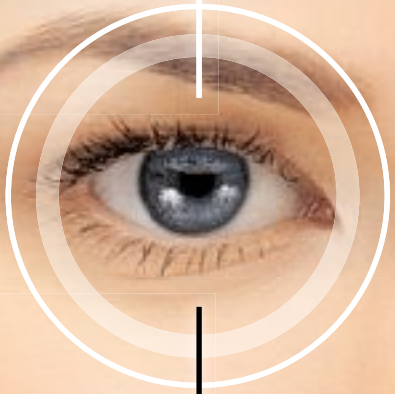
L'injecteur se présente sur un support et comprend un piston, deux glissoirs, un déblocage de sécurité et une collerette de maintien.

Fig. 2 : AcrySert C, Alcon. Technique d'injection : *fill, pull, push.*

Fig. 3 : Injecteur préchargé iSert 250, Hoya.

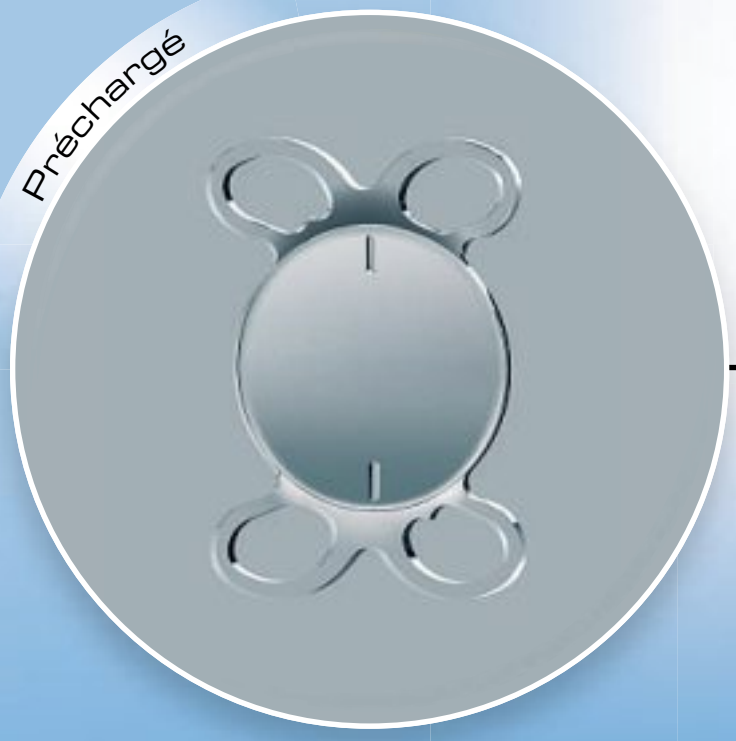
REVERSO®
MULTIFOCAL

Correction de la presbytie
chez les patients
pseudo-phakes



NOUVEAUX
IMPLANTS PREMIUM

Préchargé



ARTIS®
TORIC

Correction de l'astigmatisme
associée à la cataracte

Calculateur sur
www.cristalens.fr

Pour un essai : **info@cristalens.fr**

Chirurgie
Ophtalmologique

Cristalens
12 allée Rosa Luxemburg - BP 50240 Eragny
95615 Cergy Pontoise cedex - France
Tél : + 33 (0) 1 34 32 30 50 - Fax : + 33 (0) 1 34 32 30 60

Cristalens Industrie
Lannion - France

www.cristalens.fr

Cristalens

La notice et l'étiquetage de chaque produit contiennent les informations indispensables pour un bon usage du produit.
Les instructions qui y figurent doivent-être consultées attentivement.
Les lentilles intraoculaires sont des dispositifs médicaux de classe IIb. La lentille Artis Toric est remboursée par les organismes d'assurance malade dans le cadre du GHS de la cataracte.
La lentille multifocal Reverso n'est pas remboursée.
Organisme notifiée : LNE/GMED
N°enregistrement : 14/07/Cristalens/PM/001

Revues Générales
Cataracte

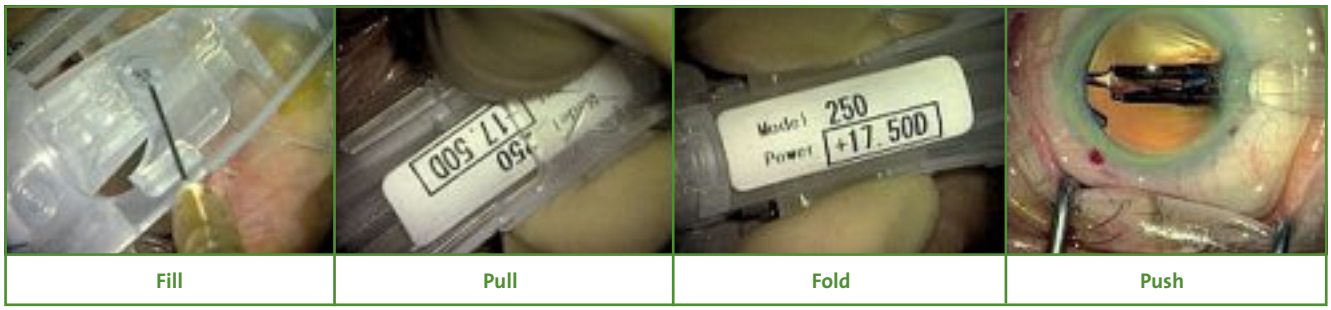


Fig. 4 : ISert 250, Hoya. Technique d'injection : *fill, pull, fold, push.*

L'injection comporte quatre principales étapes (***fig. 4***) :
– *fill* : remplir la chambre de chargement par une SVE ou du BSS. La possibilité d'utiliser du BSS est une particularité intéressant qui dénote de bonnes capacités de glissement de la cartouche ;
– *pull* : tirer sur le capot de fixation de la LIO ;
– *fold* : préplier la LIO à l'aide des glissoirs latéraux ;
– *push* : après avoir libéré l'injecteur de sa base, le piston est poussé jusqu'à sa position de vissage, puis vissé jusqu'à la libération de la LIO. L'injection nécessite l'utilisation des deux mains.

Du fait d'une fente à l'extrémité du tunnel d'injection destiné à mieux contrôler la libération de l'implant, il n'est pas recommandé d'utiliser cet injecteur à la berge car il existe un risque d'injection hors de l'œil ou de blocage de la LIO dans l'incision.

Les injections, très fiables, ont pu être réalisées à travers des incisions de 2,2 mm dans la chambre antérieure. Il paraît difficile de descendre sous ces valeurs dans cette version-là. Une version destinée à la LIO torique (iSert 351) est également disponible.

● ***Artis PL (Cristalens)*** (***fig. 5***)

Cet injecteur est destiné à l'injection de la LIO monobloc Artis faite d'un matériau acrylique hydrophobe original et dotée d'une optique asphérique de 6 mm (P ≤ 25 D) ou de 5,8 mm (P ≥ 25,5 D). Il comporte 4 haptiques fermées, et son diamètre total est de 10,79 mm (P ≤ 25 D) ou de 10,5 mm (P ≥ 25,5 D).

Fig. 5 : Injecteur préchargé Artis PL, Cristalens.

L'injecteur est l'Accuject (Medicel) qui se compose d'un corps incluant la cartouche à ailettes contenant l'implant et d'un système de blocage de la LIO.

Les différentes étapes de l'injection sont (***fig. 6***) :
– *pull* : tirer de gauche à droite avec la main gauche sur la languette maintenant la LIO en position d'injection ;
– *wash* : rincer la chambre de chargement et le tunnel d'injection avec du BSS ;
– *fill* : remplir la chambre de chargement et le tunnel avec une SVE ;
– *fold* : plier la LIO en refermant les ailettes jusqu'à entendre le click ;
– *push* : pousser lentement sur le piston monomanuel et injecter la LIO dans la chambre antérieure.

Nous avons facilement injecté la LIO Artis PL à travers des incisions de 2,2 mm dans la chambre antérieure. Du fait de la faible déformabilité du matériau et du dessin de la LIO, il n'est pas certain qu'une injection à la berge par de plus petites incisions soit possible, bien que nous ne l'ayons pas testée.

