

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/05-68/2013 - 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)

Uvéïte Une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéïte 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.

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 phages 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 phages 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 du 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 surrénale du nouveau-né. De ce fait, bien que l'exposition systémique à la dexaméthasone après traitement intraoculaire local soit

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 fœtus. 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** : 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 ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000$ 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*, photopisie*, 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'hémorragie conjonctivale (30,3 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (25,0 %) et la cataracte (11,8 %) étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu OZURDEX. 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 ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rares (\geq

$1/10\ 000$ 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.

Après la commercialisation : Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de 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 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

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 répondants 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 répondants, à tous les points de mesure de la phase ouverte, par rapport aux patients ayant reçu une seconde injection d'OZURDEX. **Uvélite :** 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 par une 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 (C_{max}) 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 dessiccateur. **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 MARCHÉ :** ALLERGAN PHARMACEUTICALS IRELAND Castlebar Road, Co. Mayo Wespport, Irlande **DONNEES ADMINISTRATIVES :** AMM EU/1/10/638/001 (27/07/2010) - CIP N° 3400949407118 : implant intravitréen avec applicateur – Boîte 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/>.

LE DOSSIER : Pôle postérieur du myope fort

**JE SUIS
CHARLIE**

Sécheresse oculaire et qualité de vie

Rétinopathie des prématurés

Glaucome : dépistage par OCT

Le régime alimentaire des diabétiques : du plaisir à la transgression

Angiographie à la fluorescéine ou en OCT ?

SPAIDE RF, KLANCNIK JR. JM, COONEY MJ. Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:45-50.

L'angiographie à la fluorescéine a surtout été popularisée à partir de 1961, peu après la publication de Novotny et Alvis dans *Circulation* [1]. L'examen est habituellement considéré comme le standard absolu pour l'imagerie des vaisseaux rétiens. Le colorant circule rapidement après injection intravitréenne et l'excitation par une lumière bleue permet de recueillir le rayonnement fluorescent vert du colorant présent dans les vaisseaux rétiens. La transparence de la rétine pour les rayonnements du spectre visible implique *a priori* la visualisation de l'ensemble des vaisseaux perfusés.

Pourtant, quelques publications ont depuis longtemps montré une discordance avec les images histologiques d'un réseau capillaire radiaire au pourtour de la papille qui n'apparaît pas en angiographie à la fluorescéine [2, 3]. Plus récemment, des images acquises à l'aide de l'optique adaptative ont aussi illustré ces discordances au niveau des réseaux vasculaires rétiens [4, 5].

Parmi les trois réseaux capillaires rétiens, deux ne sont curieusement pas repérés en angiographie à la fluorescéine, peut-être en raison d'une diffusion de la lumière d'excitation ou d'émission fluorescente [4, 6] (**fig. 1**).

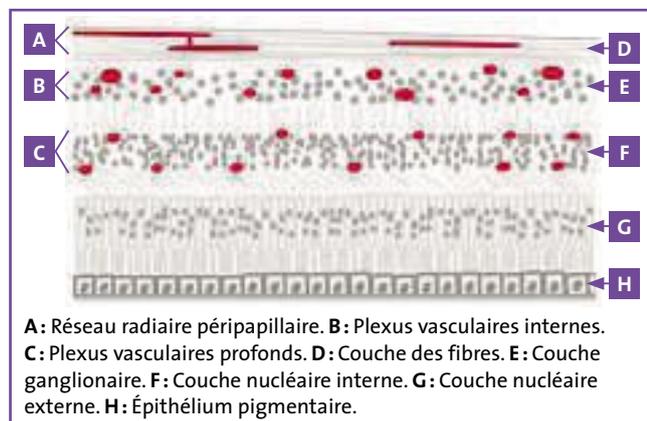


FIG. 1 : Rappel sur l'anatomie des plexus vasculaires rétiens. **A** et **C** n'apparaissent pas en angiographie à la fluorescéine (d'après Spaide RF. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:45-50).

Il est possible que la fluorescence de fond attribuée à la choroïde vienne en partie de ces réseaux capillaires non individualisés en angiographie à la fluorescéine. Au cours de certaines pathologies telles que le glaucome, des altérations du réseau capillaire radiaire péripapillaire pourraient être impliquées. L'absence de visualisation de ce réseau capillaire

en angiographie à la fluorescéine ne permet cependant pas de les évaluer en pratique courante. Au cours de certaines occlusions veineuses rétiennes, l'altération des réseaux capillaires profonds pourrait expliquer des zones d'opacités observées en biomicroscopie. Là également, l'insuffisance de l'angiographie à la fluorescéine ne permet pas de d'authentifier ces altérations [7, 8]. Les occlusions veineuses ischémiques avec blanc périveineux pourraient aussi faire intervenir des occlusions au niveau de ces réseaux capillaires muets en angiographie à la fluorescéine.

Depuis peu, l'utilisation d'un logiciel de décorrélation d'amplitude (SSADA) permet d'obtenir des images des réseaux vasculaires à partir des flux vasculaires analysés en utilisant des données de l'OCT. Ce système "d'angiographie-OCT", élaboré pour l'appareil Optovue (RTVue XR Avanti), bénéficie d'un brevet. Le système permet d'individualiser des réseaux vasculaires à différents niveaux de profondeur dans les couches rétiennes [9, 10].

Les auteurs de cette étude ont comparé les images d'angiographie-OCT et des images d'angiographie à la fluorescéine sur des champs similaires chez 12 patients pour évaluer la possibilité de visualisation des réseaux capillaires péri-papillaires et maculaire. Dans aucun des 12 yeux, le réseau capillaire péripapillaire radiaire n'a pu être visualisé complètement en angiographie à la fluorescéine. En revanche, ce réseau a été facilement repéré sur tous les scans SSADA de l'angiographie-OCT (**fig. 2**).

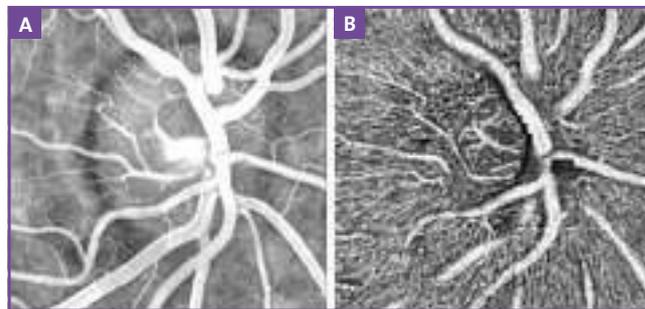


FIG. 2 : **A**. image d'angiographie à la fluorescéine ; **B**. image d'angiographie OCT. Le réseau capillaire péripapillaire est à peine repéré avec la fluorescéine, alors qu'il est bien visible en angiographie-OCT (d'après Spaide RF. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:45-50).

Au niveau de la macula, la corrélation entre les deux examens était en moyenne de 95,3 % pour le plexus vasculaire interne (IC 95 % [92,2 % ; 97,8 %]). En revanche, pour le plexus capillaire externe, la corrélation n'était que de 4,5 % (IC 95 % [2,6 % ; 5,7 %]) (**fig. 3**).

Les auteurs reprennent quelques différences entre les deux examens. L'angiographie à la fluorescéine permet d'obtenir

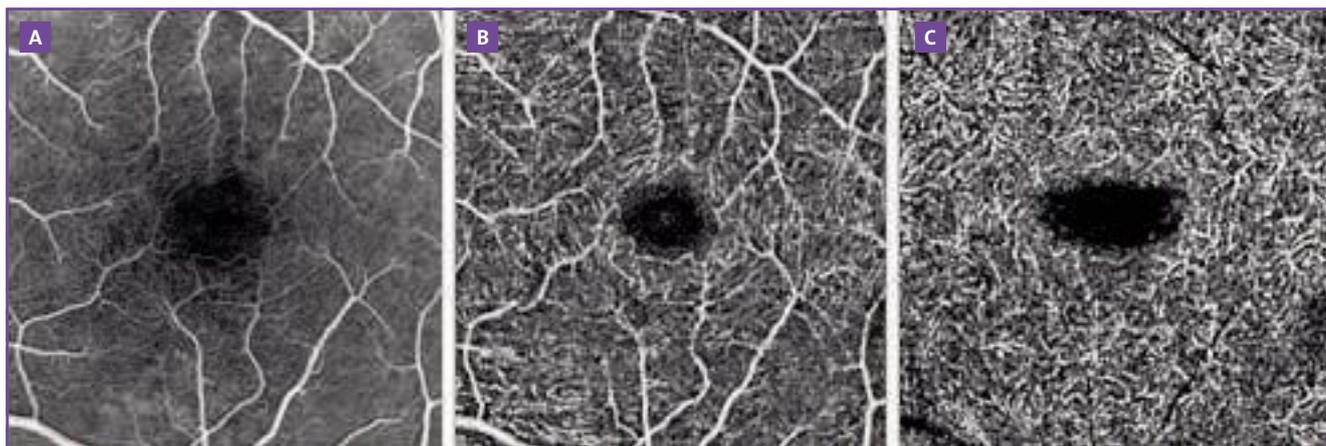


FIG. 3 : **A.** aspect de la région maculaire en angiographie à la fluorescéine ; **B.** même région imagée en angiographie-OCT au niveau du plexus capillaire interne ; **C.** même région imagée en angiographie-OCT au niveau du plexus capillaire profond. Le réseau capillaire profond n'est pas repéré en angiographie à la fluorescéine (d'après Spaide RF. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:45-50).

des informations sur la dynamique vasculaire et sur l'état des vaisseaux à travers les phénomènes de fuite et de diffusion du colorant. La technologie est relativement simple. Les incidents liés à l'injection de la fluorescéine sont exceptionnels mais possibles. Au contraire, en angiographie-OCT, il manque ces informations sur la dynamique de remplissage ou sur les altérations vasculaires; mais l'examen permet d'individualiser successivement chaque réseau vasculaire par un traitement d'image (qui utilise une technologie plus récente).

Un comparatif peut aussi être réalisé avec les images d'angiographie avec optique adaptative. Les images acquises sur un système d'angiographie assisté par l'optique adaptative nécessitent un temps de traitement important. Elles ont potentiellement une meilleure résolution, mais il s'agit de multiples images de petite taille assemblées et traitées avec en particulier un processus de moyennage. Le système a une profondeur de champ limitée, et il est donc nécessaire de déterminer à l'avance le plan qui va être étudié.

Concernant l'angiographie à la fluorescéine "classique", les auteurs font remarquer que l'absence de visualisation du plexus vasculaire externe n'est peut-être pas si importante en pratique (et l'examen est utilisé avec intérêt depuis une bonne cinquantaine d'années). Il est probable que ce plexus est affecté de la même manière que le réseau capillaire interne qui, lui, est bien visible.

Enfin, les auteurs concluent sur l'originalité des images acquises en angiographie-OCT. Ces images trouveront bien sûr leur place dans notre pratique clinique. Cette étude montre finalement l'absence de méthode d'imagerie standard de la vascularisation rétinienne à laquelle l'angio-

graphie-OCT pourrait être comparée. Les développements futurs de cette technologie devront comporter des analyses de flux qui manquent encore, des améliorations de la rapidité d'acquisition et de traitement des images.

Bibliographie

1. NOVOTNY HR, ALVIS DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*, 1961;24:82-86.
2. WEINHAUS RS, BURKE JM, DELORI FC *et al.* Comparison of fluorescein angiography with microvascular anatomy of macaque retinas. *Exp Eye Res*, 1995;61:1-16.
3. MICHAELSON I. *Retinal Circulation in Man and Animals*. Springfield, IL. Charles C Thomas 1954.
4. PINHAS A, DUBOW M, SHAH N *et al.* In vivo imaging of human retinal microvasculature using adaptive optics scanning light ophthalmoscope fluorescein angiography. *Biomed Opt Express*, 2013;4:1305-1317.
5. CHUI TY, DUBOW M, PINHAS A *et al.* Comparison of adaptive optics scanning light ophthalmoscopic fluorescein angiography and offset pinhole imaging. *Biomed Opt Express*, 2014;5:1173-1189.
6. MENDIS KR, BALARATNASINGAM C, YU P *et al.* Correlation of histologic and clinical images to determine the diagnostic value of fluorescein angiography for studying retinal capillary detail. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:5864-5869.
7. SARRAF D, RAHIMY E, FAWZI AA *et al.* Paracentral acute middle maculopathy: a new variant of acute macular neuroretinopathy associated with retinal capillary ischemia. *JAMA Ophthalmol*, 2013;131:1275-1287.
8. RAHIMY E, SARRAF D. Paracentral acute middle maculopathy spectral-domain optical coherence tomography feature of deep capillary ischemia. *Curr Opin Ophthalmol*, 2014;25:207-212.
9. ENFIELD J, JONATHAN E, LEAHY M. In vivo imaging of the microcirculation of the volar forearm using correlation mapping optical coherence tomography (cmOCT). *Biomed Opt Express*, 2011;2:1184-1193.
10. JONATHAN E, ENFIELD J, LEAHY MJ. Correlation mapping method for generating microcirculation morphology from optical coherence tomography (OCT) intensity images. *J Biophotonics*, 2011;4:583-587.

T. DESMETTRE

Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.

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. Maleceza, Pr P. Massin, Dr S. Morax,
Pr J.P. Nordmann, Pr J.P. Renard, Pr J.F. Rouland,
Pr J.A. Sahel, Pr G. Soubrane, Pr E. Souied,
Pr P. Turut, Pr M. Weber

COMITÉ DE LECTURE

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

COMITÉ DE RÉDACTION

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr 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 : 1^{er} trimestre 2015



janvier 2015 #219

↳ BRÈVES

4 Angiographie à la fluorescéine
ou en OCT ?
T. Desmettre

↳ LE DOSSIER

Pôle postérieur du myope fort

7 Éditorial
T. Desmettre

10 Le pôle postérieur du myope fort
N. Leveziel

15 Particularités de l'imagerie
des maculas bombées
V. Gualino

20 Fovéoschisis du myope fort :
les rares indications chirurgicales
M. Nardin, D. Gaucher

25 Traitement des néovaisseaux
choroïdiens du myope fort
M. Nardin

30 En pratique, on retiendra

↳ REVUES GÉNÉRALES

33 Sécheresse oculaire et qualité de vie
A. Muselier-Mathieu

37 Rétinopathie des prématurés
F. Metge-Galatoire

43 Glaucome : dépistage par OCT
E. Bluwol

48 Le régime alimentaire
des diabétiques : du plaisir
à la transgression
I. Aknin

● Un bulletin d'abonnement est en page 31.

LE DOSSIER

Pôle postérieur du myope fort

Éditorial

Depuis une vingtaine d'années, la compréhension des anomalies du pôle postérieur du myope fort a beaucoup évolué vers des conceptions plus exhaustives mais aussi plus synthétiques. Cette évolution est, ici comme souvent, soutenue par l'imagerie.

La première pierre de cette compréhension est très certainement la revue publiée par Curtin en 1985, l'auteur allant jusqu'au bout de ce que l'examen du fond d'œil, l'angiographie à la fluorescéine et l'histologie peuvent apporter. Il est remarquable que ce rapport soit toujours régulièrement cité aujourd'hui ! L'avènement progressif de l'OCT depuis le milieu des années 1990 a surtout permis de comprendre la pathogénie des maculas bombées et des rétinoschisis pour lesquels il était difficile, avant cette époque, de déterminer s'il s'agissait d'artefacts associés à la préparation des coupes histologiques ou à des lésions existant *in vivo*.

On peut ainsi distinguer en premier lieu les **anomalies associées à la modification de la forme du globe oculaire** ou, plus particulièrement, du pôle postérieur (*staphylomes, modifications de l'implantation de la papille, maculas bombées*). En second lieu, on distingue les **anomalies tissulaires qui en sont les conséquences** (*modifications choroïdiennes, ruptures de la membrane de Bruch, fovéoschisis, altérations du vitré et de l'interface...*). Ces anomalies tissulaires peuvent à leur tour être suivies de **complications** (*néovaisseaux choroïdiens, plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et par voie de conséquence de la neurorétine en regard, tractions vitréomaculaires, trous maculaires...*).

Dans ce dossier, **Nicolas Leveziel** rappelle les notions essentielles d'épidémiologie et synthétise admirablement la pathogénie des anomalies du pôle postérieur. On est aussi admiratif de la description de **Vincent Gualino** des maculas bombées et des staphylomes de type V qui permet de se représenter les images. Sa description des modifications choroïdiennes permet de mieux comprendre la pathogénie des décollements séreux rétinien (DSR) qui sont associés. L'article bien documenté de **Mathieu Nardin et David Gaucher** reprend, de façon exhaustive, les points importants associés au fovéoschisis. Enfin, depuis une dizaine d'années, les néovaisseaux du myope fort sont traités « *off label* » avec des anti-VEGF avec le succès qu'on sait. **Mathieu Nardin** expose clairement comment l'étude Radiance, initiée par Novartis, a permis de valider ces traitements et aussi d'accorder un remboursement du ranibizumab pour cette indication. Il manque certainement à ce dossier les images d'IRM récemment présentées par Kyoko Ohno-Matsui. La forte prévalence de la myopie en Asie aurait mérité un article spécifique. Il faut rappeler ici qu'en France c'est l'intuition et le travail d'Alain Gaudric qui ont permis d'initier les nombreuses publications sur les maculas bombées et sur les fovéoschisis.

Nous espérons que ce dossier de *Réalités Ophtalmologiques* vous apportera des éléments de synthèse utiles à la pratique quotidienne.



→ **T. DESMETTRE**
Centre de Rétine médicale,
MARQUETTE-LEZ-LILLE.
Service d'Ophtalmologie,
hôpital Lariboisière, PARIS.



DMLA néovasculaire, rétrofovéolaire

Les patients se suivent
et ne se ressemblent pas...

DMLA : Lucentis® est indiqué chez les adultes dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ^{1,2}

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

Les mentions légales sont disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)



LUCENTIS® Un nouveau schéma posologique pour une prise en charge individualisée¹

NOUVEAU
LIBELLÉ
D'AMM*

DMLA : Lucentis® est indiqué chez les adultes dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)^{1,2}

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

Les mentions légales sont disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

* concernant le schéma posologique de Lucentis®

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Lucentis®
2. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Lucentis®. 21/11/2012




LUCENTIS®
RANIBIZUMAB
10 mg/ml solution injectable
CHAQUE PATIENT COMPTE SUR VOUS

LE DOSSIER

Pôle postérieur du myope fort

Le pôle postérieur du myope fort

RÉSUMÉ : La maculopathie myopique regroupe différentes entités cliniques compliquant la myopie forte définie par une erreur réfractive de plus de 6D ou une longueur axiale de plus de 26 mm.

Les principales complications médicales à l'origine de la baisse visuelle sont dans ce contexte les néovaisseaux choroïdiens, les ruptures de la membrane de Bruch et le développement de plages d'atrophie chorioretiniennes. Les lésions atrophiques représentent l'évolution ultime de la maladie et ne bénéficient pas, pour l'heure, d'un traitement efficace.

Dans ce contexte, il semble important de pouvoir prédire leur évolutivité et de disposer de moyens de suivi permettant d'évaluer la progression des plages d'atrophie. En outre, il est important d'informer les myopes forts présentant des facteurs de risque des complications maculaires qui peuvent émailler le pronostic visuel à moyen ou long termes.



→ N. LEVEZIEL

Centre hospitalier et universitaire de POITIERS.

Après la cataracte, la maculopathie myopique représente la première cause de malvoyance chez le sujet âgé, à Taïwan et en Chine, tout du moins dans les zones industrialisées [1-3]. En Europe aussi, la prévalence de la myopie et de la myopie forte semble aussi s'être accrue au cours de ces dernières décennies. La myopie forte s'accompagne d'un cortège de complications maculaires très variées, allant des pathologies chirurgicales spécifiques (fovéoschisis du myope fort, décollement maculaire par trou maculaire) aux pathologies chirurgicales non spécifiques (syndrome de traction vitréoretinienne, trou maculaire), aux pathologies médicales (ruptures de la membrane de Bruch, atrophie chorioretinienne et néovaisseaux choroïdiens du myope fort, macula bombée, cavitations papillaires intrachoroïdiennes) [4, 5].

Il existe différentes classifications de la maculopathie myopique, celle d'Avila étant la plus souvent utilisée [6-8]. La **figure 1** présente les trois principales classifications de la maculopathie

myopique. Toutes ces classifications souffrent d'imperfections. Ainsi, considérant le staphylome myopique, celui-ci est retrouvé dans les deux premières classifications malgré le fait qu'il – cause plutôt que conséquence – est supposé être à l'origine des diverses complications de la maculopathie myopique. De plus, dans la classification d'Avila, les ruptures de la membrane de Bruch apparaissent à un stade relativement tardif (M3), alors que celles-ci peuvent se voir précocement et constituer la première manifestation de la maculopathie myopique, voire parfois à des degrés d'erreur réfractive inférieurs à –6D en valeur absolue.

L'atrophie chorioretinienne chez le myope revêt différents aspects

La forme débutante est représentée par une dépigmentation diffuse du fond d'œil, en général sans retentissement visuel (**fig. 2**). Cette dépigmentation peut s'accroître progressivement avec la visualisation des gros vaisseaux

<ul style="list-style-type: none"> ● Mo : Pôle postérieur normal ● M1 : Pâleur choroïdienne et tessellation ● M2 : M1+ staphylome postérieur ● M3 : M2 + rupture Bruch ● M4 : M3 + atrophie choroïdienne focale ● M5 : atrophie géographique 	AVILA MP et al. <i>Ophthalmology</i> , 1984.
<ul style="list-style-type: none"> ● Staphylome postérieur ● Rupture Bruch ● Tache de Fuchs ● Atrophie chorioretinienne 	VONGPHANIT J et al. <i>Ophthalmology</i> , 2002.
<ul style="list-style-type: none"> ● Tessellation ● Atrophie chorioretinienne diffuse/patch ● Rupture Bruch ● Néovaisseaux myopiques ● Atrophie maculaire 	HAYASHI K et al. <i>Ophthalmology</i> , 2010.

FIG. 1 : Présentation de trois classifications souvent utilisées.



FIG. 2 : Patient de 25 ans, myope de -7D OD et -6D OG. Simple dépigmentation globale du fond d'œil.

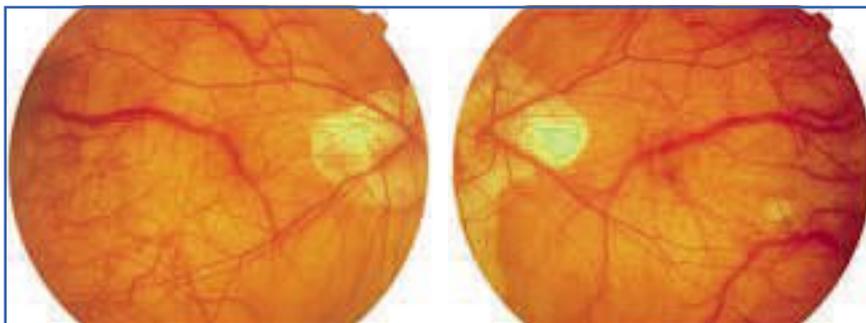


FIG. 3 : Patient de 60 ans myope fort. Bonne visualisation des gros vaisseaux choroïdiens au fond d'œil. À noter un conus myopique bilatéral associé à une dysversion papillaire ainsi qu'à gauche la présence en temporal inférieur d'une petite plage atrophique à l'emporte-pièce.

choroïdiens (tessellation), souvent sans retentissement fonctionnel à ce stade (**fig. 3**). Les lésions atrophiques chorioretiniennes peuvent se développer au fond du staphylome, à partir de rupture de la membrane de Bruch ou en bordure de staphylome. Dans le cas d'une plage atrophique évoluée centrale, il n'est pas rare de mettre en évidence un néovaisseau fibrosé, caractérisant ainsi la tache de Fuchs (**fig. 4**). De même, une rupture de la membrane de Bruch de localisation juxta ou extrafovéale peut être à l'origine de l'apparition de plage d'atrophie pouvant à terme intéresser la fovéa (**fig. 5 et 6**). La **figure 7** montre un exemple d'évolution des plages d'atrophie géographique chez une patiente myope forte sur 10 ans de suivi. Cet exemple montre que les plages d'atrophie chorioretinienne s'étendent souvent principalement au sein du staphylome à partir des premières lésions, mais qu'elles peuvent aussi apparaître *de novo*.

On peut être également surpris de l'acuité visuelle des patients ayant des lésions évoluées d'atrophie chorioretinienne en bordure de laquelle on aperçoit parfois la zone de pigment xanthophylle (**fig. 8**). L'analyse des lésions d'atrophie sera facilitée par le cliché en autofluorescence qui met en évidence les plages atrophiques hypoautofluorescentes et la zone du pigment xanthophylle hypoautofluorescente. L'OCT permet aussi de montrer avec précision la fovéa et ses rapports aux lésions d'atrophie.

Devant un patient inquiet du pronostic fonctionnel à moyen et long termes, il est parfois difficile de donner son avis, d'autant plus que d'autres complications, comme les ruptures de la membrane de Bruch, peuvent émailler l'évolutivité de la maladie. Dans ce contexte, l'évolution à long terme de la maculopathie myopique a été rapportée dans une étude ayant inclus 429 patients suivis en moyenne pendant

LE DOSSIER

Pôle postérieur du myope fort

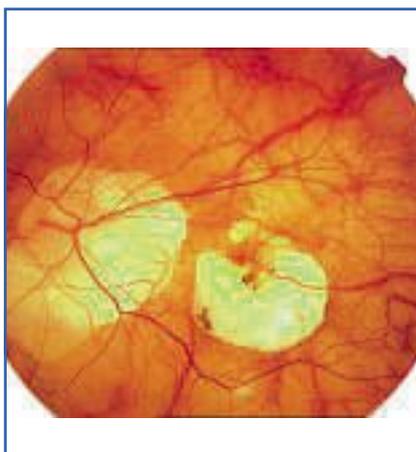


FIG. 4 : Tache de Fuchs chez un patient myope fort.

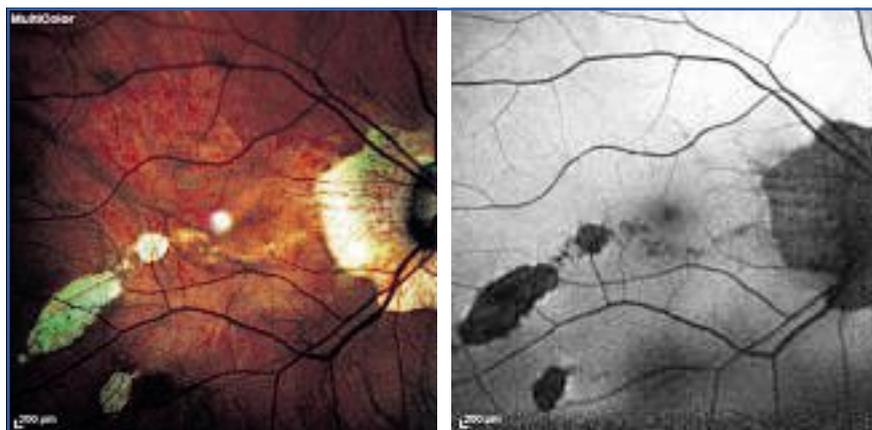


FIG. 5 : Plages d'atrophie choriorétinienne à l'emporte-pièce sur le trajet d'une ancienne rupture de la membrane de Bruch.

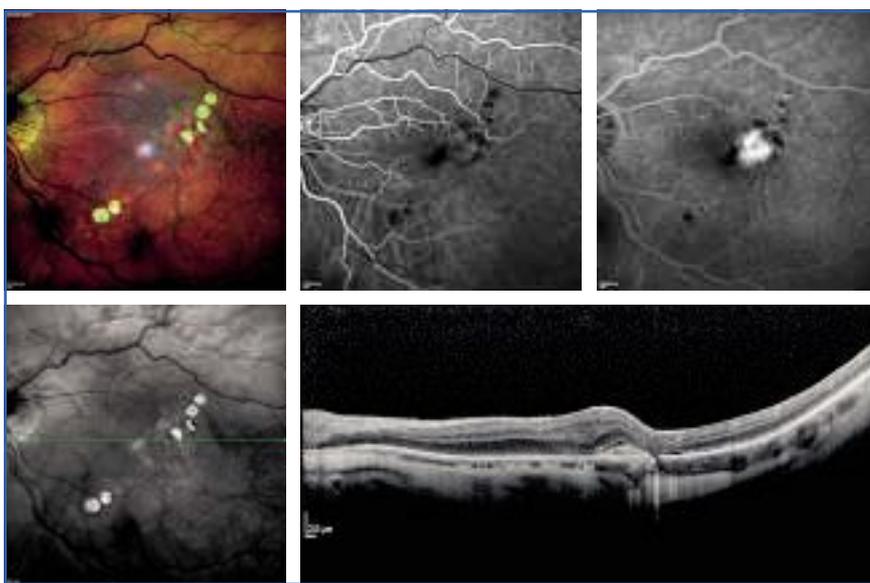


FIG. 6 : Patient myope de -9D. Plages d'atrophie choriorétinienne à l'emporte-pièce sur le trajet d'une ancienne rupture de la membrane de Bruch, également associée au développement de néovaisseaux choroïdiens.

13 ans [8]. Cette étude a montré que les yeux avec tessellation progressent vers une atrophie choriorétinienne diffuse dans 10 % des cas sur une période de 17 ans, et se compliquent de ruptures de la membrane de Bruch dans environ 3 % des cas sur une période de 14 ans en moyenne.

Dans tous les cas, l'atrophie constitue le point d'orgue, l'évolution ultime de la maladie. En outre, différents facteurs anatomiques doivent aussi être pris en

compte pour estimer le pronostic visuel à long terme, incluant la recherche d'un staphylome myopique dont la présence est quasi systématique, et l'évaluation à l'aide de l'échographie de sa profondeur et de sa localisation. En effet, une étude publiée en 2008, ayant inclus 209 yeux, a clairement corrélé la profondeur du staphylome mesurée échographiquement avec l'évolutivité de la maculopathie myopique: 100 % des yeux avec un staphylome de 6 mm ou plus avaient une atrophie géographique et moins de

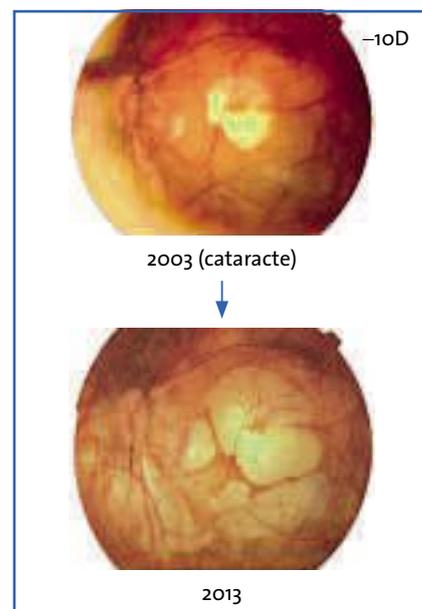


FIG. 7 : Suivi sur 10 ans de lésions atrophiques chez une patiente forte. La lésion initiale maculaire est constituée par une tache de Fuchs entourée d'une large plage d'atrophie. Le cliché couleur initial, relativement flou est dû à la présence d'une cataracte nucléaire. Les lésions atrophiques s'étendent alors que des lésions atrophiques vont se développer *de novo*, notamment en inférieur.

10 % en cas de staphylome ayant une profondeur de moins de 2 mm [9].

Un autre facteur anatomique, l'épaisseur choroïdienne, peut maintenant être évalué avec précision grâce à l'avènement du SD-OCT, des modes EDI et *swept source*. Les études d'Ikuno ont

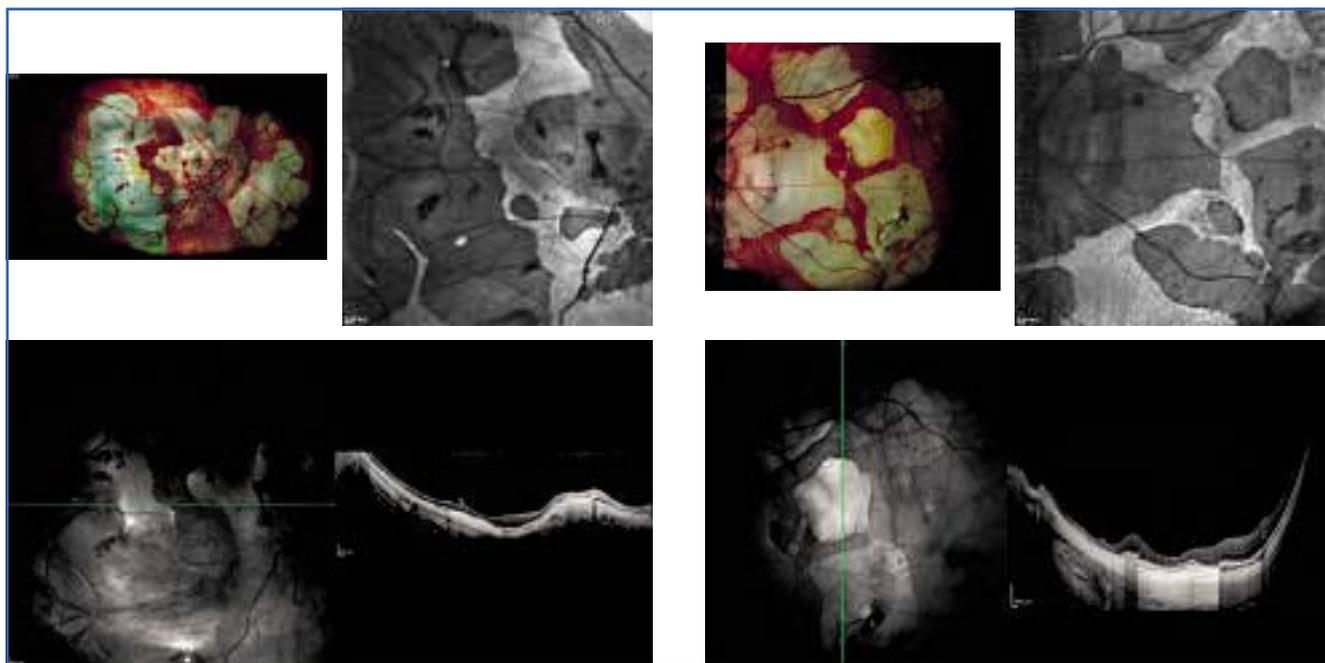


FIG. 8 : Patiente de 63 ans, myope forte ($-15D$ OD et $-25D$ OG) dont l'acuité visuelle est de 20/25 à droite et à compte les doigts à gauche. Après une baisse visuelle progressive de l'œil gauche, la patiente consulte pour une baisse visuelle à droite. Le cliché multicolor montre que la zone du pigment xanthophylle empiète sur la plage d'atrophie à droite.

permis de montrer que l'épaisseur choroïdienne peut être considérée comme un facteur prédictif de risque de néovaisseaux myopique et de risque de développement d'atrophie. Une étude relativement récente comparant des yeux avec tessellation ($n = 24$) à des yeux avec atrophie chorioretinienne diffuse ($n = 33$) a montré que l'épaisseur choroïdienne était moindre dans le groupe avec atrophie diffuse ($40 \mu\text{m}$ versus $128 \mu\text{m}$ en moyenne; $p < 0,001$) [10].