Fig. 6 : Artis PL, Cristalens. Technique d'injection : *pull, wash, fill, fold, push.*

2. Injecteurs préchargés compatibles avec incisions standard

● ***EYE-Cee NZ 1 (Croma-Pharma)*** (***fig. 7***)

Cet injecteur est un des rares injecteurs destinés à une LIO trois pièces faite d'acrylique hydrophobe. Il se présente en une seule pièce comprenant l'injecteur, la LIO et un système de stabilisation à l'extrémité du tunnel d'injection.

Quatre étapes sont nécessaires à son utilisation (***fig. 8***) :
– *fill* : remplir de SVE la chambre de chargement par l'orifice postérieur prévu à cet effet ;
– *pull* : tirer sur la languette de stabilisation de la LIO ;
– *push 1* : pousser sur le bouton de mise en position d'injection de la LIO ;
– *push 2* : après avoir poussé le piston jusqu'à sa position de vissage, visser le piston pour libérer l'implant. S'agissant d'un implant trois pièces, une rotation de l'injecteur est nécessaire après libération de la première haptique dans le sens antihoraire. Il faut alors rétracter le piston pour pouvoir injecter la seconde haptique.

Après une courte période d'apprentissage, cet injecteur, qui nécessite de bien suivre les instructions et de visionner une vidéo, permet des injections reproductibles par des incisions comprises entre 2,6 et 2,8 mm. Il ne permet évidemment pas d'injection à la berge.

Fig. 7 : Injecteur préchargé EYE-Cee NZ 1, Croma-Pharma.

Injecteurs préchargés destinés aux LIO en acrylique hydrophile

Nous entrons là dans un domaine très différent où des trésors d'imagination ont été mis en œuvre pour résoudre les difficultés liées au glissement et au relargage de monomères ou d'agents glissants.

1. Injecteurs préchargés compatibles avec des mini ou micro-incisions

● ***Bluemixs 180 (Zeiss)*** (***fig. 9***)

Bluemixs a été un des premiers injecteurs préchargés ayant pris en charge

Fig. 9 : Injecteur préchargé Bluemixs 180, Zeiss.

simultanément les problématiques de sécurité microbiologique de micro-incision. Cet injecteur est porteur d'énormément d'innovations : matériau de cartouche, *coating*, corps d'injecteur incluant le tunnel d'injection et non la chambre de chargement, chambre de chargement séparée incluant la LIO et le système de stabilisation.

Bluemixs est destiné à injecter les LIO CT Asphina 509MP (asphéricité négative) et CT Asphina 409 MP (asphéricité neutre), faites d'acrylique hydrophile monobloc à deux zones d'appuis. Bientôt, il devrait concerner les LIO AT Lisa, AT Torbi et AT Lisa toric.

Les différentes étapes de l'injection sont (***fig. 10***) :
– *plug* : la chambre de chargement contenant la LIO en milieu humide est retirée de son conteneur et branchée sur le corps de l'injecteur en regard du tunnel d'injection ;

Fig. 8 : EYE-Cee NZ 1, Croma-Pharma. Technique d'injection : *fill, pull, push 1, push 2*.

Revues Générales
Cataracte

– *fill* : la SVE est injectée dans la chambre de chargement et le tunnel par l'orifice prévu à cet effet ;
– *pull* : tirer sur le stabilisateur de la LIO de gauche à droite ;
– *fold* : plier la LIO à l'aide de la cartouche à ailettes jusqu'à entendre le click ;
– *push* : pousser lentement sur le piston déformable pour avancer la LIO en position d'injection. Injecter la LIO dans la chambre antérieure en utilisant une technique classique ou à la berge. Cette injection est monomanuelle, la seconde main stabilisant le globe et positionnant la LIO dans le sac capsulaire.

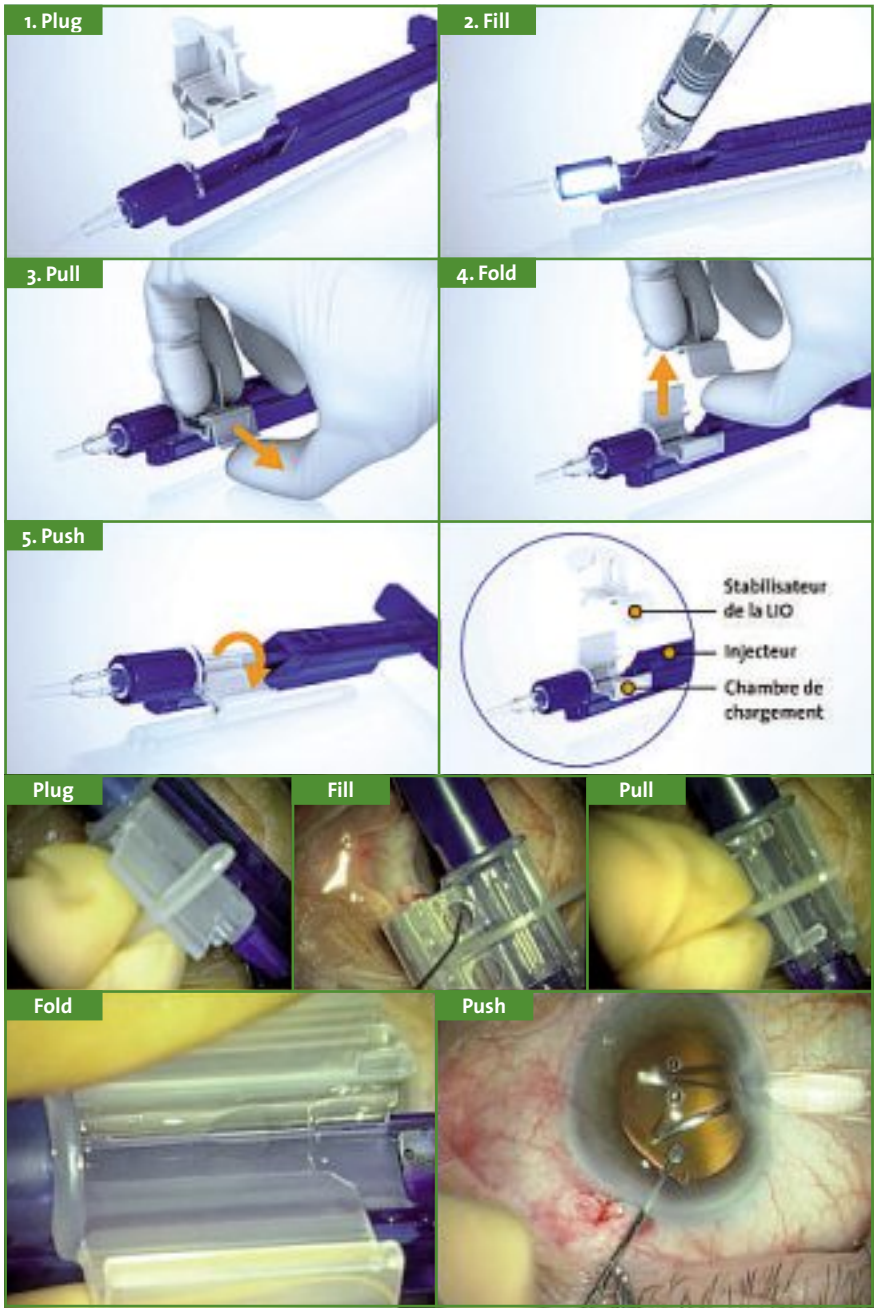


Fig. 10 : Bluemixs 180, Zeiss. Technique d'injection : *plug, fill, pull, fold, push.*

Cet injecteur permet d'utiliser des tailles d'incision de 2,2 mm en introduisant le biseau dans la chambre antérieure, et de 1,8 mm en utilisant une technique à la berge. Il est fiable et reproductible. Les efforts de poussée sont extrêmement raisonnables dans les deux cas, du fait de la visco-injection.