Conclusion

La prévention de la survenue de complication passe par un examen du fond d'œil régulier dont la fréquence est à adapter aux lésions préexistantes. Ainsi, la présence d'un staphylome ou d'antécédents de ruptures de la membrane de Bruch devra conduire à un examen plus fréquent et surtout à une information du patient sur les risques potentiels (nouvelles ruptures, néovaisseaux choroïdiens) et sur la nécessité de

consulter en urgence en cas de symptomatologie nouvelle.

La présence de plages atrophiques à l'emporte-pièce et de ruptures de la membrane de Bruch devrait conduire à prévenir le patient du risque potentiel de néovaisseaux choroïdiens et de l'informer sur leur symptomatologie [11, 12].

Sur une enquête menée par l'institut IPSOS sur des patients de l'Association Maculopathie myopique (association de patients loi 1901; info@amam-chic; tél. 09 50 78 77 14), présentée lors du dernier congrès de la SFO, 79 % du panel des patients myopes forts interrogés n'avaient en effet jamais entendu parler de néovaisseaux myopiques. Dans le cadre de la prise en charge du patient myope fort, les autres complications potentielles nécessitent bien entendu, elles aussi, une démarche de dépistage adaptée (examen de la périphérie rétinienne, mesure du tonus oculaire corrélié à la pachymétrie).

Bibliographie

- LIU JH, CHENG CY, CHEN SJ *et al.* Visual impairment in a Taiwanese population: prevalence, causes, and socioeconomic factors. *Ophthalmic Epidemiol*, 2001;8:339-350.
- HSU WM1, CHENG CY, LIU JH *et al.* Prevalence and causes of visual impairment in an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology*, 2004;111:62-69.
- WU L, SUN X, ZHOU X *et al.* Causes and 3-year-incidence of blindness in Jing-An District, Shanghai, China 2001-2009. *BMC Ophthalmol*, 2011;11:10. doi: 10.1186/1471-2415-11-10.
- TORANZO J, COHEN SY, ERGINAY A *et al.* Peripapillary intrachoroidal cavitation in myopia. *Am J Ophthalmol*, 2005; 140:731-732.
- GAUCHER D, ERGINAY A, LECLAIRE-COLLET A *et al.* Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol*, 2008;145:909-914. doi: 10.1016/j.ajo.2008.01.012. Epub 2008 Mar 14.
- AVILA MP, WEITER JJ, JALKH AE *et al.* Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology*, 1984;91:1573-1581.
- VONGPHANT J, MITCHELL P, WANG JJ. Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population. *Ophthalmology*, 2002;109:704-711.

LE DOSSIER

Pôle postérieur du myope fort

8. HAYASHI K, OHNO-MATSUI K, SHIMADA N *et al.* Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology*, 2010;117:1595-1611, 1611.e1-4. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.11.003. Epub 2010 Mar 5.
9. HSIANG HW, OHNO-MATSUI K, SHIMADA N *et al.* Clinical characteristics of posterior staphyloma in eyes with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol*, 2008;146:102-110. doi: 10.1016/j.ajo.2008.03.010. Epub 2008 May 2.
10. CHEN H, WEN F, LI H *et al.* The types and severity of high myopic maculopathy in Chinese patients. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2012;32:60-67. doi: 10.1111/j.1475-1313.2011.00861.x. Epub 2011 Jul 18.
11. LEVEZIEL N, CAILLAUX V, BASTUJI-GARIN S *et al.* Angiographic and optical coherence tomography characteristics of recent myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 2013;155:913-919. doi: 10.1016/j.ajo.2012.11.021. Epub 2013 Jan 23.
12. IKUNO Y, JO Y, HAMASAKI T *et al.* Ocular risk factors for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:3721-3725. doi: 10.1167/iovs.09-3493. Epub 2010 Mar 5.

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

Le site

www.realites-ophtalmologiques.com

Une complémentarité indispensable à la revue



- 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 DOSSIER

Pôle postérieur du myope fort

Particularités de l'imagerie des maculas bombées

RÉSUMÉ : La macula bombée est une anomalie du pôle postérieur décrite la première fois en 2008 [1]. Il s'agit le plus souvent d'une protrusion convexe de la macula au sein d'un staphylome myopique postérieur. Depuis la description initiale, des cas de maculas bombées ont été décrits en l'absence de staphylome et même sur des yeux non myopes [2].

Cette anomalie s'accompagne d'une baisse de vision modérée. Cette baisse de vision est le plus souvent due aux altérations de l'épithélium pigmentaire (AEP) dans la région maculaire qui accompagnent quasi systématiquement la maladie, ou à la présence d'un décollement séreux rétinien (DSR) beaucoup plus rare. Les anomalies pigmentaires et le DSR peuvent faire penser à des néovaisseaux choroïdiens myopiques. L'OCT permet de faire le diagnostic en montrant la protrusion de la région maculaire.



→ V. GUALINO

Clinique Honoré Cave, MONTAUBAN.
Hôpital Lariboisière, PARIS.
CHU Pierre-Paul Riquet, TOULOUSE.

Les rétinoscopes définissent le staphylome

Il est difficile de visualiser la présence d'une macula bombée sur des rétinoscopes. Il faut garder à l'esprit que la déformation ne fait, la plupart du temps, que moins d'un demi-millimètre de hauteur (*fig. 1*). La présence d'altérations de l'épithélium pigmentaire au pôle postérieur peut cependant faire suspecter sa présence.

Les maculas bombées se situent le plus souvent à l'intérieur d'un staphylome de type I ou II (selon la classification de Curtin). Un récent article a retrouvé des cas moins fréquents sur des staphylomes de type III et IX [3].

Il ne faut pas confondre une macula bombée avec un staphylome inférieur de type V dont le bord du staphylome peut passer par la macula et donner une image proche d'une macula bombée sur une coupe OCT verticale. Ces staphylomes de type V sont souvent associés à une dysversion papillaire.

La physiopathologie des maculas bombées est non élucidée et plusieurs hypothèses ont été formulées, mais un mécanisme de résistance à l'allongement du globe revient le plus souvent.

L'OCT : l'examen clé

C'est l'examen de référence qui permet le diagnostic en mettant en évidence le bombement convexe de la macula, à l'inverse du bombement concave normal du pôle postérieur. Ce bombement peut se faire dans les deux axes, vertical et horizontal, ou de façon asymétrique en prédominant sur un des deux axes en donnant une image ovale. Dans ce dernier cas, la macula bombée séparera en deux le staphylome postérieur.

Deux pièges sont à éviter pour bien faire le diagnostic :

- il est nécessaire de faire des coupes les plus longues possibles (> 6 mm) pour bien visualiser les modifications de courbures du fond d'œil. Une coupe trop petite (3 mm) peut être centrée sur

LE DOSSIER

Pôle postérieur du myope fort

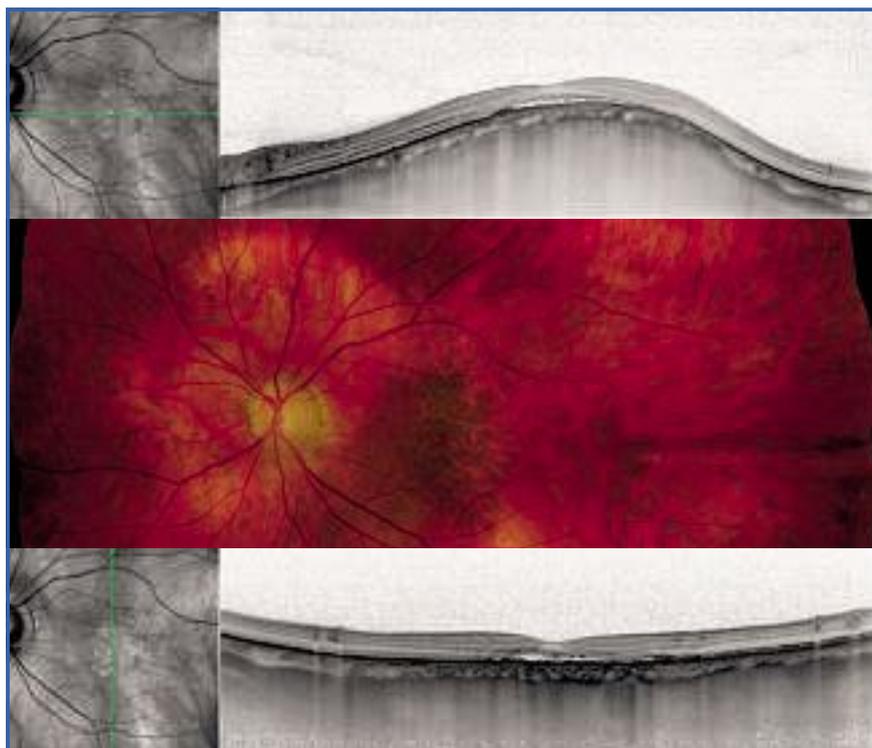


FIG. 1: Œil gauche d'une patiente myope forte présentant une macula bombée de grand axe verticale bien visible sur une coupe OCT horizontale au milieu d'un staphylome de type 1 selon la classification de Curtin. Elle est compliquée d'un léger DSR. On note une épaisseur choroïdienne relativement épaissie au vue de la myopie.

le sommet de la macula bombée et donner un faux aspect plat et régulier du fond d'œil;

– il faut réaliser au minimum deux coupes perpendiculaires : une verticale et une horizontale. Une seule orientation de coupe peut passer à côté du diagnostic en étant alignée avec l'axe de la macula bombée. Il est nécessaire d'avoir une coupe perpendiculaire à l'axe de la macula bombée pour mettre en évidence les modifications de courbures du fond d'œil.

Nous avons récemment décrits trois grandes formes de macula bombées (**fig. 2**):

- celle à grand axe horizontal, la plus fréquente (62,5 %), séparant le pôle postérieur en une partie supérieure et une inférieure;
- celle à grand axe vertical (16,7 %), séparant le pôle postérieur en une partie nasale et une temporale;

– celle en dôme où les deux axes sont cambrés (20,8 %) [4].

L'épaisseur choroïdienne est plus importante en haut du dôme au regard de la fovéola que sur les bords de la macula bombée.

Cette épaisseur était en moyenne de $146,5 \pm 55,99 \mu\text{m}$ dans notre série. Cela correspond à une épaisseur plus importante que celles rapportées chez un myope ($99,3 \pm 58,8 \mu\text{m}$) [5] mais plus faible que celles rapportées chez un emmétrope ($311,7 \pm 56,6 \mu\text{m}$) [6].

La survenue d'un staphylome chez le myope fort est un facteur clé dans l'amincissement de la choroïde. L'augmentation localisée de l'épaisseur choroïdienne dans une macula bombée (proche de la normale) peut être due à la diminution de la profondeur de ce staphylome en raison de la macula bombée.



FIG. 2: Reconstruction 3D des trois types de maculas bombées sur des yeux droits. On retrouve une macula bombée à grand axe verticale (**image du haut**), une à grand axe horizontale (**image du centre**) et une en dôme (**image du bas**).

L'épaisseur choroïdienne était positivement corrélée à la hauteur de la macula bombée dans notre série.

Un DSR spontanée peut compliquer une macula bombée

Cette complication accélère une possible baisse d'acuité visuelle et contribue à l'augmentation des AEP au fond d'œil. Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été évoquées mais aucune n'est satisfaisante. Le rôle de la choroïde et son augmentation relative d'épaisseur dans les maculas bombées est mis en avant (**fig. 3**).

On éliminera la présence de néovaisseaux par une angiographie à la fluorescéine et ICG si besoin. La présence d'un DSR compliquant une macula bombée varie suivant les études. Elle

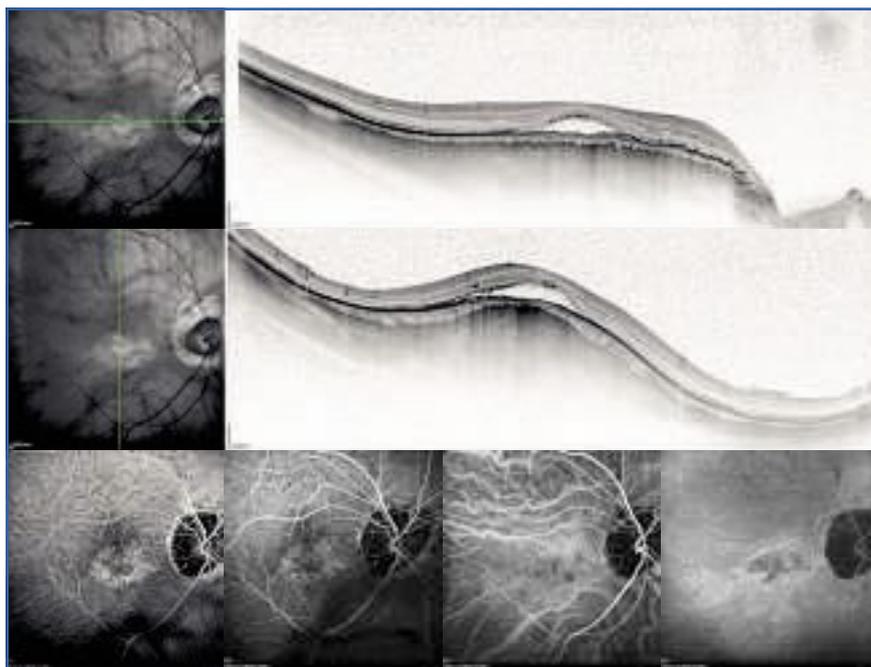


FIG. 3 : Œil droit d'un patient myope fort présentant une macula bombée de grand axe horizontal bien visible sur une coupe OCT verticale. Elle est compliquée d'un DSR. En angiographie à la fluorescéine (**deux images en bas à gauche**), on visualise quelques *pinpoints* en supéromaculaire au milieu d'une hyperfluorescence par effet fenêtre du à l'atrophie. L'ICG (**deux images en bas à droite**) élimine la présence de NVC avec un point hyperfluorescent maculaire au temps tardif.

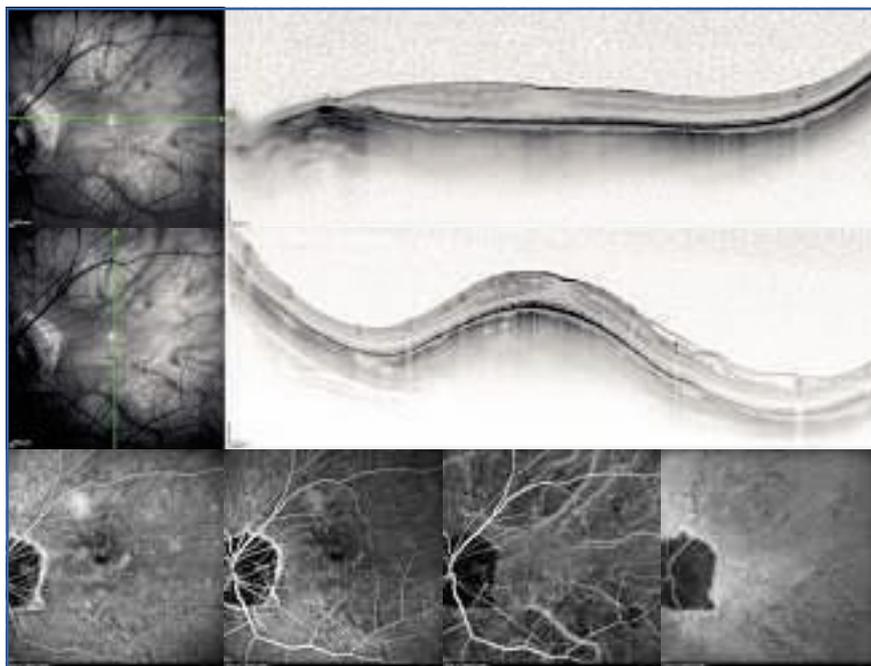


FIG. 4 : Œil gauche du même patient qui présente le même type de macula bombée à grand axe horizontal mais sans DSR de ce côté. En angiographie à la fluorescéine (**deux images en bas à gauche**), on visualise une hyperfluorescence par effet fenêtre sans *pinpoints*. L'ICG (**deux images en bas à droite**) élimine la présence de NVC.