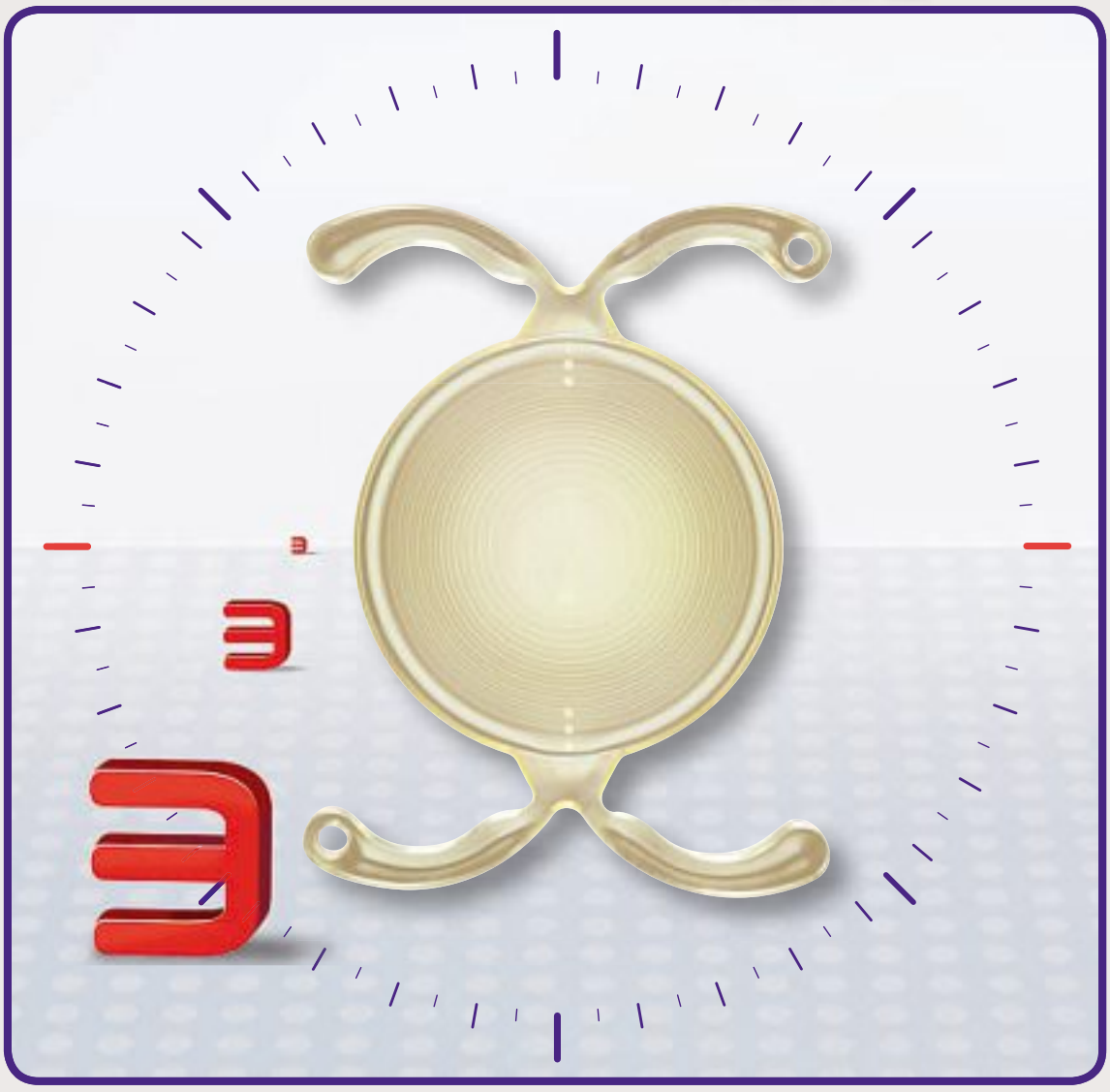
- ***Micro 123 (PhysIOL)* (*fig. 11*)**

Micro 123 utilise également un concept original. La cartouche et la LIO sont maintenues en milieu humide dans un conteneur, alors que le corps de l'injecteur, incluant le piston et l'embout déformable, est maintenu au sec.

L'injecteur Micro 123 est destiné à injecter la LIO Micro AY faite de matériau acrylique hydrophile 25 % et incluant un filtre jaune. Il comporte quatre haptiques flexibles fermées et une angulation postérieure de 5°. Son optique à asphéricité négative est de diamètre 6,15 mm, et son diamètre total de 10,75 mm.

Fig. 11 : Injecteur préchargé Micro 123, PhysIOL.

FINEVISION Toric



Implant trifocal diffractif torique

PhysIOL®

PhysIOL France • 12, rue Louis Courtois de Viçose • Portes Sud Bât 3 • 31100 Toulouse
Tél: 33 (0) 820 839 223 • Fax: 33 (0) 562 162 779 • info@physiolfrance.fr www.physiol.eu

Revues Générales
Cataracte

Fig. 12 : Micro 123, PhysIOL. Technique d'injection.

Les différentes étapes de l'injection sont (***fig. 12***) :
– *plug* : le corps sec de l'injecteur est branché sur la cartouche contenue dans le conteneur. Un seul sens est possible. Il ne faut pas toucher l'embout déformable ;
– *wash* : par l'orifice supérieur, la cartouche et la LIO sont abondamment rincées ;
– *fill* : par le même orifice, la SVE est injectée ;
– *push* : une poussée sur piston permet d'injecter la LIO, quelle que soit la technique. Une fois la poussée démarrée, il faut injecter dans le même temps et ne pas laisser la LIO stagner dans la chambre de chargement ou le tunnel d'injection.

Cet injecteur peut être utilisé par des incisions de 2,2 mm s'il est introduit dans la chambre antérieure et 1,8 mm s'il est maintenu à la berge. Il s'agit d'un injecteur à piston qui ne nécessite qu'une seule main.

2. Injecteurs préchargés compatibles avec des incisions standard

● ***Genium (LCA)* (*fig. 13 et 14*)**

C'est le plus petit injecteur actuellement disponible et ce, grâce à deux idées aussi simples qu'élégantes :

Fig. 13 : Injecteur préchargé Genium, LCA.

– d'une part, la cartouche et le corps de l'injecteur ne font qu'un, réduisant ainsi le volume global. C'est la cartouche-injecteur ;
– d'autre part, le système de poussée et le système de pliage de l'implant ne font également qu'un, contribuant également à la réduction du volume. C'est le piston-plieur.

L'injecteur est entièrement fait de polypropylène, qui présente l'avantage d'être transparent, permettant une visualisation de la totalité de la procédure.

Cet injecteur monobloc est constitué de trois zones :
– la zone de stockage, qui présente une section plane postérieure associée à une section convexe antérieure, destinées à faciliter le pliage de l'implant. Elle contient l'implant lors du stockage ;
– la zone de pliage, de forme conique, est destinée, du fait de la réduction progressive de son calibre, au pliage de l'implant lors de la poussée du piston ;
– la zone d'injection, quant à elle, est destinée à délivrer l'implant dans le sac capsulaire. Elle est munie d'une extrémité biseautée conçue pour à faciliter son introduction à travers l'incision.

Enfin, cet injecteur est pourvu d'une collerette ergonomique permettant une bonne prise en main lors des manœuvres d'injection.

Le piston-plieur est constitué d'Ultem (polyétherimide), matériau résistant mais dont les propriétés spécifiques permettent de répondre aux impératifs multiples de ses fonctions, à savoir, simultanément, la poussée et le pliage de l'implant. Sa légère teinte brune, associée à la transparence de la cartouche, améliore le contrôle visuel des manœuvres de pliage et de poussée. Ce piston-plieur constitue un système de pliage inédit formé par l'association du dessin de l'injecteur avec les spécificités de l'extrémité du piston lui-même. Le mécanisme de pliage n'est donc pas externe, mais interne, autorisant un gain notable de volume et d'efficacité.

L'extrémité du piston présente plusieurs particularités. Tout d'abord, elle est bifide et non unique, facilitant la préhension et le guidage de l'implant, de la chambre de chargement vers le tunnel d'injection. D'autre part, elle est rigide dans l'axe de l'injection mais souple dans l'axe perpendiculaire, permettant, d'une part, une poussée optimale et, d'autre part, une réduction du volume occupé dans le tunnel d'injection. Lors

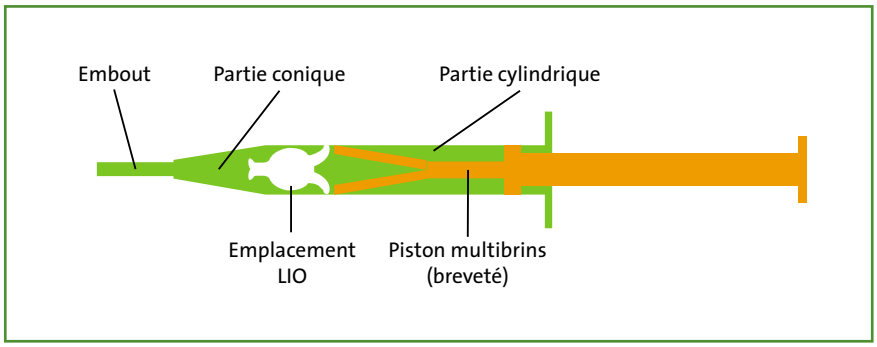


Fig. 14 : Injecteur préchargé Genium, LCA. Schéma de fonctionnement.

de l'injection, les deux extrémités se rejoignent au niveau du tunnel d'injection, tout en pliant l'implant du fait de la forme conique de la zone de pliage. L'introduction dans la chambre antérieure peut alors avoir lieu.

L'implant injecté est également innovant. D'abord, parce qu'il a été spécifiquement conçu avec et pour cet injecteur. Ensuite, par ses faces latérales, qui ont été pensées pour améliorer le guidage et la stabilité de l'implant lors de l'injection. Ce dispositif contribue à une injection à plat dans tous les cas. L'implant est délivré dans le sac capsulaire sans mouvement de rotation, facilitant son positionnement direct. Il ne nécessite pas l'utilisation d'un second instrument de contrôle. Enfin, le dessin global de l'implant AFI a également pour finalité de faciliter son pliage et son injection. L'implant AFI est fabriqué en acrylique hydrophile à 28 %, son diamètre total est de 11 mm.

Genium est entièrement contenu dans son flacon de stérilisation en verre, limitant ainsi les manipulations avant injection.

L'injection avec Genium comporte trois étapes (***fig. 15***) :
– *wash* : la chambre de chargement est rincée à l'aide de BSS par l'extrémité du biseau ;
– *fill* : après vérification de la position de l'implant, une SVE est injectée par l'extrémité à l'aide d'une canule spécifique, après avoir purgé la seringue afin d'éviter toute bulle d'air. Cette injection est réalisée de part et d'autre de l'implant, puis lors du retrait de la canule. Un petit volume est suffisant ;
– *push* : une poussé sur le piston permet de déplacer l'implant vers la zone de pliage. Les haptiques supérieures sont rabattues sur l'optique par le piston plieur. Commence alors le pliage de l'optique et son passage dans la zone d'injection. Le pliage ne nécessite qu'une poussée très légère sur le piston, puis un peu plus ferme lors de l'arrivée dans la zone d'injection. Le biseau est introduit, dirigé vers l'arrière, à travers l'incision. L'injecteur est incliné vers l'arrière pour un positionnement direct dans le sac capsulaire. La poussée doit être progressive et non brutale, afin de conserver le contrôle de l'injection. Celle-ci se poursuit jusqu'à l'arrivée de l'extrémité du piston au niveau du biseau. À ce moment, l'optique se libère dans la chambre antérieure, et le piston doit être rétracté afin d'injecter les haptiques supérieures par une poussée supplémentaire.

Dans notre expérience, cet injecteur peut être utilisé à travers des incisions de 3 mm.

POINTS **FORTS**

- Les injecteurs préchargés représentent l'aboutissement de l'injection.
- Ils ont tous des règles d'utilisation qu'il faut respecter pour éviter des dommages à l'implant.
- Il faut distinguer ceux destinés aux implants faits d'acrylique hydrophobe et ceux destinés aux implants faits d'acrylique hydrophile, qui comportent une partie humide.
- Les tailles d'incision peuvent aller de 1,8 à 2,8 mm en fonction des modèles.
- Le nombre de manœuvres nécessaires à leur mise en œuvre peut varier de 3 à 6.

Conclusion

Les injecteurs préchargés constituent une avancée majeure dans le domaine de l'implantologie moderne. S'ils représentent une automatisation partielle des injections, ils n'en nécessitent pas moins une technique rigoureuse et spécifique qu'il faut connaître avant de démarrer. Il est par ailleurs indispensable de connaître leurs capacités en termes de tailles d'incision, afin de ne pas traumatiser les incisions et risquer un défaut d'étanchéité.

Fig. 15 : Genium, LCA. Technique d'injection : *wash, fill, push.*

L'auteur a déclaré être consultant pour la compagnie Alcon.

Revues générales
Rétine

Place de l'implant de dexaméthasone dans la prise en charge de l'œdème maculaire du diabétique en 2014

RÉSUMÉ : L'œdème maculaire est la principale cause de malvoyance chez les patients diabétiques. Sa prise en charge thérapeutique repose en premier lieu sur le contrôle des facteurs systémiques. Chez un certain nombre de patients cependant, un traitement ophtalmologique associé est nécessaire. À ce jour, le ranibizumab, administré en intravitréen, demeure le seul traitement pharmacologique à avoir l'AMM et le remboursement dans cette indication, mais d'autres molécules arrivent sur le marché. Parmi celles-ci, les corticoïdes à libération prolongée semblent constituer une alternative de choix car ils ciblent les différents mécanismes physiopathogéniques de l'OM diabétique et non exclusivement la voie du VEGF.

L'implant de dexaméthasone, utilisé depuis de nombreuses années dans les occlusions veineuses et les uvéites non infectieuses, semble offrir une efficacité comparable à celle du ranibizumab en termes de gain d'acuité visuelle et permet une réduction significative de l'épaisseur rétinienne. Le nombre d'injections nécessaires pour atteindre ce résultat est moindre qu'avec le ranibizumab, autorisant donc un suivi moins strict, même si un contrôle régulier de la pression oculaire reste recommandé.

→ **M.-N. DELYFER**
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Pellegrin, CHU BORDEAUX.

L'apparition d'un œdème maculaire (OM) au cours de l'évolution de la maladie diabétique est fréquente, surtout chez les diabétiques de type 2. La prise en charge thérapeutique actuelle associe le contrôle des facteurs généraux (glycémie, hypertension artérielle, apnées du sommeil, facteurs de risque vasculaires) à un traitement ophtalmologique si l'équilibre des paramètres systémiques est insuffisant. La photocoagulation laser focale et/ou en grille, longtemps réalisée en première intention, est actuellement souvent supplantée par les traitements pharmacologiques administrés par voie intravitréenne. Les anti-VEGF ont en effet démontré une efficacité certaine dans l'OM diabétique, au prix d'un suivi mensuel et d'injections répétées [1, 2].

Fin 2014, en France, seul le ranibizumab a l'AMM et le remboursement pour le traitement en première intention de l'OM diabétique. Les corticoïdes, administrés en intravitréen, constituent une alternative intéressante aux anti-VEGF par leur mode d'action et leur durée d'efficacité [3, 4]. L'acétate de fluocinolone a obtenu l'AMM en deuxième intention dans le traitement de l'OM chronique, mais il n'est toujours pas disponible en France. L'implant de dexaméthasone, déjà utilisé dans les occlusions veineuses et les uvéites, vient d'obtenir l'AMM européenne pour le traitement de l'OM du diabétique.

Bases physiopathogéniques de l'œdème maculaire diabétique

La physiopathogénie de l'œdème maculaire diabétique est complexe et d'origine multifactorielle. L'œdème maculaire diabétique est secondaire à la rupture de la barrière hématorétinienne (BHR). La BHR interne est constituée par les cellules endothéliales des vaisseaux rétiniens reliées entre elles par des jonctions serrées qui permettent, en conditions physiologiques, de filtrer le passage des éléments du flux sanguin circulant vers le tissu neurosensoriel. Les cellules endothéliales reposent sur une membrane basale et sont entourées par des péricytes qui régulent la multiplication de ces cellules endothéliales. La BHR externe repose, quant à elle, sur des jonctions serrées au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien isolant la rétine du flux sanguin de la choriocapillaire.

Chez le diabétique, l'hyperglycémie chronique induit la formation de produits avancés de glycation (AGE), un stress oxydatif par accumulation de radicaux libres et l'activation de la protéine kinase C. Ces modifications métaboliques vont altérer la BHR rétinienne par le biais de cytokines pro-inflammatoires favorisant la leucostase (interleukines 6 et 8, MCP-1, ICAM-1, IP-10…) et de cytokines pro-angiogéniques (notamment le VEGF, mais aussi le PDGF-AA). De la libération de ces cytokines vont résulter : une altération des cellules endothéliales, une altération des jonctions serrées, une hypoxie cellulaire, une perte des péricytes, une augmentation du transport vésiculaire avec, finalement, pour conséquence une hyperperméabilité au niveau des capillaires rétiniens et de l'épithélium pigmentaire. La rupture de la BHR sur ses versants interne et externe aboutit ainsi à une extravasation passive et non sélective d'éléments du flux sanguin circulant dans le tissu rétinien dépassant les possibilités endogènes de réabsorption.