était de 52 % dans notre étude, mais est probablement surestimée par un biais de recrutement de notre consultation spécialisée myopie forte.

La fréquence était de 9 % pour Imamura *et al.* [7] et 5,9 % pour Ellabban *et al.* [3], ce qui est probablement plus représentatif de l'incidence réelle.

Aucun traitement n'a montré son efficacité dans ces DSR. Nous avons essayé les IVT d'anti-VEGF, la PDT demi-fluence ou un traitement médical par anti-aldostérone (spironolactone), mais aucun n'a permis de diminuer franchement ou de faire disparaître ce DSR.

L'angiographie à la fluorescéine pour éliminer un NVC

Elle n'est pas obligatoire au diagnostic, mais on la réalise souvent dans le bilan initial. Elle permet d'éliminer la présence de néovaisseaux qui peut toujours se surajouter à une macula bombée. La plupart du temps, l'angiographie à la fluorescéine montrera principalement une transmission de la fluorescence choroïdienne par effet fenêtre devant les altérations de l'épithélium pigmentaire sans diffusion de colorant. Les maculas bombées compliquées de DSR peuvent présenter des petits *pinpoints* dans l'aire maculaire avec une légère diffusion [8] (**fig. 3 et 4**).

L'angiographie ICG en cas de doute

Elle n'est pas non plus obligatoire au diagnostic. On peut la réaliser devant un doute sur la présence de néovaisseaux. Les maculas bombées compliquées de DSR peuvent présenter, là aussi, des petits points hyperfluorescents tardifs [8] (**fig. 3 et 4**).

LE DOSSIER Pôle postérieur du myope fort

Bibliographie

1. GAUCHER D, ERGINAY A, LECLAIRE-COLLET A *et al.* Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol*, 2008;145:909-914.
2. ERRERA MH, MICHAELIDES M, KEANE PA *et al.* The extended clinical phenotype of dome-shaped macula. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2014;252:499-508.
3. ELLABAN AA, TSUJIKAWA A, MATSUMOTO A *et al.* Three-dimensional tomographic features of dome-shaped macula by swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 2013;155:320-328 e2.
4. CAILLAUX V, GAUCHER D, GUALINO V *et al.* Morphologic characterization of dome-shaped macula in myopic eyes with serous macular detachment. *Am J Ophthalmol*, 2013;156:958-967 e1.
5. IKUNO Y, TANO Y. Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral-domain optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2009;50:3876-3880.
6. SHIN JW, SHIN YU, LEE BR. Choroidal thickness and volume mapping by a six radial scan protocol on spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 2012;119:1017-1023.
7. IMAMURA Y, IIDA T, MARUKO I *et al.* Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the sclera in dome-shaped macula. *Am J Ophthalmol*, 2011;151:297-302.
8. VIOLA F, DELL'ARTI L, BENATTI E *et al.* Choroidal Findings in Dome-Shaped Macula in Highly Myopic Eyes: A Longitudinal Study. *Am J Ophthalmol*, 2014.

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

www.realites-ophtalmologiques.com



La FMC de l'ophtalmologiste d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

+ riche+ interactif+ proche de vous



LUMIGAN® 0,1 mg/ml
Bimatoprost 0,1 mg/ml, collyre en solution



En première intention chez vos patients
nouvellement diagnostiqués

BIMATOPROST

Une solution de choix
dans le glaucome^{1,2}

LUMIGAN® 0,1 mg/ml - Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire (en monothérapie ou en association aux bêta-bloquants).

Remboursé Séc. Soc. 65% - Agréé Collect.



ALLERGAN
Ophtalmologie

Références :

1. Aptel F *et al.* Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations : a meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J Ophthalmol. 2012;22:5-18.
2. Aptel F *et al.* Efficacy and Tolerability of Prostaglandin Analogs. A Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. J Glaucoma 2008 ;17:667-673.

LUMIGAN 0,1 mg/ml, collyre en solution. Composition qualitative et quantitative : 1 ml de solution contient 0,1 mg de bimatoprost. **Excipients*** : chlorure de benzalkonium. **Forme pharmaceutique***. **Données pharmaceutiques***. **Indications thérapeutiques :** Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire (en monothérapie ou en association aux bêta-bloquants). **Posologie et mode d'administration*** : **Posologie recommandée :** 1 goutte dans l'œil ou les yeux atteints une fois par jour, administrée le soir. La dose ne doit pas dépasser une instillation par jour, un usage plus fréquent pouvant diminuer l'efficacité sur la baisse de pression intraoculaire. **Population pédiatrique :** sécurité et efficacité non établies. **Insuffisance hépatique ou rénale :** utiliser avec précautions. **Mode d'administration :** en cas d'utilisation concomitante de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, un intervalle d'au moins 5 minutes doit être respecté entre les administrations de chacun d'entre eux. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition Qualitative et Quantitative. LUMIGAN 0,1 mg/ml est contre-indiqué chez les patients ayant présenté précédemment des effets indésirables suspectés d'être liés au chlorure de benzalkonium ayant conduit à une interruption de traitement. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*** : **Oculaires :** informer les patients que LUMIGAN est susceptible d'entraîner une croissance des cils, un assombrissement de la peau de la paupière et une augmentation de la pigmentation de l'iris. Certains de ces changements peuvent être définitifs et peuvent entraîner des différences d'apparence entre les yeux si un seul œil est traité. Des cas d'œdème maculaire cystoïde ont été rapportés peu fréquemment après traitement par le collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost. En conséquence, LUMIGAN doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un facteur de risque connu d'œdème maculaire. De rares cas de réactivation d'anciens infiltrats cornéens ou d'anciennes infections oculaires ont été spontanément rapportés avec le collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost. LUMIGAN doit être utilisé avec précaution par les patients présentant des prédispositions à un rythme cardiaque lent ou à une pression artérielle basse. **Informations complémentaires :** Les patients ayant des antécédents d'infections oculaires virales importantes ou d'uvéïte/iritis. **Cutanées :** Une augmentation de la pilosité peut survenir aux endroits de contacts répétés de la solution LUMIGAN avec la peau. **Respiratoires :** Les patients atteints de BPCO, asthmatiques ou dont la fonction respiratoire est altérée en raison d'autres affections doivent être traités avec précaution. **Cardiovasculaires :** LUMIGAN doit être utilisé avec précaution par les patients présentant des prédispositions à un rythme cardiaque lent ou à une pression artérielle basse. **Informations complémentaires :** Les patients chez qui LUMIGAN est associé avec d'autres analogues des prostaglandines doivent de ce fait être suivis afin de surveiller l'évolution de leur pression intraoculaire, LUMIGAN 0,1 mg/ml contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium (200 ppm), qui peut être absorbé par les lentilles de contact souples. Le chlorure de benzalkonium peut entraîner des irritations oculaires et une coloration des lentilles de contact. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation et peuvent être remises 15 minutes après l'administration. Comme LUMIGAN 0,1 mg/ml contient du chlorure de benzalkonium, il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une sécheresse oculaire, chez les patients présentant une atteinte cornéenne et/ou chez les patients prenant plusieurs collyres contenant du chlorure de benzalkonium. En outre, une surveillance est nécessaire lors d'une utilisation prolongée chez ces patients. Les patients doivent recevoir des instructions afin d'éviter que l'embout du flacon n'entre en contact avec l'œil ou les structures avoisinantes, pour éviter une lésion de l'œil ou une contamination de la solution. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*** : aucune étude d'interaction n'a été réalisée. **Fertilité, grossesse et allaitement*** : **Grossesse :** ne pas utiliser pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. **Allaitement :** la décision d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter le traitement par LUMIGAN doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère. **Fertilité :** pas de données. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines***. **Effets indésirables***. Dans l'étude clinique de phase III, l'effet indésirable le plus fréquent était l'hyperhémie conjonctivale survenant chez 29 % des patients ; la plupart du temps, l'hyperhémie était minime à légère et de nature non-inflammatoire. Environ 4 % des patients ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables rapportés pendant les essais cliniques sur LUMIGAN 0,1 mg/ml, collyre en solution ou après sa commercialisation sont listés ci-après. La plupart étaient oculaires, d'intensité légère et aucun n'était grave. **Affections du système nerveux :** peu fréquent : céphalées. **Affections oculaires :** très fréquents : hyperhémie conjonctivale ; fréquent : Kératite ponctuée superficielle, irritation oculaire, prurit oculaire, croissance des cils, douleur oculaire, érythème de la paupière, prurit de la paupière ; peu fréquent : asthénopie, troubles de la vision, troubles conjonctivaux, œdème conjonctival, hyperpigmentation de l'iris, madarose, œdème de la paupière. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** fréquence indéterminée : asthme, exacerbation de l'asthme, exacerbation de la BPCO et dyspnée. **Affections gastro-intestinales :** peu fréquent : nausées. **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :** fréquent : hyperpigmentation de la peau, hypertrichose ; peu fréquent : sécheresse cutanée, croûtes au bord de la paupière, prurit. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** fréquent : irritation du site d'instillation. D'autres effets indésirables rapportés avec LUMIGAN 0,3 mg/ml peuvent se produire avec LUMIGAN 0,1 mg/ml. **Effets indésirables rapportés avec les collyres contenant du phosphate :** Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez certains patients présentant des altérations significatives de la cornée. **Surdosage*** : en cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être mis en place. **Propriétés pharmacologiques*** : Classe pharmacothérapeutique : produits ophtalmiques, analogues à la prostaglandine, code ATC : S01EE03. **Données pharmaceutiques***. **Conservation :** 2 ans. 4 semaines après la première ouverture. **Données administratives :** Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Allergan Pharmaceuticals Ireland. AMM n° EU/1/02/205/003 - CIP n° 34009 3598529 3 (3 ml en flacon blanc opaque (PE)). Prix Public TTC : 18,35 € - Boîte de 1 flacon. CTJ = 0,61 €. **Agréé aux collectivités - Remboursé. Sécurité Sociale. 65 %.** **Date de première autorisation :** 7/01/2010. **Date de mise à jour du texte :** décembre 2013. LUMI0.1C01_14.

Représentant local : Allergan France -12, place de la Défense - 92 400 COURBEVOIE.

***Pour une information complète, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du produit disponible auprès du laboratoire.**

LE DOSSIER

Pôle postérieur du myope fort

Fovéoschisis du myope fort : les rares indications chirurgicales

RÉSUMÉ : Le fovéoschisis du myope fort est une complication de la myopie dite dégénérative. Décrite par Takano [1] en 1999, cette pathologie est relativement fréquente, touchant 9 à 20 % des yeux myopes présentant un staphylome postérieur [2, 3]. Le fovéoschisis peut être responsable d'une baisse d'acuité visuelle. L'OCT nous permet de bien diagnostiquer et dépister cette atteinte en montrant clairement la distension caractéristique des couches de la rétine où les tractions vitréorétiniennes joueraient un rôle important.

En cas d'évolutivité, de baisse d'acuité visuelle (BAV) importante ou handicapante et une fois toutes autres causes de BAV éliminées, le traitement est chirurgical. Il repose sur une vitrectomie complète [4] en supprimant les tractions vitréorétiniennes. Dans la majorité des cas, les résultats anatomiques et fonctionnels sont bons [4, 5]. Toutefois, la survenue postopératoire d'un trou maculaire, exposant au risque de décollement de rétine sur ces yeux myopes forts n'est pas rare [5].

La connaissance de ces facteurs permettra d'évaluer au mieux le rapport bénéfice/risque d'une intervention avant d'en poser l'indication.



→ M. NARDIN¹, D. GAUCHER²

¹ Nouvel Hôpital Civil, STRASBOURG.

² Faculté de Médecine, STRASBOURG.

La myopie forte est une maladie dégénérative qui progresse dans le temps, à la différence des myopies dites modérées. Il s'agit d'un processus dynamique où progressent les anomalies du pôle postérieur. En effet, de nombreuses anomalies du pôle postérieur peuvent survenir au cours de la vie d'un myope fort. L'une d'entre elles est le fovéoschisis. C'est l'OCT qui a permis de découvrir depuis la fin des années 90 cette atteinte [1]. D'autres anomalies ont été décrites grâce à l'OCT : les trous maculaires asymptomatiques [6], les microplis vasculaires [7], les cavitations péripapillaires choroïdiennes [8] et la macula bombée [9] (*fig. 1*).

Ces découvertes sont autant de preuves que l'examen biomicroscopique n'est pas aussi sensible que l'OCT chez le myope fort. Aujourd'hui, on connaît mieux la pathogénie du fovéoschisis,

et son traitement est assez codifié : la vitrectomie reste la première intention, l'indentation postérieure semble être une alternative en cas d'échec.

Physiopathogénie

Bien que la pathogénie du fovéoschisis reste discutée, de récentes études suggèrent que les tractions vitréorétiniennes y joueraient un rôle important. L'allongement progressif du globe oculaire, chez les myopes forts, est source de contraintes mécaniques sur la rétine. En effet, l'adhérence vitréorétinienne serait la cause de tractions antéro-postérieures, ce qui provoquerait un "étirement" rétinien vers l'avant [10]. D'autres forces pourraient aggraver ou participer à cette atteinte : la limitante interne est, chez le myope fort, recouverte de tissu conjonctivo-cellulaire ayant des propriétés contractiles. Ce

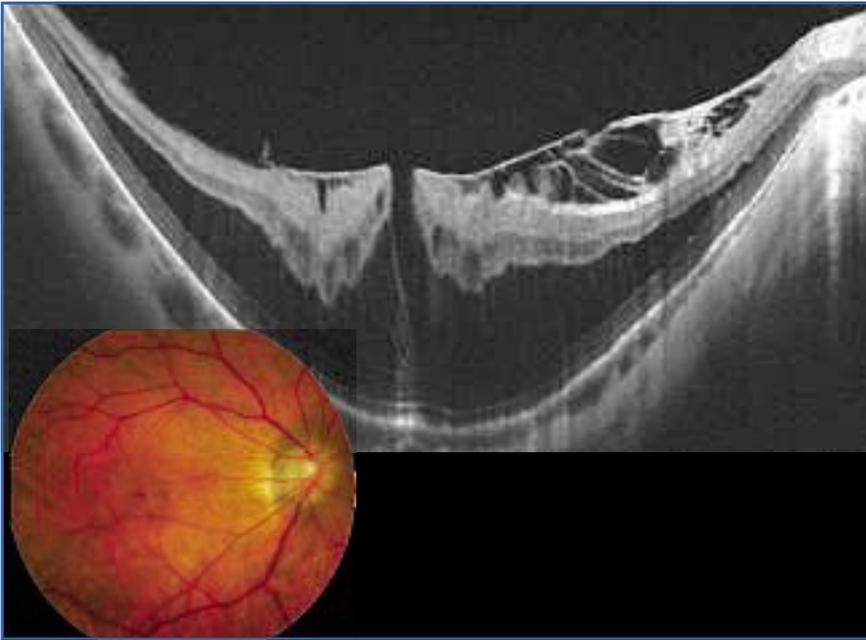


FIG. 1 : Photographie couleur du FO d'un patient présentant un fovéoschisis du myope fort. Rien n'est décelable au FO, seuls des remaniements atrophiques maculaires de l'épithélium pigmentaire sont visibles. La pâleur et la dépigmentation du pôle postérieur nous indiquent la présence d'un staphylome postérieur. L'OCT permet le diagnostic en objectivant un épaississement rétinien, un clivage intrarétinien entre la rétine externe, hyporéfléctive et la rétine interne hyperréfléctive. Des structures verticales en forme de colonnes, correspondant probablement aux cellules de Müller du tissu rétinien, sont bien visibles. On note la présence associée d'une membrane épimaculaire et d'un pseudo-trou.

tissu pourrait rigidifier la limitante interne et "tendre" la surface rétinienne "en pont" en avant du staphylome. Enfin, certaines études plus récentes semblent montrer des différences de structure du vitré pouvant expliquer l'adhérence particulière vitréomaculaire chez les myopes forts. En effet, certaines mutations génétiques sont responsables de modifications protéiques dans la vitré, comme cela été démontré pour la transthyrétine [11].

Soumise à ces différentes tractions, ainsi qu'à la force de réabsorption de l'épithélium pigmentaire, la rétine s'étire d'avant en arrière et se clive au sein des couches internes (plexiforme interne), externes (couche des fibres de Henlé, plexiforme externe), ou les deux. Le profil antérieur est moins concave que la sclère, expliquant l'épaississement plus important au centre du staphylome qu'en périphérie. Cet épaississement s'accompagne d'une modification architecturale de la rétine visible en OCT correspondant à des formations tissulaires verticales en forme de colonnes, correspondant probablement aux cellules de Müller [10].

Le rétinioschisis maculaire peut être asymptomatique ou s'accompagne parfois de baisse d'acuité visuelle sévère [5]. Difficilement identifiable par le seul examen de FO, L'OCT emporte le diagnostic en objectivant un épaississement de la rétine maculaire pouvant toucher les couches rétinienne.

Diagnostic et évolution du fovéoschisis

L'évolution des fovéoschisis est difficile à prévoir car il n'y a pas de corrélation anatomoclinique [5]. En effet, l'épaississement rétinien observé dans les

fovéoschisis n'est pas corrélé à la baisse d'acuité visuelle, ce qui complique la décision opératoire.

Le fovéoschisis reste stable dans 1/3 des cas et parfois pendant plus de 5 ans [5]. La baisse d'acuité visuelle n'est en général pas brutale, le patient remarquant souvent son installation sur plusieurs mois. Cette dernière peut être très profonde voire non chiffrable. Elle s'accompagne d'une baisse d'acuité visuelle de près et de métamorphopsies, plus rarement d'un scotome central.

Lorsqu'il n'est pas stable, l'évolution spontanée d'un fovéoschisis se fait vers la baisse d'acuité visuelle de près. Le schisis s'accompagne parfois d'un décollement fovéal et d'un amincissement de la rétine interne. Cette configuration est à risque pour développer un trou maculaire et, par la suite, un décollement de rétine maculaire. Cette évolution se fait sur plusieurs mois ou années. Elle est difficilement prédictible.

Les aspects de la décision opératoire

1. La baisse d'acuité visuelle est-elle imputable au fovéoschisis ?

Un des premiers points clés de la décision opératoire est de s'assurer que la baisse d'acuité visuelle est bien liée au fovéoschisis lui-même. En effet, la part de handicap imputable au fovéoschisis est parfois difficile à évaluer (fig. 2).

Il conviendra d'écartier ou d'identifier une opalescence cristallinienne associée. Il faudra également rechercher d'autres causes rétinienne pouvant causer une baisse d'acuité visuelle :

- plage d'atrophie chorioretinienne bien visible à l'examen du FO et par un cliché en autofluorescence ;
- trou maculaire ;

LE DOSSIER

Pôle postérieur du myope fort

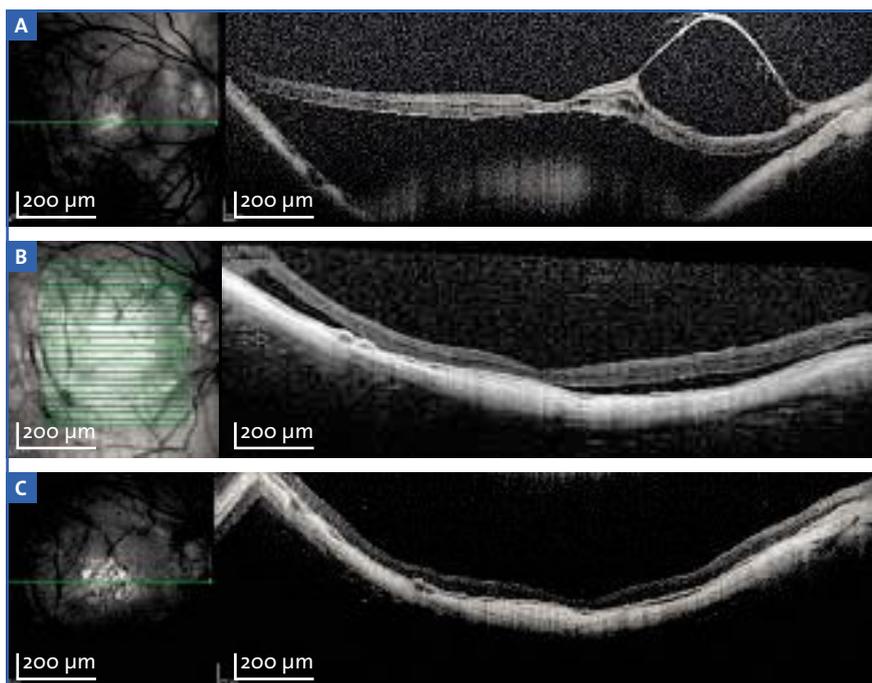


FIG. 2 : Aspect préopératoire (A) en OCT d'un fovéoschisis associée à un décollement fovéolaire. On note une disparition progressive du décollement fovéolaire en postopératoire précoce (1 mois) (B) et tardif (1 an) (C).

- néovaisseaux choroïdiens : une tache de Fuchs au fond d'œil associé à un épaissement fusiforme de l'EP en OCT évoque des néovaisseaux choroïdiens et conduisent à la réalisation d'une angiographie à la fluorescéine au moindre doute;
- rupture de la membrane de Bruch.

2. Quand opérer ?

Une fois ces causes écartées, c'est principalement l'acuité visuelle de loin mais aussi de près qui guidera notre décision thérapeutique. Lorsque la baisse d'acuité visuelle est ressentie par le patient et qu'elle est handicapante (à partir de 3-4/10^e; Parinaud 4-5), l'indication chirurgicale est peu discutable. En revanche, cette dernière est difficile en cas de baisse modérée de l'acuité visuelle. Dans ce dernier cas, un suivi régulier tous les 3 mois avec un examen de l'acuité visuelle, la réalisation d'un fond d'œil et d'un OCT est nécessaire. En cas de baisse d'acuité

visuelle lors de ce suivi, la tendance est de ne pas trop attendre afin d'éviter l'installation de lésions irréversibles au niveau maculaire.

3. Existe-t-il des facteurs de mauvais pronostic ?

L'analyse des images de fovéoschisis en OCT permet de retrouver deux principaux facteurs de mauvais pronostic pouvant ainsi conduire à proposer une intervention chirurgicale.

>>> D'une part, l'existence de tractions vitréomaculaires ou de membranes épitréiniennes est un facteur de survenue mais aussi d'aggravation du fovéoschisis. Les résultats opératoires sont souvent satisfaisants [4, 5, 12].

>>> D'autre part, la présence d'un décollement fovéolaire à l'OCT constitue le deuxième facteur de mauvais pronostic [4, 5]. Il précède en effet souvent la survenue d'un trou maculaire exposant au

risque de décollement de rétine chez le myope fort. Là encore, une intervention chirurgicale sera proposée avant que ne surviennent ces complications.

Récemment, la disparition focale de la ligne des photorécepteurs a été décrite comme un risque de développer un trou maculaire, même après intervention par vitrectomie [13].

4. Quels sont les risques de l'intervention ?

Outre les risques infectieux communs à toute chirurgie endoculaire (endophtalmie), le décollement de rétine constitue une complication classique de la vitrectomie. Cependant, cette complication a été peu rapportée. La survenue de trou maculaire est la grande complication de la chirurgie du fovéoschisis. Son incidence est évaluée selon les études à 10 à 20 % [14].

Il est important également d'évoquer avec le patient le problème d'une cataracte induite par la vitrectomie. Celle-ci posera la question d'une éventuelle intervention sur un cristallin clair du côté controlatéral afin de limiter l'anisométrie induite. Le patient doit connaître ces complications.

Techniques chirurgicales et résultats

Classiquement, deux techniques chirurgicales sont décrites pour traiter un fovéoschisis : l'indentation postérieure et la vitrectomie postérieure (fig. 3 et 4).

1. L'indentation postérieure

Cette technique, décrite par Baba en 2006, consiste à inverser la courbure du staphylome. Elle a surtout l'avantage de traiter les décollements fovéolaires ou les trous maculaires associés au fovéoschisis [15].

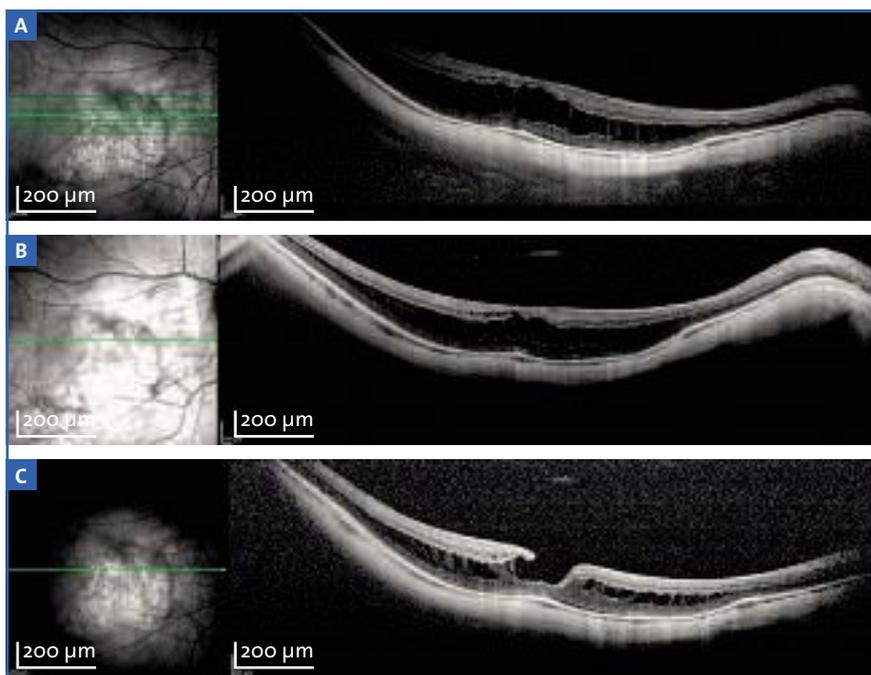


FIG. 3 : Les résultats sont parfois plus modestes : aspect préopératoire (A), postopératoire précoce (B) et tardif (C) avec apparition d'un trou lamellaire.

Les résultats rapportés dans quelques études rétrospectives décrivent des succès anatomiques et en termes de gain de vision comparable aux résultats de la vitrectomie [16, 17]. La difficulté de la technique fait qu'elle reste un traitement de deuxième intention dans de nombreux centres.

2. La vitrectomie postérieure

Plus simple et tout aussi efficace, la vitrectomie a pour but de lever au maximum les tractions vitréomaculaires. On réalise une vitrectomie centrale et périphérique complète en pelant les résidus de hyaloïde postérieure et une éventuelle membrane épimaculaire. Les colorants vitaux ont probablement modifié énormément le pronostic de la chirurgie en facilitant la dissection de la limitante interne. Cette dissection demeure discutée car elle pourrait fragiliser le centre fovéolaire et favoriser la survenue d'un trou maculaire [4, 14].

Une étude a récemment proposé de ne peler la limitante interne qu'à distance de la fovéola avec un risque de trou maculaire postopératoire moindre [18]. Le tamponnement par gaz est aussi discuté [4]; certains le considèrent inutile si les tractions vitréennes ont été levées [19].

Un gain de deux lignes d'acuité visuelle est obtenu dans environ 60 % des yeux traités avec une épaisseur rétinienne réduite dans la majorité des cas [4, 5]. Le retour à une épaisseur rétinienne normale n'est pas systématique, et il est important de se laisser plusieurs mois afin de juger du résultat définitifs. Des cas d'échec de la vitrectomie ont été également décrits. La vision et l'épaisseur rétinienne ne sont alors que peu ou pas modifiées.

Bibliographie

1. TAKANO M, KISHI S. Foveal retinoschisis and retinal detachment in severely myopic eyes with posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol*, 1999;128:472-476. 6.

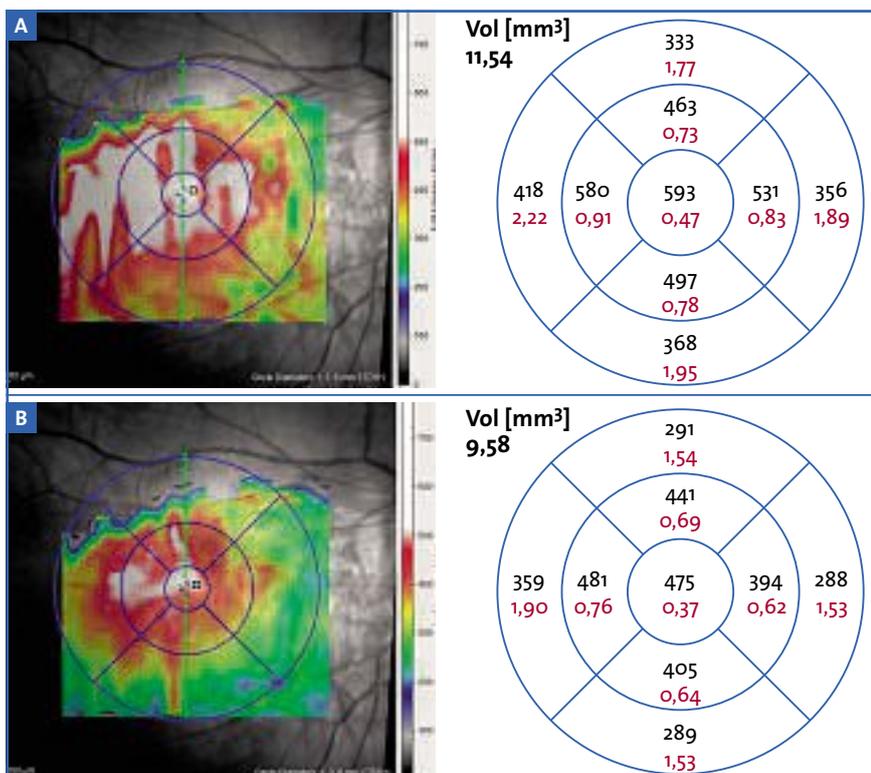


FIG. 4 : On note sur le mapping OCT une nette diminution de l'épaisseur rétinienne avec une amélioration de 2/10 de l'acuité visuelle malgré la persistance d'un épaissement et d'un clivage intrarétinien.

LE DOSSIER

Pôle postérieur du myope fort

2. BABA T, OHNO-MATSUI K, FUTAGAMI S *et al.* Prevalence and characteristics of oveal retinal detachment findings without macular hole in high myopia. *Am J Ophthalmol*, 2003;135:338-342.
3. PANOZZO G, MERCANTI A. Optical coherence tomography findings in myopic traction maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 2004;122:1455-1460.
4. PANOZZO G, MERCANTI A. Vitrectomy for myopic traction maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 2007;125:767-772. 9.
5. GAUCHER D, HAOUCHINE B, TADAYONI R *et al.* Long-term follow-up of high myopic foveoschisis: natural course and surgical outcome. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:455-462.
6. COPPE AM, RIPANDELLI G, PARISI V *et al.* Prevalence of asymptomatic macular holes in highly myopic eyes. *Ophthalmology*, 2005;112:2103-2109. 2.
7. SAYANAGI K, IKUNO Y, GOMI F *et al.* Retinal vascular microfolds in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*, 2005;139:658-663. 3.
8. TORANZO J, COHEN SY, ERGINAY A *et al.* Peripapillary intrachoroidal cavitation in myopia. *Am J Ophthalmol*, 2005;140:731-732. 4.
9. GAUCHER D, ERGINAY A, LECLAIRE-COLLET A *et al.* Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol*, 2008;145:909-914.
10. TANG J, RIVERS MB *et al.* Pathology of macular foveoschisis associated with degenerative myopia. *J Ophthalmol*, 2010.
11. SHAO J, XIN Y *et al.* Functional analysis of misfolded transthyretin extracted from abnormal vitreous with high myopia related ocular pathologies. *Clin Chim Acta*, 2013;415:20-24. doi: 10.1016/j.cca.2012.09.006. Epub 2012 Sep 10.
12. WU PC, CHEN YJ *et al.* Factors associated with foveoschisis and foveal detachment without macular hole in high myopia. *Eye*, 2007.
13. GAO X, IKUNO Y *et al.* Risk factors for development of full-thickness macular holes after pars plana vitrectomy for myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol*, 2013;155:1021-1027.
14. SPAIDE RF, FISHERY. Removal of adherent cortical vitreous plaques without removing the internal limiting membrane in the repair of macular detachments in highly myopic eyes. *Retina*, 2005;25:290-295.
15. BABA T, TANAKA S *et al.* Scleral buckling with macular plombe for eyes with myopic macular retinoschisis and retinal detachment without macular hole. *Am J Ophthalmol*, 2006;142:483-487. 12.
16. QI Y, DUAN AL, SHENG YOU QI *et al.* Posterior scleral reinforcement and vitrectomy for myopic foveoschisis in extreme myopia. *Retina*, 2014.
17. BURÉS-JELSTRUP A, ALKABES M, GÓMEZ-RESA M *et al.* Visual and anatomical outcome after macular buckling for macular hole with associated foveoschisis in highly myopic eyes. *Br J Ophthalmol*, 2014.
18. SHIMADA N, SUGAMOTO Y, OGAWA M *et al.* Fovea-sparing internal limiting membrane peeling for myopic traction maculopathy. *Am J Ophthalmol*, 2012;154:693-701.
19. UCHIDA A, SHINODA H, KOTO T *et al.* Vitrectomy for myopic foveoschisis with internal limiting membrane peeling and no gas tamponade. *Retina*, 2014;34:455-460.

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

SPÉCIAL



Patrimoine Premier

Les jeudi 29 et vendredi 30 janvier 2015
sur l'espace JIFRO/Réalités Ophtalmologiques

Le Forum Patrimoine

Les bonnes décisions à prendre pour attaquer 2015 :

- réduire vos impôts ;
- bénéficier de belles rentabilités (4 à 5 %) nettes d'impôts ;
- investir à l'étranger en toute sérénité ;
- profitez de taux très bas pour renégocier vos prêts ;
- enfin, bien sûr, préparez votre retraite.