Intérêt des corticoïdes dans l'OM diabétique

L'avantage théorique des corticoïdes dans la prise en charge thérapeutique de l'OM diabétique vient de leur action cumulée, contrairement aux anti-VEGF, sur les différents mécanismes de l'OM diabétique chronique. Outre leurs propriétés anti-inflammatoires et anti-œdémateuses, ils ont en effet une activité anti-apoptotique et anti-angiogénique [5, 6]. Une étude interventionnelle prospective, réalisée en 2011, a ainsi démontré que l'administration intravitréenne de corticoïdes (triamcinolone) chez des patients présentant un OM diabétique permet de diminuer les concentrations dans l'humeur aqueuse des différentes cytokines impliquées dans la pathogénie de l'OM diabétique (IL6, IP-10, MCP-1, PDGF-AA et VEGF), alors que l'injection du bévacizumab ne modifie que la concentration en VEGF (de manière cependant plus importante que la triamcinolone) [7]. De fait, plusieurs corticoïdes sous des différentes formes ont été proposés dans le traitement de l'OM diabétique : la triamcinolone, la fluocinolone et la dexaméthasone.

La triamcinolone, utilisée hors AMM, a montré une certaine efficacité dans le traitement de l'OM diabétique mais moindre, à 3 ans, que le traitement laser et avec des effets secondaires non négligeables (hypertonie dans un tiers des cas et 83 % de cataracte à 3 ans) [8].

Deux implants de fluocinolone ont été étudiés :
– le premier implant, suturé chirurgicalement à la paroi oculaire, a démontré une certaine efficacité sur l'acuité visuelle (30 % de gain d'acuité visuelle à 3 ans comparé à 20 % dans le groupe contrôle), mais a été abandonné dans cette indication en raison d'un taux élevé d'effets secondaires lors de l'essai de phase III (33 % de chirurgie pour hypertonie non contrôlée à 4 ans et 91 % de chirurgie de la cataracte) et des risques associés au geste chirurgical lui-même [9] ;
– un autre implant de fluocinolone, non suturé, injectable en intravitréen, a démontré une efficacité comparable : 28,7 % de gain de 15 lettres d'acuité visuelle ETDRS à 3 ans contre 18,9 % dans le groupe contrôle, avec une tolérance acceptable (4,8 % de chirurgie filtrante et de 80 % de chirurgie de la cataracte) [3]. Le bénéfice d'acuité visuelle était encore meilleur dans le sous-groupe de patients présentant un œdème maculaire ancien de plus de 3 ans à l'inclusion, avec un gain supérieur ou égal à 15 lettres ETDRS chez 34 % des patients contre 13,4 % dans le groupe contrôle [3].

Compte tenu de son efficacité sur l'œdème maculaire chronique et de ses effets secondaires, l'implant injectable de fluocinolone a obtenu l'AMM en deuxième intention dans l'OM chronique. Les discussions sur le prix de cet implant de fluocinolone entre la firme pharmaceutique et les autorités n'ont pas abouti, retardant sa commercialisation en France contrairement à d'autres pays européens comme le Royaume-Uni ou l'Allemagne.

OMD et implant de dexaméthasone retard

L'implant de dexaméthasone à libération prolongée est largement utilisé en France depuis 2011 dans l'OM des occlusions veineuses et des uvéites non infectieuses. Dans l'OM diabétique, plusieurs études réalisées sur quelques mois de suivi ont montré une efficacité de l'implant de dexaméthasone à 3 mois sur l'acuité visuelle, l'épaisseur rétinienne et la diffusion angiographique y compris chez les patients vitrectomisés.

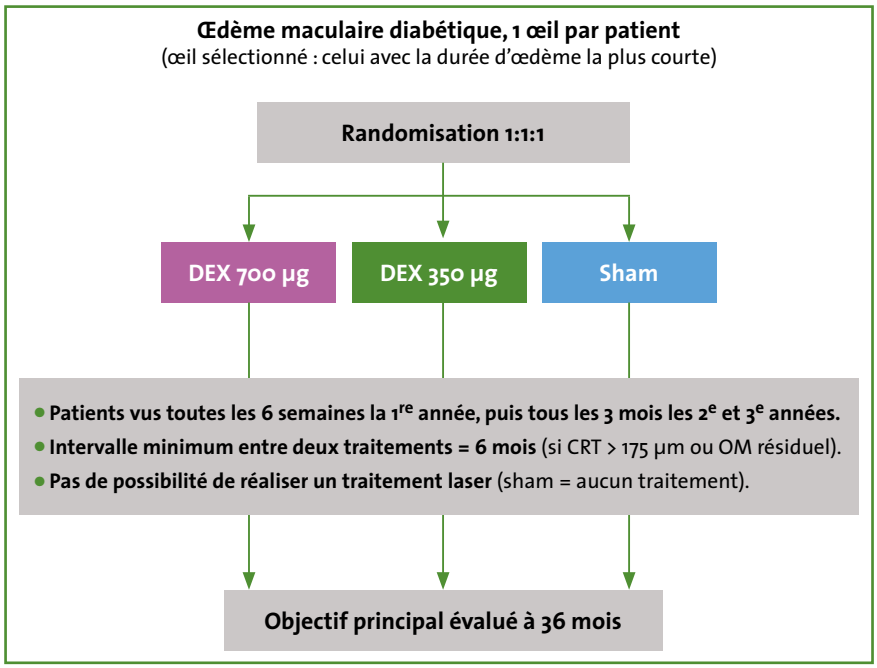


Fig. 1 : Schéma de l'étude MEAD. Les 1 048 patients inclus ont été randomisés dans trois groupes de taille équivalente et ont reçu soit un implant comprenant 350 µg de dexaméthasone, soit un implant en comprenant 700 µg, soit aucun traitement. Le suivi a duré 3 ans, et l'objectif principal a été évalué au bout de ces 3 années de suivi.

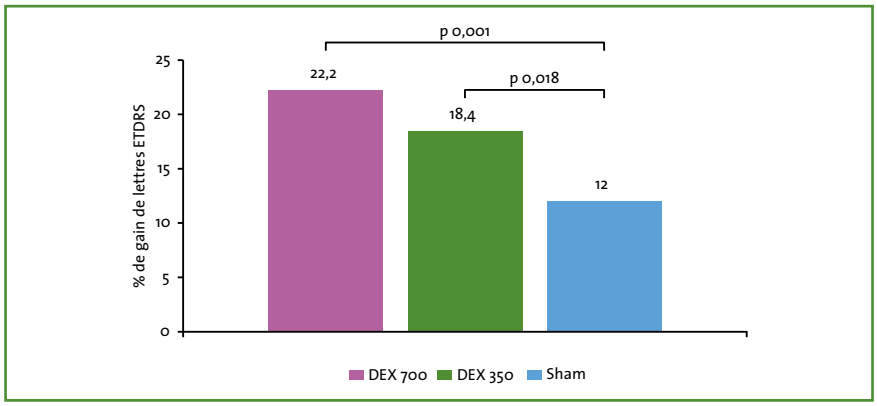


Fig. 2 : Évaluation de l'objectif principal à 3 ans : gain d'acuité visuelle supérieur ou égal à 15 lettres ETDRS dans les trois groupes. Un gain d'acuité visuelle significatif a été observé à 3 ans dans les groupes traités contre 12 % dans le groupe contrôle.

L'effet au-delà du 4e mois est variable selon ces études [10-13].

L'étude en double insu, prospective, randomisée, multicentrique MEAD (*Macular Edema Assessment of Implantable Dexamethasone in Diabetes*) a étudié, dans l'OM diabétique, l'efficacité d'implants injectables de dexaméthasone et leur tolérance sur 3 ans [4]. Deux dosages de dexaméthasone ont été évalués : un implant comprenant 350 µg de dexaméthasone et un implant en comprenant 700 µg (l'implant utilisé en France depuis 2011 et disponible en pharmacies est celui dosé à 700 µg). 1 048 patients diabétiques, âgés de 62,4 ans en moyenne et présentant une acuité visuelle entre 1/10e et 4/10e, ont été inclus et randomisés en trois groupes : implant de 350 µg, implant de 700 µg et contrôle (aucun autre traitement n'était possible pendant toute la durée de l'étude et suivis pendant 3 ans (***fig. 1***). À l'inclusion, l'ancienneté moyenne de l'OM était évaluée à 24,9 mois et un quart des patients étaient pseudophaques. Un peu plus de 70 % des patients avaient déjà bénéficié d'un ou de plusieurs traitements au préalable (laser, triamcinolone, anti-VEGF). L'intervalle minimum entre deux traitements était de 6 mois. Un retraitement était indiqué en cas d'épaississement rétinien persistant. Les patients étaient suivis toutes les 6 semaines la première année puis tous les 3 mois les 2e et 3e années. Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de gain d'acuité visuelle supérieur ou égal à 15 lettres ETDRS à 3 ans. Le gain d'acuité visuelle ainsi observé à 3 ans a été de 22,2 % dans le groupe traité contre 12 % dans le groupe contrôle ($p \leq 0{,}001$), sans différence significative observée entre les pseudophaques et les phaques (***fig. 2***) [4].

L'analyse de la courbe d'évolution de l'acuité visuelle sur les 3 ans de suivi montre cependant des fluctuations dans de l'acuité visuelle des patients traités par la dexaméthasone (***fig. 3A***) [4]. Après une efficacité rapide dans le mois suivant l'injection, l'acuité visuelle diminue progressivement jusqu'à 24 mois (pic de décompensation de la cataracte) et remonte au-delà au fur et à mesure que les patients sont opérés. Si on restreint l'analyse au seul groupe des patients pseudophaques à l'inclusion, on remarque, en revanche, une absence de décroissance de l'acuité visuelle à la fin de la première année et un maintien du gain d'acuité visuelle jusqu'au terme de l'étude (***fig. 3B***) [4]. La dexaméthasone est également efficace pour réduire de manière significative l'épaisseur rétinienne avec, à 3 ans, une diminution moyenne de 112 µm dans

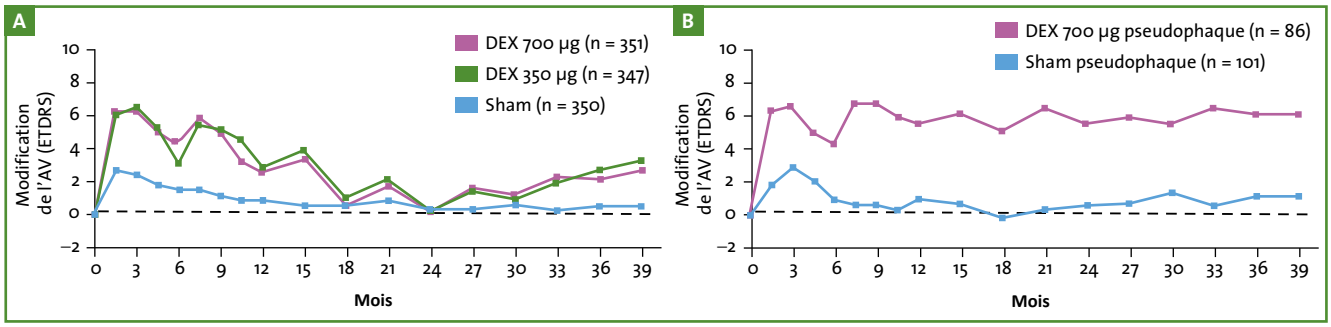


Fig. 3 : Évolution de l'acuité visuelle sur les 3 ans de suivi. **A.** Après une efficacité rapide dans le mois suivant l'injection, l'acuité visuelle diminue progressivement jusqu'à 24 mois (pic de décompensation de la cataracte) et remonte au-delà au fur et à mesure que les patients sont opérés. **B.** Si on restreint l'analyse au seul groupe des patients pseudophaques à l'inclusion, on remarque, en revanche, une absence de décroissance de l'acuité visuelle à la fin de la première année et un maintien du gain d'acuité visuelle jusqu'au terme de l'étude.

le groupe traité par rapport au groupe contrôle ($p \leq 0{,}001$) (***fig. 4***) [4]. Le nombre d'injections nécessaires dans le groupe dexaméthasone 700 µg a été de 5 en moyenne sur 3 ans, avec de grandes disparités puisque 29 % des patients n'ont eu besoin que de 1 à 2 injections alors que 30 % ont eu besoin de 6 injections ou plus.

En termes de tolérance, 3/4 des patients étaient initialement phaques. 85 % d'entre eux présentaient une cataracte débutante à l'inclusion. Le délai entre le diagnostic de cataracte et la chirurgie (6 mois en moyenne) explique la durée de l'infléchissement de la courbe d'évolution de l'acuité visuelle chez les patients phaques avant l'amélioration de celle-ci après la chirurgie (***fig. 3A***). Le taux de chirurgie de la cataracte à 3 ans a été de 59,2 % contre 7,2 % dans le groupe contrôle. En ce qui concerne la pression intraoculaire, les données sont assez proches de celles observées dans l'étude GENEVA pour les occlusions veineuses [14]. La pression intraoculaire moyenne de toute la cohorte sur les 36 mois de suivi était de 21 mmHg. Chez certains patients, un pic d'hypertonie oculaire a été observé 2 mois après l'injection avant de diminuer. Ces pics d'hypertonie ont le plus souvent été transitoires et contrôlés par un traitement médical (30 % de collyres seuls). Le taux de trabéculectomie lié au traitement a été très bas : 0,3 % (1 cas) dans

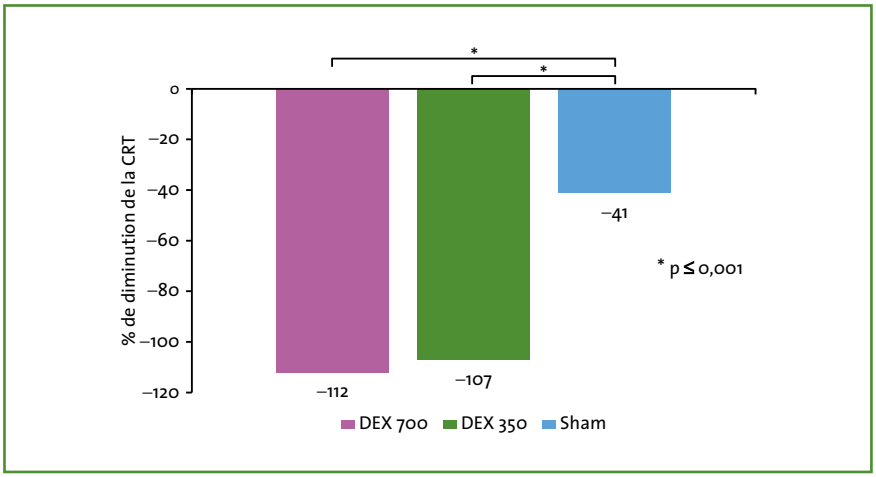


Fig. 4 : Diminution de l'épaisseur centrale rétinienne à 3 ans. La dexaméthasone est également efficace pour réduire de manière significative l'épaisseur rétinienne avec, à 3 ans, une diminution moyenne de 112 µm dans le groupe traité avec l'implant contenant 700 µg de dexaméthasone par rapport au groupe contrôle ($p \leq 0{,}001$).

chaque groupe recevant un implant de dexaméthasone (1 cas dans le groupe 350 µg et 1 cas dans le groupe à 700 µg). Il est cependant à noter que parmi les critères d'exclusion figuraient la neuropathie optique glaucomateuse, l'antécédent d'hypertonie sous corticoïdes et l'hypertonie non contrôlée. Sur un total de 2 928 injections réalisées sur 3 ans, d'autres rares complications ont été rapportées : deux décollements de rétine, deux endophtalmies (une imputable à l'injection, l'autre apparue au décours de la chirurgie de la cataracte), une luxation cristallinienne et une rétinite nécrosante ont été observés dans le groupe dexaméthasone 700 µg.

L'implant de dexaméthasone semble donc efficace dans l'OM diabétique à la fois sur l'acuité visuelle et l'épaisseur rétinienne, avec une tolérance acceptable à 3 ans (0,3 % de trabéculectomie et 59,2 % de chirurgie de la cataracte).

Place de l'implant de dexaméthasone retard dans la prise en charge thérapeutique de l'OMD en 2014 ?