Pour votre rendez-vous de consultation privée :

Catherine BEL/Camille DOLFUS : 01 45 74 01 05 ou pat1er@patrimoinepremier.com

PATRIMOINE PREMIER – 2, rue Pierre-Demours – 75 017 PARIS

LE DOSSIER

Pôle postérieur du myope fort

Traitement des néovaisseaux choroidiens du myope fort

RÉSUMÉ : La myopie forte représente la première des causes de néovascularisation choroïdienne chez les sujets de moins de 50 ans.

La survenue de néovaisseaux choroïdiens chez un patient myope fort se traduit par un syndrome maculaire. Ces symptômes doivent conduire à la réalisation d'un examen soigneux du fond d'œil, d'un OCT et d'une angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine, les néovaisseaux du myope fort ayant des caractéristiques qui leurs sont propres.

L'évolution spontanée des néovaisseaux est habituellement mauvaise et demande une prise en charge rapide pour limiter les altérations rétinienne dues à leur progression.

Les années 1980 ont été celles de la photocoagulation, le début des années 2000 celles de la photothérapie dynamique, et la fin des années 2000 a été caractérisée par l'utilisation des anti-VEGF. L'utilisation des anti-VEGF est devenue le traitement de référence depuis l'étude RADIANCE.



→ M. NARDIN
Nouvel Hôpital Civil, STRASBOURG.

La néovascularisation choroïdienne concernerait 4 à 10 % des patients porteurs d'une myopie forte pathologique, la myopie forte représentant la première des causes de néovascularisation choroïdienne chez les sujets de moins de 50 ans (60 %) [1, 2]. Avec l'atrophie chorio-rétinienne progressive du pôle postérieur, il s'agit de la principale cause de malvoyance chez ces patients.

La survenue de néovaisseaux choroïdiens chez un patient myope fort se traduit par un syndrome maculaire : baisse d'acuité visuelle (prédominante en vision de près), scotome et métamorphopsies.

Ces symptômes doivent conduire à la réalisation d'un examen soigneux du fond d'œil, d'un OCT et d'une angiographie à la fluorescéine. Le diagnostic de néovaisseaux n'est pas toujours aisé en raison de la longueur axiale et du sta-

phylome qui peuvent gêner l'obtention d'examen de qualité. Enfin, la sensibilité des examens complémentaires semble moins bonne dans le cadre des néovaisseaux du myope que dans ceux de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Diagnostic

L'examen du fond d'œil chez un patient myope fort est parfois difficile à analyser [3]. La mise en évidence de néovaisseaux peut être difficile sur une plage atrophique au sein d'un staphylome myopique.

Les néovaisseaux choroïdiens se développent fréquemment sur une ligne de rupture de la membrane de Bruch préexistante. Ils apparaissent souvent comme une lésion jaunâtre arrondie, en général entourée d'une couronne pigmentée grisâtre, et sont fréquem-

LE DOSSIER

Pôle postérieur du myope fort

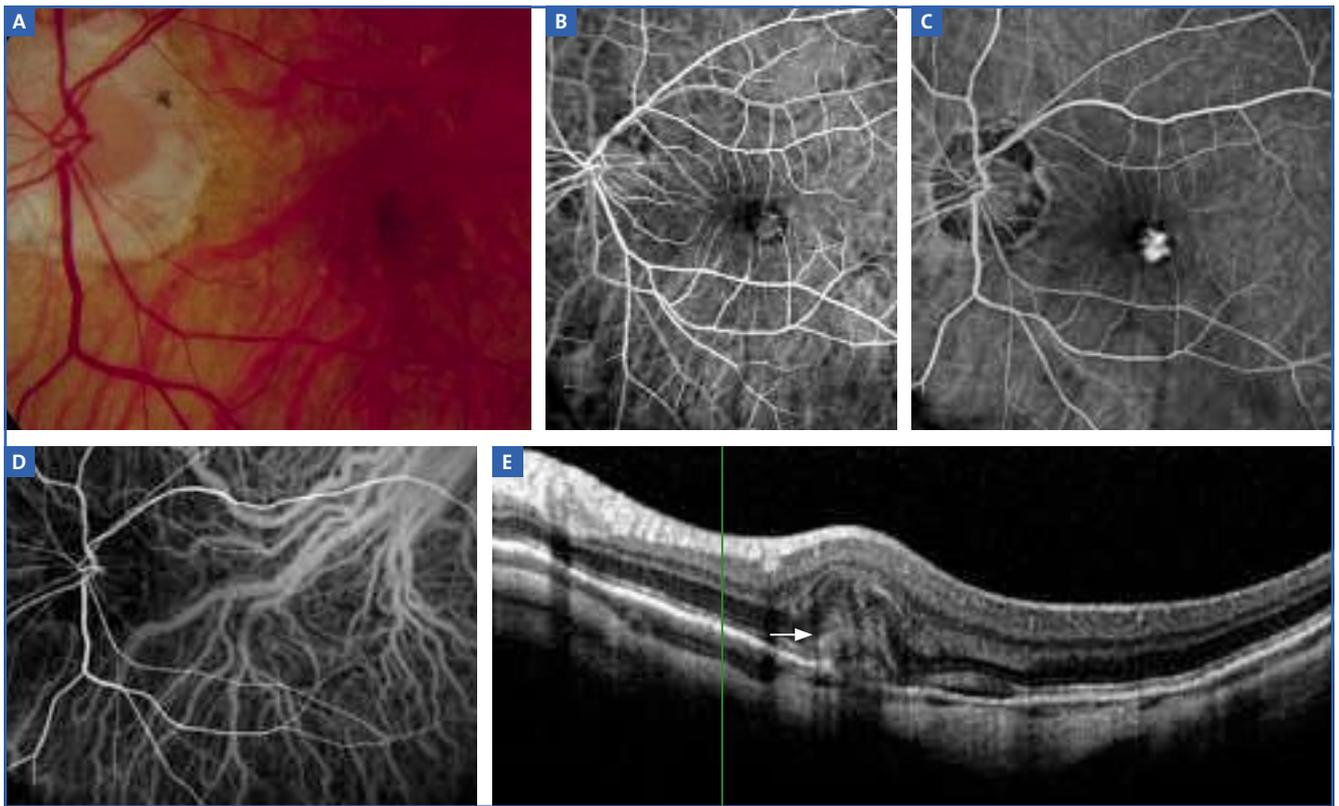


FIG. 1 : Néovaisseau choroïdien typique du myope fort. Fond d'œil gauche mettant en évidence une perte du reflet fovéolaire et une hémorragie maculaire (A). L'angiographie à la fluorescéine montre une diffusion modeste mais certaine entre le temps précoce (B) et le temps tardif de la séquence (C). L'angiographie au vert d'indocyanine a souvent peu d'intérêt; ici, on ne voit pas le néovaisseau (D). Les signes d'exsudation en OCT sont également francs dans ce cas (E). L'hyperfluorescence mal limitée au sommet de la lésion et s'étendant dans les couches externes de la rétine en fait partie (flèche).

ment associés à une hémorragie rétinienne localisée (*fig. 1*). La présence d'une hémorragie maculaire chez le myope fort doit faire évoquer en priorité le diagnostic de néovaisseau [4]. Une rupture de la membrane de Bruch est le deuxième diagnostic à évoquer une fois le néovaisseau choroïdien éliminé (*fig. 2 et 3*).

1. Signes OCT

On note fréquemment une perte de la dépression fovéale avec une lésion hyperreflective fusiforme en avant du plan membrane de Bruch-épithélium pigmentaire [5]. Les phénomènes exsudatifs, l'œdème intrarétinien et le décollement séreux rétinien sont présents, mais souvent beaucoup moins marqués que dans la DMLA [6]. La pré-

sence d'une hyperreflectivité **diffuse et mal individualisable** en avant d'une cicatrice de néovaisseau est un signe de récurrence (*fig. 1*) et, au moindre doute, une angiographie doit être demandée à la recherche d'un autre argument pour cette exsudation.

2. Angiographie

Les néovaisseaux choroïdiens myopiques s'imprègnent progressivement au cours de la séquence angiographique et diffusent modérément et de façon tardive (*fig. 1*).

Dans le cas où des lignes de rupture de la membrane de Bruch sont présentes, elles apparaissent de manière hyperfluorescente aux temps tardifs par effet fenêtre [4] (*fig. 3*). L'angiographie à la

fluorescéine n'est vraiment utile que lorsque les signes exsudatifs à l'OCT sont douteux. Si l'angiographie à la fluorescéine montre une diffusion, le diagnostic de néovaisseau est confirmé. En cas de masquage (par une hémorragie) ou de défaut de diffusion, une angiographie au vert d'indocyanine (ICG) peut donner des arguments en faveur d'un néovaisseau choroïdien.

Sur une séquence d'ICG, les néovaisseaux sont hyperfluorescents dès le temps précoce [4]. Il faut admettre que l'ICG est peu rentable chez le myope fort (*fig. 1*). En cas d'atrophie importante du pôle postérieur, la disparition de la choriocapillaire rend difficile la tâche de différencier un néovaisseau choroïdien des autres vaisseaux choroïdiens normaux, anormalement bien vus dans ce cas.

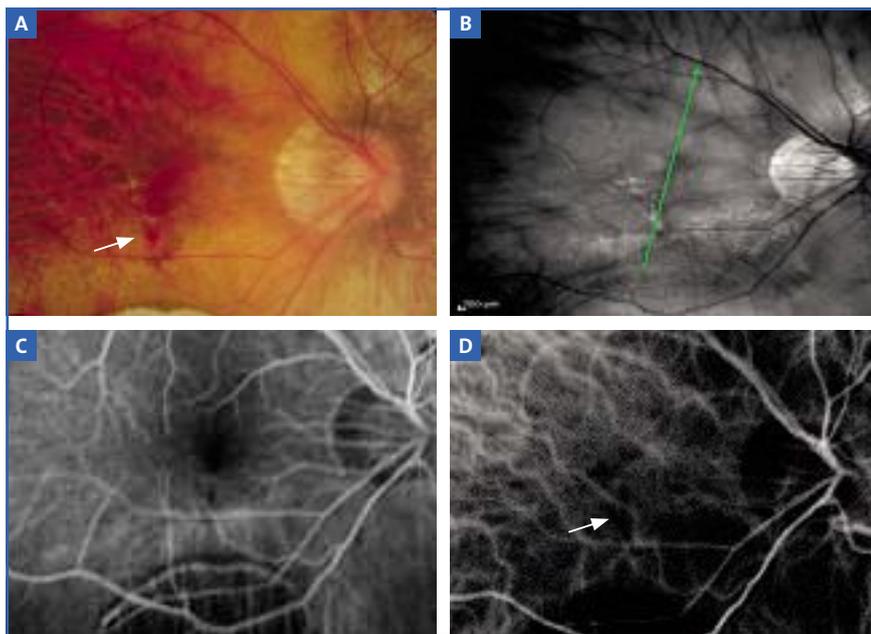


FIG. 2 : Hémorragie paramaculaire et rupture de la membrane de Bruch. Une rupture de la membrane de Bruch peut se compliquer d'une petite hémorragie paramaculaire (A, *flèche*). La rupture évolue rapidement vers une atrophie de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire visible en cliché infrarouge (B). Une angiographie sans signe d'exsudation aide à éliminer le diagnostic de néovaisseau choroïdien (C). La rupture est hypofluorescente au vert d'indocyanine (D, *flèche*).

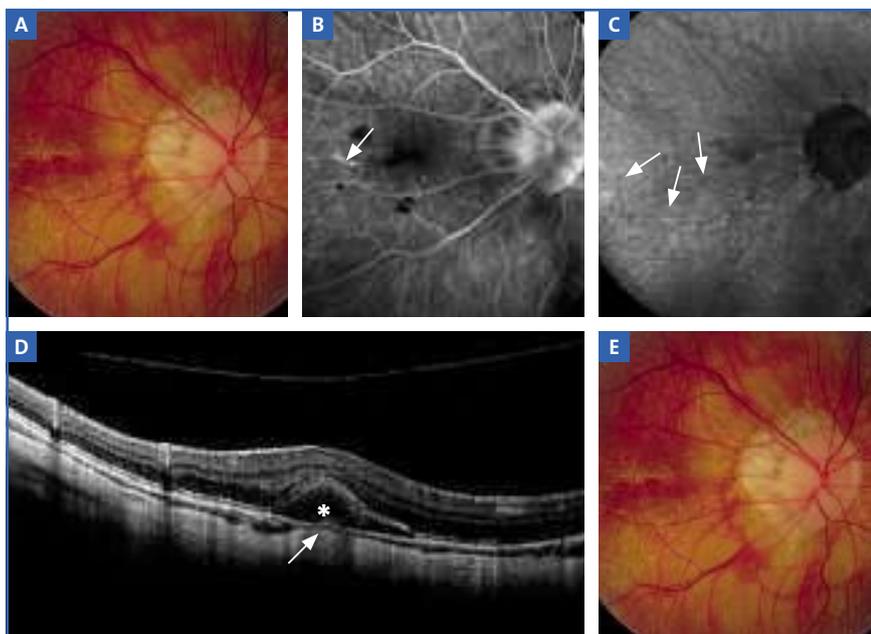


FIG. 3 : Hémorragie centromaculaire et rupture de Bruch. Lorsque l'hémorragie est plus importante et centromaculaire (A), celle-ci peut masquer une diffusion angiographique et donc un néovaisseau choroïdien (B). Le cliché autofluorescent peut mettre en évidence, comme l'angiographie au vert d'indocyanine, les ruptures de la membrane de Bruch, nombreuses ici et typiquement hypoautofluorescentes (C). En OCT, on distingue parfois la rupture de Bruch (*flèche*) sous l'hémorragie (*) (D). Il n'y a pas d'épaississement fusiforme de Bruch ni de signe exsudatif intrarétinien. L'hémorragie se lave en 15 jours, sans séquelle si la rupture ne passe pas par le centre optique (E).

L'ICG permet aussi de faire le diagnostic différentiel d'une rupture de la membrane de Bruch associée à une hémorragie par rapport à un néovaisseau car elle permet de voir l'hypofluorescence de la rupture qui, au fond d'œil ou en fluorescéine, reste souvent masquée par l'hémorragie maculaire (*fig. 3*).

3. Particularités des néovaisseaux du myope fort

Les néovaisseaux choroïdiens chez le myope fort créent moins d'exsudation que les néovaisseaux de la DMLA. Les raisons de la moindre exsudation des néovaisseaux chez le myope fort sont multiples et hypothétiques: le débit sanguin choroïdien faible dans la choroïde amincie des myopes forts, la limitante externe des patients jeunes peut être plus résistante au passage de fluides dans le tissu rétinien ou, enfin, la petite taille des néovaisseaux qui permettrait à l'épithélium pigmentaire de réabsorber rapidement l'exsudation [3].

L'épaississement fusiforme du complexe membrane de Bruch-épithélium pigmentaire rétinien est toujours visualisé en OCT, mais l'œdème intra ou sous-rétinien adjacent est souvent très faible (*fig. 1 et 4*).

Traitement des néovaisseaux

1. Histoire naturelle des néovaisseaux

L'évolution spontanée des néovaisseaux choroïdiens est habituellement mauvaise: plus de 80 % des patients ont une acuité visuelle de 1/10 ou moins 5 ans après le diagnostic des néovaisseaux. Il peut y avoir une amélioration transitoire de l'acuité visuelle liée à la résorption de l'hémorragie; mais, en général, il se développe rapidement une plage atrophique périlésionnelle appelée tache de Fuchs, aboutissant à une extension progressive d'un scotome central assez dense.

LE DOSSIER

Pôle postérieur du myope fort

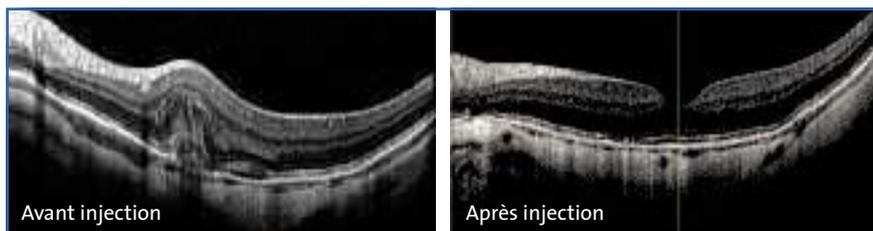


FIG. 4 : Traitement par une injection intravitréenne d'anti-VEGF. Le même néovaisseau du patient de la **FIG. 1** avant traitement : on visualise l'épaississement fusiforme et hyperréfectif du complexe épithélium pigmentaire-membrane de Bruch typique des néovaisseaux choroïdiens et les signes exsudatifs modeste de la rétine (A). Après traitement, on remarque une nette amélioration du profil foveolaire et une disparition des signes exsudatifs (B).

Tout comme les autres néovaisseaux choroïdiens, les néovaisseaux du myope fort demandent une prise en charge rapide pour limiter les altérations rétinienne dues à la progression des néovaisseaux.