Les anti-VEGF ont démontré une efficacité incontestable dans le traitement de l'OM diabétique [1, 2]. Le ranibizu-

mab est pour l'instant le seul à avoir l'AMM et le remboursement dans cette indication, mais l'aflibercept, qui a l'AMM dans cette indication, devrait également devrait également obtenir le remboursement prochainement dans l'OM diabétique. Leur action sur l'acuité visuelle est particulièrement notable alors qu'inconstante ou incomplète sur l'épaisseur rétinienne. Il existe cependant un certain nombre de patients "mauvais" ou "non répondeurs" aux anti-VEGF, des patients chez qui les anti-VEGF n'auront qu'une action très brève et donc insuffisante (patients vitrectomisés notamment), d'autres pour lesquels l'utilisation des anti-VEGF pourrait sembler à risque sur le plan général (antécédents cardiovasculaires très récents), ou encore des patients dans l'impossibilité de s'astreindre à un suivi mensuel.

Dans ces cas, l'utilisation des corticoïdes pourrait revêtir un grand intérêt (***fig. 5***). La place des différents implants cortisoniques dans cette indication reste cependant à définir. L'acétate de fluocinolone, de par son action particulièrement notable sur l'OM chronique de plus de 3 ans d'évolution et ses effets secondaires non négligeables (à 3 ans : 4,8 % de trabéculectomies, 80 % de chirurgies de la cataracte) [3], a obtenu une AMM en deuxième intention dans l'OM chronique, soit actuellement après échec ou impossibilité de continuer les anti-VEGF. En ce qui concerne l'implant de dexaméthasone, il est, contrairement à celui de fluocinolone, biodégradable et assez bien toléré (à 3 ans : 0,3 % de trabéculectomie et 59,2 % de chirurgies de la cataracte) [4]. Les patients traités par implants de dexaméthasone requièrent un nombre d'injections intravitréennes nettement inférieures (5 injections à 3 ans) que ceux traités par ranibizumab (approximativement 14 injections à 3 ans [13,5 à 14,2 selon les groupes]) pour obtenir une amélioration de l'acuité visuelle comparable à 3 ans [1, 4]. Anti-VEGF et dexaméthasone ont donc chacun des avantages et des inconvénients qu'il convient de mesurer afin de choisir la bonne option thérapeutique de première intention adaptée à chaque patient (***tableau I***). Seules de grandes études comparatives randomisées avec un suivi prolongé sur plusieurs années permettront de comparer réellement les bénéfices de chacun de ces traitements sur l'acuité visuelle et l'épaisseur rétinienne, ainsi que leur tolérance.

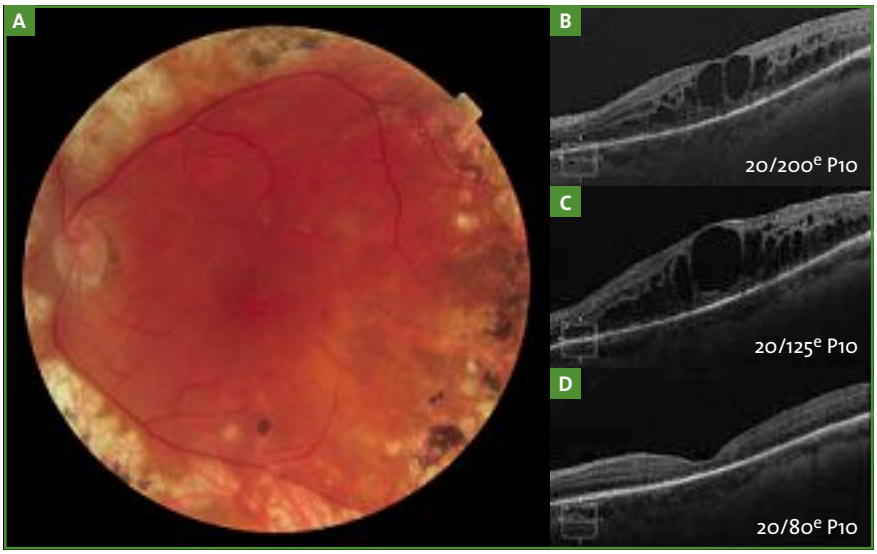


Fig. 5 : Cas clinique d'une patiente diabétique de 62 ans présentant un œdème maculaire diabétique résistant aux anti-VEGF. Il s'agit d'un OM chronique de type diffus persistant malgré une hémoglobine glyquée maintenue entre 6,4 et 6,8 % et une hypertension artérielle équilibrée. **A.** Rétinographie de l'œil gauche. **B.** Coupe OCT horizontale avant tout traitement intravitréen : épaississement rétinien et logettes intrarétiniennes. L'acuité visuelle est mesurée à 20/200e P10. **C.** Coupe OCT horizontale après trois injections intravitréennes de ranibizumab, une phacoémulsification du cristallin et à nouveau trois injections de ranibizumab : l'aspect OCT demeure inchangé pendant tout le suivi. L'acuité visuelle est mesurée à 20/125e P10. **D.** Coupe OCT horizontale 1 mois après l'injection de l'implant de dexaméthasone : l'épaisseur rétinienne a diminué de manière significative, les logettes ont disparu et l'entonnoir fovéolaire est réapparu. L'acuité visuelle est mesurée à 20/80e P6.

		Ranibizumab [1]	Implant de dexaméthasone (700 µg) [4]	Implant de fluocinolone (0,2 µg/j) [9]
Efficacité à 3 ans (*vs* contrôle)	Gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres ETDRS	27,7 % ou 30,1 % (± laser) *vs* 21,6 %	22,2 % *vs* 12 %	28,7 % *vs* 18,9 %
	Nombre d'injections	14,2 ou 13,5 (± laser)	5	1
Tolérance à 3 ans (%)	Chirurgie de la cataracte	–	59,2 %	80 %
	Chirurgie filtrante	–	0,3 %	4,8 %

Tableau I : Efficacité et tolérance des différents traitements intravitréens. Les trois études pivotales – évaluant à 3 ans l'efficacité dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique et la tolérance du ranibizumab (RESTORE extension), de l'implant de dexaméthasone (MEAD) et de l'implant de fluocinolone (FAME) – n'ont pas suivi la même méthodologie notamment en termes de groupe contrôle. Seule l'étude MEAD a eu un groupe contrôle sans aucun traitement administré pendant toute la durée du suivi ; les patients des groupes contrôles des études RESTORE et FAME ont pu bénéficier d'un traitement.

POINTS **FORTS**

- Fin 2014, le seul traitement pharmacologique de l'OM diabétique administré par voie intravitréenne à avoir l'AMM en première intention et le remboursement demeure le ranibizumab. D'autres molécules ont obtenu l'AMM et sont en attente de prise en charge du remboursement : les implants de dexaméthasone et de fluocinolone. Un autre anti-VEGF, l'aflibercept devrait également bientôt être disponible.
- L'implant de dexaméthasone est efficace dans le traitement de l'OM diabétique. Il agit rapidement et permet un gain d'acuité visuelle significatif à 3 ans, avec une moyenne de 5 injections intravitréennes.
- Il est biodégradable.
- Son principal effet secondaire est la progression de la cataracte qui reste cependant moins rapide qu'avec les autres corticostéroïdes (triamcinolone, fluocinolone).
- L'effet de l'implant de dexaméthasone sur la pression intraoculaire est transitoire, sans effet cumulatif et répond dans la grande majorité des cas à un traitement purement médical.
- L'implant de dexaméthasone semble particulièrement adapté dans le traitement de l'OM diabétique en première intention chez les patients vitrectomisés, pseudophaques, répondant mal ou insuffisamment au traitement bien conduit par anti-VEGF, ne pouvant se soumettre à un suivi mensuel strict ou ayant des antécédents cardiovasculaires sévères récents.

En attendant les résultats de ces larges études randomisées dont particulièrement ceux de l'étude MAGGIORE, sponsorisée par les laboratoires Allergan et qui compare le ranibizumab et l'implant de dexaméthasone dans le traitement de l'OM diabétique, l'étude BEVORDEX nous apporte les premiers éléments de réponses. L'étude BEVORDEX est le premier essai thérapeutique randomisé comparant de manière frontale l'efficacité ainsi que la tolérance, à 1 an, d'un anti-VEGF (bevacizumab) et de l'implant de dexaméthasone dans l'OM diabétique [15]. Il apparaît que, à 1 an, l'amélioration d'acuité visuelle est comparable entre les deux traitements avec un meilleur résultat anatomique et moins d'injections dans le groupe traité par la dexaméthasone (2,7 injections dans le groupe dexaméthasone contre 8,6 dans le groupe bevacizumab). En termes de tolérance, une majoration de la progression de la cataracte a été observée dans le groupe dexaméthasone et des hypertonies transitoires toutes contrôlées par un traitement médical ont été rapportées chez un quart des patients du groupe recevant le corticoïde. Les études randomisées à plus large échelle et avec un suivi plus prolongé devront confirmer et préciser ces premiers résultats. La publication des résultats de l'étude MAGGIORE serait prévue pour courant 2015.

Conclusion

L'implant de dexaméthasone est efficace dans le traitement de l'OM diabétique. Il agit rapidement et permet un gain d'acuité visuelle significatif à 3 ans, avec une moyenne de 5 injections intravitréennes. Il est biodégradable contrairement à l'implant de fluocinolone. Son principal impact secondaire est la progression de la cataracte qui reste cependant moins rapide qu'avec les autres corticostéroïdes (triamcinolone, fluocinolone).

L'administration d'un implant de dexaméthasone nécessite malgré tout un monitorage régulier de la pression oculaire, mais son impact sur la pression intraoculaire est transitoire, sans effet cumulatif et répond dans la grande majorité des cas à un traitement purement médical.

La définition du "bon candidat" à l'injection de dexaméthasone reste à définir, mais il est probable que l'implant de dexaméthasone soit particulièrement adapté en première intention chez les patients vitrectomisés, pseudophaques, ne répondant pas ou insuffisamment au traitement par anti-VEGF, ne pouvant se soumettre à un suivi mensuel ou ayant des antécédents cardiovasculaires sévères récents.

Bibliographie

1. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG *et al.* Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*, 2014;121:1045-1053.
2. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U *et al.* Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 2014 July 8. pii: S0161-6420(14)00426-6. doi: 10.1016/j
3. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A *et al.* Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2012;119:2125-2132.
4. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R J *et al.* Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 2014 June 4.
5. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP *et al.* Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*, 1998;341:309-315.
6. Nauck M, Roth M, Tamm M *et al.* Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1997;16:398-406.

7. Sohn HJ, Han DH, Kim IT *et al.* Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2011;152:686-694.
8. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP *et al.* Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 2009;127:245-251.
9. Pearson PA, Comstock TL, Ip M *et al.* Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology*, 2011;118:1580-1587.
10. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS *et al.* Randomized controlled trial of an intravitreous dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 2010;128:289-296.
11. Boyer DS, Faber D, Gupta S *et al.* Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*, 2011;31:915-923.
12. Zucchiatti I, Lattanzio R, Querques G *et al.* Intravitreal dexamethasone implant in patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica*, 2012;228:117-122.
13. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS *et al.* Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2013;120:1843-1851.
14. Haller JA, Bandello F, Belfort R J *et al.* Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*, 2011;118:2453-2460.
15. Gillies MC, Lim LL, Campain A *et al.* Randomized Clinical Trial of Intravitreal Bevacizumab versus Intravitreal Dexamethasone for Diabetic Macular Edema: The BEVORDEX Study. *Ophthalmology*, 2014 Aug. 21.

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

Bulletin d'inscription pour les JIFRO à retourner à :
Performances Médicales – 91, avenue de la République – 75 011 Paris

Nom : .....
Prénom : .....
Adresse : .....
Ville/Code postal : .....
Téléphone : .....
Fax : .....
E-mail : .....

Droits d'inscription

Les droits d'inscription comprennent :

- l'accès aux conférences,
- l'accès aux pauses-café et aux déjeuners-buffets.

Médecins

- Totalité du congrès : 200 €
- 1 jour de congrès : 140 €

Précisez le jour : Jeudi 29 ☐ Vendredi 30 ☐

DES/DIS/Étudiants

- Totalité du congrès : 140 €
- 1 jour de congrès : 95 €

Précisez le jour : Jeudi 29 ☐ Vendredi 30 ☐

Mode de paiement

- Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)
- Par carte bancaire n° ⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊
  (À l'exception d'American Express)

Date d'expiration : ⌊⌊⌊⌊ Cryptogramme : ⌊⌊⌊

Signature :

Possibilité de paiement en ligne sur www.jifro.info
(paiement sécurisé)

Transports

☐ SNCF : 20 % de réduction sur les trajets aller/retour. Je souhaite un fichet SNCF.
☐ Transport aérien : lors de la confirmation de votre inscription, un numéro d'agrément vous sera transmis. Il vous permettra d'obtenir des réductions sur les transports aériens.

Hébergement

☐ Je souhaite recevoir une liste d'hôtels proches du Palais des Congrès de Versailles (liste également disponible sur le site Internet : www.jifro.info)

Le site

www.realites-ophtalmologiques.com

Une complémentarité indispensable à la Revue

Lancement : Décembre 2013

- Inscription des médecins aux flux correspondant à leurs thèmes d'intérêt.
- Système de *push* permettant à l'internaute d'être averti dès la publication d'un article correspondant à un de ses thèmes d'intérêt.
- Mais le site de *Réalités ophtalmologiques*, c'est aussi :
  - des suppléments vidéos ;
  - des flashcodes : une simple photographie du flashcode en utilisant un logiciel dédié conduit directement à la vidéo publiée ;
  - des passerelles : une sélection d'articles publiés dans les autres revues de notre groupe et qui peuvent intéresser les ophtalmologistes.

Le monde est une vaste étendue. Aidez vos patients à le découvrir **davantage**

Recommandez l'implant intraoculaire **AcrySof® IQ ReSTOR® +3D** pour la plus large plage de vision.[1]

Pour les patients qui désirent une indépendance au port de lunettes pour la vision de près, intermédiaire et de loin, **l'implant AcrySof® IQ ReSTOR® +3D offre davantage :**

- Une réelle performance à toutes les distances [2]
- La confiance en la plate-forme reconnue AcrySof®IQ
- L'assurance de la satisfaction de plus de 93% des patients [2]

AcrySof® IQ ReSTOR® +3D

AcrySof® IQ ReSTOR® Toric +3D

Existe également en version multifocale torique, pour les patients astigmates

A156 - Décembre 2012

(1) Clinical study report for the ACRYSOF ReSTOR Aspheric +3.0D Add Power IOL – page 7
(2) Notice d'utilisation de l'implant AcrySof® IQ ReSTOR® +3D

ACRYSof IQ ReSTOR®
MULTIFOCAL IOLs *

Les lentilles intraoculaires de chambre postérieure AcrySof® IQ sont destinées à remplacer le cristallin humain pour la correction visuelle de l'aphakie chez des patients adultes après une chirurgie de la cataracte. Les lentilles intraoculaires multifocales de chambre postérieure AcrySof® IQ ReSTOR® +3 D sont destinées à l'implantation primaire pour la correction visuelle de l'aphakie secondaire au retrait d'un cristallin cataracté chez des patients adultes presbytes ou non, qui souhaitent une vision de près, intermédiaire et de loin, avec une plus grande indépendance vis-à-vis des lunettes. Les lentilles intraoculaires multifocales AcrySof® IQ ReSTOR® Toric +3 D sont destinées à une première implantation pour la correction visuelle de l'aphakie et d'un astigmatisme cornéen préexistant secondairement au retrait d'un cristallin cataracté chez des patients adultes avec ou sans presbytie, qui souhaitent une vision de près, intermédiaire et de loin, la diminution du cylindre réfractif résiduel et une meilleure indépendance aux lunettes. Ces lentilles sont indiquées pour le remplacement du cristallin de l'œil par extraction du cristallin clair chez des patients adultes et qui peuvent bénéficier d'une vision de près sans aide pour la lecture et d'une plus grande indépendance vis-à-vis des lunettes. Ces lentilles sont destinées à être positionnées dans le sac capsulaire. Dispositifs médicaux de classe IIb – Organisme notifié : 0123 TUV SUD - Fabricant : Alcon Laboratories, Inc. Lire attentivement les instructions figurant sur les notices et les étiquetages avant utilisation. Décembre 2012 – 1212ALCONPM048

Alcon®

* Implants intraoculaires multifocaux

** Offrir davantage

*Deliver More***