2. Historique

Différents traitements ont été successivement proposés afin de préserver l'acuité visuelle. Les années 1980 ont été celles de la photocoagulation, le début des années 2000 celles de la photothérapie dynamique (PDT) et la fin des années 2000 est caractérisée par l'utilisation des anti-VEGF [6].

>>> Au début des années 1980, différentes études sur les néovaisseaux juxtafovéaux et extrafovéaux de la DMLA mettaient en exergue l'intérêt de la photocoagulation pour préserver l'acuité visuelle des patients. Les études sur les néovaisseaux de la myopie forte montraient un meilleur résultat fonctionnel dans les groupes traités par photocoagulation, mais seulement pendant les 2 premières années de suivi. À 5 ans, il n'y avait plus de différence statistiquement significative. Cela était en partie dû à l'extension importante des cicatrices de photocoagulation vers la fovéola chez les myopes fort [6].

>>> Au début des années 2000, l'étude VIP – étude multicentrique en double insu, dans 28 centres européens et nord-américains – incluait 130 patients

et avait en effet montré une réduction du risque de baisse d'acuité visuelle par rapport au placebo à 1 an [7]. Toutefois, à 2 ans, les effets bénéfiques de la PDT avaient disparu car la différence d'acuité entre le groupe traité et le groupe placebo n'était plus statistiquement significative. Malgré la perte d'efficacité observée entre 1 et 2 ans et en raison de l'absence d'alternative thérapeutique, la PDT est devenue le traitement de référence des néovaisseaux choroïdiens compliquant

la myopie forte [8-10]. Ainsi, jusqu'en 2013, la PDT restait le seul traitement bénéficiant d'un agrément par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis et d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans cette indication.

>>> À la fin des années 2000, malgré l'absence d'AMM en France, des preuves dans la littérature de l'efficacité des anti-VEGF dans le traitement des néovaisseaux du myope fort ont rapidement convaincu la communauté scientifique, et l'utilisation hors AMM du bévacizumab a rapidement supplanté la PDT dans le traitement des néovaisseaux du myope fort. L'apparition et l'avènement des anti-VEGF a montré, à travers de nombreuses études pilotes, des résultats très enthousiasmants, tant en termes de conservation mais également de remontée de l'acuité visuelle au prix d'un nombre modeste d'injections intravitréennes (IVT) (**fig. 4**), alors que

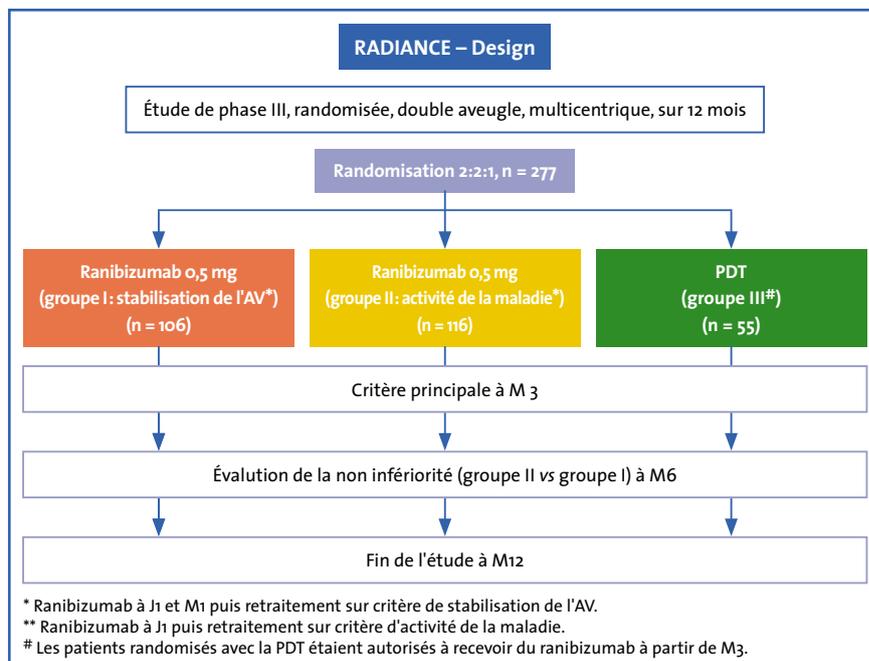


FIG. 5 : Design de l'étude RADIANCE. L'étude comportait trois bras : dans le premier bras, les patients étaient traités par ranibizumab à J1 et M1, puis retraités sur critère de **stabilisation de l'acuité visuelle**; dans le deuxième bras, les patients étaient traités par ranibizumab à J1 puis retraités sur critère de **activité de la maladie**; dans le troisième bras, les patients randomisés bénéficiaient d'un traitement par PDT et étaient autorisés à recevoir du ranibizumab à partir de M3.

la PDT serait susceptible de majorer les phénomènes d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et, par conséquent, de la neurorétine en regard [11].

3. Étude RADIANCE

L'étude RADIANCE, étude de phase III – randomisée, en double aveugle, multicentrique, sur 12 mois, sur 277 yeux – avait pour objectif principal de démontrer la supériorité du ranibizumab 0,5 mg (avec critères de retraitement basés sur la stabilisation de l'acuité visuelle et/ou sur l'activité de la maladie) vs PDT, en évaluant la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle entre J0, M1 et M3. Le design de l'étude est décrit dans la **figure 5**.

Synthèse de cette étude:

– à 3 mois, on note une supériorité de ranibizumab, quel que soit le schéma de retraitement, par rapport à la PDT, traitement de référence;

– à 1 an, amélioration rapide, importante et maintenue à 12 mois de l'acuité visuelle, des paramètres anatomiques et de la vision fonctionnelle des patients, avec un gain d'environ 3 lignes;

– aucune différence en termes d'efficacité entre les deux schémas de retraitement de ranibizumab, que le retraitement soit guidé par la stabilisation de l'acuité visuelle du patient ou par l'activité de la maladie en OCT;

– 50 % des patients n'ont eu besoin que de 2 IVT sur 12 mois, posologie permettant une prise en charge individualisée (on note qu'il y avait moins d'injections dans le bras basé sur la surveillance en OCT de l'activité de la maladie, mais cette différence est aussi liée au schéma de traitement de l'étude qui prévoyait une injection systématique de plus dans le bras suivi sur l'acuité visuelle).

Cette étude a obtenu le 5 juillet 2013 une extension d'AMM européenne dans l'indication suivante: **traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une**

myopie forte. La posologie comprend une initiation avec une injection unique, puis retraitement si diminution de l'acuité visuelle et/ou signes d'activité de la lésion. Le suivi recommandé est mensuel au cours des 3 premiers mois de traitement, puis trimestriel. Après la première année, la fréquence est déterminée par l'ophtalmologiste, permettant une prise en charge individualisée [12, 13].

La surveillance de l'activité de la maladie peut comprendre un examen clinique, un OCT ou une angiographie à la fluorescéine. Les signes OCT et angiographiques sont parfois très discordants, avec des signes d'exsudation présents à l'OCT et pas en angiographie, et inversement. Les deux examens sont complémentaires, et la présence d'exsudation sur un seul des deux doit conduire à un traitement ou un retraitement.

4. Facteurs pronostiques de réponse au traitement anti-VEGF

Le facteur principal de bonne réponse au traitement est, avant tout, la bonne acuité visuelle de départ. La petite taille des néovaisseaux et une localisation parafovéolaire sont également de bon pronostic en termes d'acuité finale.

La présence d'un cercle pigmenté (bien visible en infrarouge) périlésionnel avant le traitement indiquerait un risque de récurrence moindre. Au contraire, les ruptures de la membrane de Bruch, un délai de prise en charge supérieur à 15 jours, ou une épaisseur choroïdienne faible, sont de mauvais pronostic. L'âge reste une donnée controversée. C'est un facteur péjoratif après 40 ans qui n'est cependant pas retrouvé dans toutes les études.

Conclusion

La myopie forte représente la première cause de néovaisseaux choroïdiens

chez les sujets de moins de 50 ans. Comme pour tous les néovaisseaux choroïdiens, il est nécessaire d'effectuer un diagnostic et une prise en charge rapide. L'utilisation des anti-VEGF est devenue le traitement de référence. La posologie comprend une initiation avec une injection unique, puis un retraitement selon l'acuité visuelle ou les signes d'activités de la lésion.

Bibliographie

1. GROSSNIKLAUS HE. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina*, 1992;12:127-133.
2. KATZ J *et al.* Prevalence and Risk factors for refractive errors in an adult inner city population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997;38:334-340.
3. GAUCHER D *et al.* Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol*, 2008;145:909-914.
4. OGATA N *et al.* Low levels of pigment epithelium-derived factor in highly myopic eyes with chorioretinal atrophy. *Am J Ophthalmol*, 2005;140:937-939.
5. MONDON H, METGE P. La Myopie forte. Paris : Masson, 1994.
6. BABA T *et al.* Optical coherence tomography of choroidal neovascularization in high myopia. *Acta Ophthalmol Scand*, 2002;80:82-87.
7. COHEN SY *et al.* Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology*, 1996;103: 1241-1244.
8. SOUBRANE G. Choroidal neovascularization in pathologic myopia: recent developments in diagnosis and treatment. *Surv Ophthalmol*, 2008;53:121-138.
9. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 1. *Ophthalmology*, 2001;108:841-852.
10. RUIZ-MORENO JM *et al.* Photodynamic therapy to treat choroidal neovascularisation in highly myopic patients: 4 years' outcome. *Br J Ophthalmol*, 2008;92:792-794.
11. HAYASHI K *et al.* Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization of pathologic myopia in Japanese patients: comparison with nontreated controls. *Am J Ophthalmol*, 2008;145:518-526.
12. MONTERO JA *et al.* Verteporfin photodynamic therapy in highly myopic subfoveal choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*, 2003;87:173-176.
13. IKUNO Y *et al.* Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization attributable to pathological myopia: one-year results. *Am J Ophthalmol*, 2009;147: 94-100.

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

LE DOSSIER

Pôle postérieur du myope fort

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Le pôle postérieur du myope fort

- ↳ L'atrophie choriorétinienne est l'une des complications les plus fréquentes de la myopie forte.
- ↳ La recherche de facteurs de risque par mesure de la profondeur du staphylome en échographie et par mesure de l'épaisseur choroïdienne en mode EDI, ou avec l'OCT *swept source*, peut être utile pour avoir une idée de l'évolutivité possible.
- ↳ Les néovaisseaux peuvent également s'associer à la présence de lésions atrophiques à l'emporte-pièce ou à des ruptures de la membrane de Bruch.
- ↳ Les patients souffrant de myopie forte peuvent être orientés vers l'Association Maculopathie myopique (association de patients loi 1901).

Particularités de l'imagerie des maculas bombées

- ↳ L'OCT est l'examen permettant le diagnostic de macula bombée.
- ↳ Il est nécessaire de faire en OCT au moins deux coupes perpendiculaires de plus de 6 mm pour ne pas passer à côté d'une macula bombée.
- ↳ Trois grandes formes de macula bombée : en dôme, à grand axe horizontal et à grand axe vertical.
- ↳ En dehors des néovaisseaux choroïdiens (NVC), baisse d'acuité visuelle par altérations de l'épithélium pigmentaire (EP) ou par décollement séreux rétinien (DSR) associé.
- ↳ Pas de traitement efficace des DSR isolés actuellement.

Fovéoschisis du myope fort : les rares indications chirurgicales

- ↳ Le foveoschisis maculaire (défini par un épaissement rétinien avec clivage entre rétine interne et externe) peut être asymptomatique ou s'accompagne parfois de baisse d'acuité visuelle sévère. Difficilement identifiable par le seul examen du FO, L'OCT emporte le diagnostic en objectivant un épaissement de la rétine maculaire pouvant toucher les couches rétinienne.
- ↳ Avant de proposer une intervention, il conviendra de s'assurer que la baisse d'acuité visuelle est bien liée au foveoschisis lui-même. Une opalescence cristallinienne associée ou des causes rétinienne pouvant causer une baisse d'acuité visuelle : plage d'atrophie chorioretinienne, trou maculaire, néovaisseaux choroïdiens, rupture de la membrane de Bruch doivent être écartées.
- ↳ C'est principalement l'acuité visuelle de loin mais aussi de près qui guidera notre décision thérapeutique. Lorsque la baisse d'acuité visuelle est ressentie par le patient et qu'elle est handicapante, l'indication chirurgicale est peu discutable.
- ↳ Classiquement, deux techniques chirurgicales sont décrites pour traiter un foveoschisis : l'indentation postérieure et la vitrectomie postérieure.

E-EYE by E-SWIN ^{pro}

Innovation médicale mondiale pour le **traitement de la sécheresse oculaire.**

Offrez à vos patients une véritable solution thérapeutique à la pathologie dite de l'oeil sec !

E-EYE est le premier et le seul appareil au monde à avoir obtenu la certification médicale pour le traitement du dysfonctionnement des glandes de Meibomius (MGD).

Innovation mondiale

Nouvelle technologie IRPL®*.

Traitement non-invasif.

Traitement rapide

(inférieur à 1 minute pour les 2 yeux).

Traitement indolore.

Efficacité et sécurité

Résultats extrêmement rapides :

chez 80% des patients, dès les premières heures après seulement un traitement.

Études cliniques sur plus de 200 patients (France, Nouvelle-Zélande, Chine).

Certification médicale.

Totale innocuité pour le globe oculaire.



*Intense Regulated Pulsed Light.



Contact commercial :

Demandez Valérie au **+33 1 30 46 37 68**

ou contactez nous par mail :

commercial@e-swin-pro.com

Plus d'informations sur **www.e-swin-pro.com**

E-SWIN

PREMIER FABRICANT FRANÇAIS DE HAUTES TECHNOLOGIES DE LUMIÈRE

L'E-EYE, conçu et fabriqué par E-Swin (France), est un dispositif de santé réglementé, portant le marquage CE (délivré par l'organisme CE 0499). Il traite la blépharite Meibomienne.

Sécheresse oculaire et qualité de vie

RÉSUMÉ : Les syndromes secs oculaires constituent, avec la cataracte et la dégénérescence maculaire liée à l'âge, une des pathologies ophtalmologiques les plus fréquentes chez le sujet âgé. On considère que 15 % des sujets de plus de 65 ans souffriraient de sécheresse oculaire, et que 10 % d'entre eux utiliseraient régulièrement des substituts lacrymaux [1].

Même si la plupart des patients présentent des symptômes légers à type d'inconfort ou d'irritation, la chronicité de l'atteinte finit par avoir un impact sur leur qualité de vie. Celui-ci peut être majeur et est généralement secondaire à une lassitude/découragement, voire un épuisement psychologique clairement exprimé par les patients lors des consultations.

Au-delà de la douleur et de son caractère récidivant, c'est la persistance de symptômes malgré la mise en place d'un traitement bien conduit qui peut majorer la répercussion de la sécheresse oculaire sur la qualité de vie des patients.



→ A. MUSELIER-MATHIEU
Service d'Ophtalmologie,
CHU de DIJON.

L'importance de la sécheresse oculaire sur le plan de la santé publique est considérable et probablement largement sous-estimée. Depuis plusieurs années, la sécheresse oculaire n'est plus considérée comme seulement un manque de larmes mais comme une véritable maladie qui associe des symptômes d'inconfort, une atteinte de la surface oculaire et un retentissement fonctionnel. L'impact de la sécheresse oculaire sur la qualité de vie a été étudié lors du dernier *workshop* international de 2007 [2]. Les experts ont rappelé, en accord avec la nouvelle définition de l'œil sec, que l'impact de la sécheresse oculaire sur la qualité de vie associait quatre dimensions principales. Elles sont représentées par : les symptômes de douleur et d'irritation, le retentissement sur l'état de santé oculaire, général et le bien-être (qualité de vie générale), les conséquences sur la perception de la fonction visuelle (qualité de vie liée à

la vision) et l'impact sur la performance visuelle.

Les symptômes d'irritation oculaire ou d'inconfort peuvent entraîner une démotivation ainsi que des conséquences psychologiques, voire physiques, sur la qualité de vie [3]. L'instabilité du film lacrymal et/ou l'atteinte cornéenne peuvent être à l'origine d'une diminution de l'acuité visuelle et, en conséquence, rendre difficile la réalisation d'activités de la vie quotidienne comme la lecture ou la conduite par exemple. Le recours à l'instillation fréquente de lubrifiants peut représenter un handicap et affecter les relations sociales et/ou professionnelles. L'ensemble des situations décrites précédemment sont donc à l'origine d'une altération de la qualité de vie des patients souffrant de syndrome sec, même léger. Le praticien devra donc s'efforcer dans sa consultation d'avoir une approche globale, en

REVUES GÉNÉRALES

Surface oculaire

étudiant aussi bien le retentissement visuel que l'impact psychologique de la sécheresse oculaire.

La qualité de vie

La qualité de vie est un concept complexe qui regroupe un ensemble d'états : l'état émotionnel, l'état physique, les capacités sociales et intellectuelles et le sentiment de bien-être général. Améliorer la qualité de vie d'un patient vise à essayer de réduire les répercussions fonctionnelles de la maladie et de ses traitements, telles qu'il les perçoit. L'évaluation de la qualité de vie n'est pas toujours aisée en pratique quotidienne et peu réalisée. Elle repose sur l'utilisation d'échelles validées. Ces échelles, présentées sous forme de questionnaires, peuvent être spécifiques d'une pathologie ou générales, ayant alors la capacité de fournir des données sur l'état de santé et la qualité de vie, quelle que soit la pathologie.

Les échelles de qualité de vie

Lors du *workshop* de 2007, les experts se sont accordés "sur plusieurs des caractéristiques devant composer un questionnaire de la sécheresse oculaire afin que son utilisation soit valable dans le cadre d'études épidémiologiques et d'essais cliniques randomisés" [2].

En considérant une échelle générale, la sécheresse oculaire aurait un retentissement comparable à celui de l'angor modéré. Divers questionnaires ont été développés de manière spécifique autour des pathologies de la surface oculaire et du syndrome sec oculaire.

>>> Un questionnaire spécifique a été évalué chez des patients souffrant de sécheresse oculaire (OSD-QoL). Ce dernier regroupe 28 items divisés en 7 sous-catégories : "activités quotidiennes", "handicap et gêne liée au

travail", "renoncement au maquillage", "reconnaissance de la maladie", "acceptation de la maladie", "peur du futur", "bien-être émotionnel" [4, 5]. Ce questionnaire a été rempli par 214 patients souffrant de syndrome sec aux étiologies diverses (syndrome de Goujerot-Sjögren, dysfonctionnement meibomien, syndrome sec par hyposécrétion, malposition palpébrale, problème secondaire au port de lentilles de contact, syndrome sec secondaire à une allergie ou à une iatrogénie [traitement par collyres]). D'une façon globale, la qualité de vie des patients souffrant de syndrome sec était mauvaise dans la plupart des dimensions précédemment énoncées [5].

>>> Le DEWS répertorie 14 questionnaires principaux de qualité de vie, utilisés dans des essais ou études cliniques au sein de population souffrant de sécheresse oculaire. [2]

>>> L'OSDI (*Ocular Surface Disease Index*) reste le questionnaire le plus couramment employé (**fig. 1**). Cependant, ces échelles sont plus utilisées dans le domaine de la recherche clinique que dans la pratique quotidienne. Les principales doléances exprimées lors des consultations par les patients restent les signes fonctionnels ainsi que le retentissement sur la performance visuelle, mais ces derniers restent rarement évalués à l'aide d'échelles.

Le retentissement de la sécheresse oculaire sur la performance visuelle

La fonction visuelle se détermine comme la capacité de chacun à réaliser des tâches visuelles courantes comme la lecture, le travail sur ordinateur, la conduite de nuit... La plainte visuelle exprimée par les patients souffrant de syndrome sec oculaire serait secondaire à deux mécanismes principaux [6]. Tout d'abord, l'instabilité du film

lacrymal qui est au cœur des mécanismes physiopathologiques entraîne une diminution de l'acuité visuelle. En effet, le film lacrymal en plus de ses propriétés mécaniques, métaboliques et antibactériennes, joue un rôle optique essentiel en assurant la régularité de la face antérieure de la cornée. De plus, grâce à son épaisseur, le film lacrymal constitue un dioptré d'environ 1,5 dioptrie. Une altération du film lacrymal est à l'origine d'une irrégularité d'épaisseur de ce dernier d'où une variation de courbure et un retentissement visuel. Ensuite, l'atteinte cornéenne peut être à l'origine d'une diffusion de la lumière et de micro-aberrations responsables d'une dégradation de la qualité de l'image rétinienne.

Les données démontrant l'altération de la performance visuelle dans la sécheresse oculaire sont de plus en plus nombreuses. Une étude française de Deschamps *et al.* a évalué la performance visuelle lors de la conduite (sur un simulateur) chez des patients présentant une sécheresse oculaire comparé à un groupe témoin [7]. Il existait une différence significative entre les deux groupes concernant le nombre de cibles ratées et le temps moyen de réactivité.

Les résultats de cette étude montrent que les modifications des propriétés optiques du film lacrymal secondaires à une sécheresse oculaire ont un impact sur une activité de la vie quotidienne qu'est la conduite. Ces constatations sont aussi prévisibles dans le cas de la lecture sur écran qui, de nos jours, a pris une place considérable aussi bien dans la vie professionnelle que personnelle. Il paraît aisé de comprendre la gêne et la sensation de mal-être exprimées par les patients en cas de syndrome sec. Toutefois, la plainte exprimée n'est pas forcément le reflet d'une baisse réelle de vision mais plutôt une sensation de voile, de trouble ou de brouillard qui disparaît de façon

“Poser les 12 questions suivantes au patient et entourer le chiffre dans la case qui correspond le mieux à chaque réponse. Si la question ne s’applique pas, ne pas répondre”.

Avez-vous expérimenté une des situations suivantes la semaine passée ?

	Toujours	La plupart du temps	La moitié du temps	Parfois	Jamais
1. Sensibilité des yeux à la lumière	4	3	2	1	0
2. Sensation de sable dans les yeux ?	4	3	2	1	0
3. Yeux qui font mal, douloureux ?	4	3	2	1	0
4. Vision brouillée ?	4	3	2	1	0
5. Vision diminuée ?	4	3	2	1	0

Sous-total de toutes les cases des questions 1 à 5

A

Avez-vous eu des problèmes aux yeux qui vous limitent dans les activités suivantes durant la semaine dernière ?

6. Lire ?	4	3	2	1	0
7. Conduire la nuit ?	4	3	2	1	0
8. Utiliser un ordinateur ?	4	3	2	1	0
9. Regarder la télévision ?	4	3	2	1	0

Sous-total de toutes les cases des questions 6 à 9

B

Avez-vous éprouvé des inconforts aux yeux dans les conditions suivantes durant la semaine dernière ?

10. Conditions avec beaucoup de vent	4	3	2	1	0
11. Endroits avec faible humidité (très sec)	4	3	2	1	0
12. Quand vous étiez dans un lieu climatisé	4	3	2	1	0

Sous-total de toutes les cases des questions 10 à 12

C

Total général (A + B + C) = **D**

Nombre de questions répondues **E**

Le score OSDI se calcule de la manière suivante :

$$OSDI = (\text{somme des scores (D)} \times 25) / \text{nombre questions répondues (E)}$$

La sévérité de la sécheresse oculaire



Fig. 1: Ocular Surface Disease Index (OSDI). Il se mesure sur une échelle de 0 à 100. Les scores les plus hauts représentent les sécheresses les plus sévères.

REVUES GÉNÉRALES

Surface oculaire

POINTS FORTS

- ⇒ La sécheresse oculaire est une maladie multifactorielle pouvant être à l'origine d'une altération de la qualité de vie.
- ⇒ Les échelles de qualité de vie sont nombreuses.
- ⇒ L'altération de la performance visuelle est une des plaintes majeures exprimées par les patients souffrant de sécheresse oculaire.
- ⇒ Le retentissement psychologique de la sécheresse oculaire est largement sous-estimé.

temporaire après le clignement. Grâce aux nouvelles technologies, quelques équipes ont étudié de façon objective cette altération visuelle par le biais de la modification de la diffusion de la lumière (topographie cornéenne, interférométrie du film lacrymal, aberrométrie...) [8-10].

Un travail de Habay *et al.* a analysé la relation entre la sévérité clinique du syndrome sec et l'intensité du trouble visuel objectif mesuré par aberrométrie double passage (OQAS) [9]. L'OSI, indice objectif de diffusion de la lumière, augmente avec la sévérité du syndrome sec. L'augmentation des variations de l'OSI était associée à une augmentation de l'instabilité lacrymale. Dans cette étude, il a été montré que l'acuité visuelle n'est pas un bon indicateur pour évaluer le retentissement du syndrome sec concernant la qualité de vision, et que les mesures aberrométriques permettaient de mieux comprendre la plainte exprimée par les patients.

Il est donc aujourd'hui possible grâce aux progrès technologiques de quantifier de façon objective la gêne fonctionnelle ressentie par le patient, notamment les modifications dynamiques de leur performance visuelle,

d'évaluer l'évolution du syndrome sec et sa réponse aux traitements instaurés.

Un problème de santé publique

La sécheresse oculaire constitue une pathologie dont l'importance est largement sous-estimée. Les patients la perçoivent souvent comme très invalidante, ayant un impact majeur sur leur qualité de vie. Ils sont parfois contraints de modifier leur mode de vie afin de ne pas aggraver leur symptomatologie (climatisation, endroit sec, endroit venté...). Cela peut même conduire à un isolement social et professionnel, voire jusqu'à un syndrome dépressif dans les cas les plus sévères. En effet, le patient peut se retrouver dans une impasse, ne percevant pas sa souffrance suffisamment prise en compte. Il en va de même pour son médecin qui se sent bien souvent impuissant malgré les traitements substitutifs qu'il propose à son patient.

L'impact économique est donc important aussi bien par les coûts liés aux consultations qu'aux prescriptions médicales et autres moyens pour essayer d'améliorer le confort (lunettes, humidificateurs). Il ne faut pas méconnaître les coûts indirects liés à la réduction

de performance et de productivité au travail. Notre attention devra donc être toute particulière chez nos patients qui expriment, lors de leur venue, des symptômes de sécheresse oculaire afin de répondre au mieux à leur attente souvent mal comprise ou dévalorisée dans le flux des consultations.

Bibliographie

1. SCHAMBERG DA, SULLIVAN DA, BURING JE *et al.* Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol*, 2003;136:318-326.
2. Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf*, 2007;5:179-193.
3. MERTZANIS P, ABETZ L, RAJAGOPALAN K *et al.* The relative burden of dry eye in patients' lives: comparisons to a U.S. normative sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005;46:46-50.
4. BAUDOUIN C, CREUZOT-GARCHER C, HOANG-XUAN T *et al.* Creating a specific diagnostic and quality-of-life questionnaire for patients with ocular surface disease. *J Fr Ophthalmol*, 2003;26:119-130.
5. BAUDOUIN C, CREUZOT-GARCHER C, HOANG-XUAN T *et al.* Severe impairment of health-related quality of life in patients suffering from ocular surface diseases. *J Fr Ophthalmol*, 2008;31:369-378.
6. LIU H, THIBOS L, BEGLEY CG *et al.* Measurement of the time course of optical quality and visual deterioration during tear break-up. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:3318-3326.
7. DESCHAMPS N, RICAUD X, RABUT G *et al.* The impact of dry eye disease on visual performance while driving. *Am J Ophthalmol*, 2013;156:184-189 e3.
8. DENOYER A, RABUT G, BAUDOUIN C. Tear film aberration dynamics and vision-related quality of life in patients with dry eye disease. *Ophthalmology*, 2012;119:1811-1818.
9. HABAY T, MAJZOUB S, PERRAULT O *et al.* Objective assessment of the functional impact of dry eye severity on the quality of vision by double-pass aberrometry. *J Fr Ophthalmol*, 2014;37:188-194.
10. SZCZESNA DH, ALONSO-CANEIRO D, ISKANDER DR *et al.* Predicting dry eye using noninvasive techniques of tear film surface assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:751-756.

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

Rétinopathie des prématurés

RÉSUMÉ : La rétinopathie des prématurés, *Retinopathy of Prematurity* des Anglo-Saxons (ROP), se caractérise par des anomalies du développement de la vascularisation rétinienne chez l'enfant prématuré. Celles-ci peuvent être minimales et spontanément résolutive, ou à l'extrême, dans les cas les plus graves, correspondre à l'apparition d'une néovascularisation rétinienne responsable d'un décollement de rétine tractionnel. Malgré une meilleure compréhension des mécanismes qui conduisent à son développement, la ROP est toujours aujourd'hui une cause majeure de cécité dans les pays industrialisés en raison du recul constant de l'âge de réanimation des enfants prématurés.

Le dépistage systématique des enfants à risque conditionne la qualité de la prise en charge et le pronostic de la maladie. Le traitement repose essentiellement aujourd'hui sur la photocoagulation au laser qui permet de diminuer l'incidence des formes graves de ROP. Les anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) sont, à l'heure actuelle, en évaluation et donnent des résultats intéressants. Leur place reste à définir.



→ F. METGE-GALATOIRE
Service d'Ophtalmopédiatrie
du Dr G. Caputo,
Fondation A. de-Rothschild, PARIS.

Physiopathologie

La vascularisation rétinienne se développe normalement *in utero*, de façon centrifuge à partir du nerf optique et débute vers la 15^e semaine de gestation (SG); elle atteint d'abord la périphérie rétinienne nasale (32^e SG), et s'achève en périphérie temporale entre la 36^e et la 40^e SG. *In utero*, le VEGF est sécrété en réponse à l'hypoxie physiologique de la rétine en maturation et encore dépourvue de vaisseaux; d'autres médiateurs participent également à l'angiogenèse, notamment l'*IGF-1* (*Insulin-Like Growth Factor*), facteur de croissance impliqué dans l'activation du VEGF [1].

La naissance prématurée s'accompagne d'une chute de l'*IGF1* dans le sang (sécrétée par le placenta maternel), et l'oxygénothérapie intensive nécessaire à la survie du nourrisson entraîne une hyperoxie. Cette hyperoxie est responsable d'une baisse du taux de VEGF, avec pour conséquence un arrêt de la croissance vasculaire qui aboutit à une ischémie rétinienne (phase vaso-oblitérative entre la 22^e et la 30^e semaine d'aménor-

rhée [SA]). Cette ischémie, par ailleurs souvent majorée par la diminution secondaire de l'oxygénothérapie, stimule la sécrétion de VEGF et provoque l'apparition d'une néovascularisation tout d'abord intrarétinienne, puis extrarétinienne et intravitréenne (phase vasoproliférative entre la 31^e et la 44^e SA) [2].

1. Facteurs de risque

Le faible poids de naissance et l'âge gestationnel sont directement corrélés à l'incidence et la sévérité de la ROP, le faible poids de naissance étant le plus prédictif de ces deux facteurs au-delà de la 25^e semaines d'aménorrhée [3]. La prise de poids en postnatal lorsqu'elle est lente et faible est également prédictive du risque de rétinopathie des prématurés [4].

L'oxygénothérapie tient une place prépondérante dans le déterminisme de la ROP même si d'autres facteurs peuvent être impliqués dans la physiopathologie de cette maladie [2] (syndrome de détresse respiratoire du prématuré, sepsis...).

REVUES GÉNÉRALES

Ophthalmopédiatrie

Dans les pays industrialisés, la ROP n'affecte en règle générale que les enfants de moins de 1500 g et/ou nés à un âge gestationnel de la 31^e semaine ou moins.

Un *monitoring* méticuleux de l'oxygénothérapie chez le prématuré a permis de considérablement réduire le risque de ROP au-delà de 28^e SA.

Cependant, chez le prématurissime (< 28 SA), malgré toutes les mesures de contrôle de l'oxygénothérapie, les contraintes vitales de la réanimation et l'extrême immaturité du nourrisson rendent le risque de ROP inévitable, et incompressible en dessous de 25 SA.

Classification

Quatre paramètres permettent d'évaluer la ROP [5]:

>>> **La sévérité**, classée en stades de 1 à 5 (*tableau I*).

>>> **L'évolutivité**: le stade "plus" témoigne de l'évolutivité de la ROP, il est défini d'après un cliché de référence par la présence d'une tortuosité vasculaire autour de la papille sur au moins deux quadrants. Le stade "plus" est d'appréciation primordiale, car il est un critère important de traitement (cf. infra) (*fig. 1 à 6*).

>>> **La localisation**, classée en zones (*fig. 7*), centrées par la papille. La zone 1 a un rayon correspondant à deux fois la distance papille-fovéa; la zone 2 s'étend du bord de la zone 1 jusqu'à l'ora serrata en nasal; la zone 3 comprend le reste de la rétine périphérique en temporal, supérieur et inférieur; il n'y a pas de zone 3 en nasal.

>>> **L'étendue** décrite en nombre de quadrants horaires (une heure à 12 heures) est, en pratique, moins utilisée.

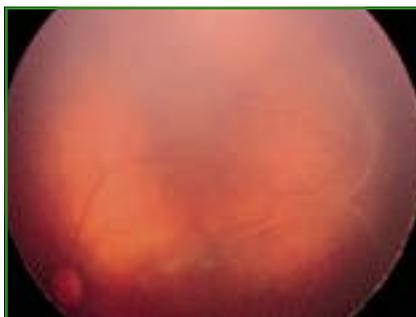


FIG. 1: ROP de Stade 2 en zone 2: présence d'un bourrelet témoignant d'une néovascularisation intrarétinienne.

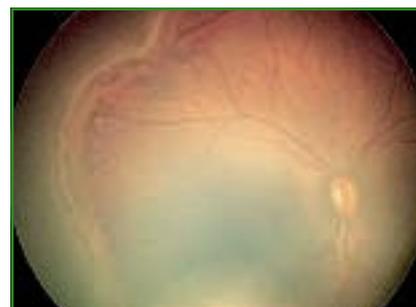


FIG. 2: ROP de Stade 3: Présence d'un bourrelet temporal en zone 1, avec prolifération néovasculaire extrarétinienne.

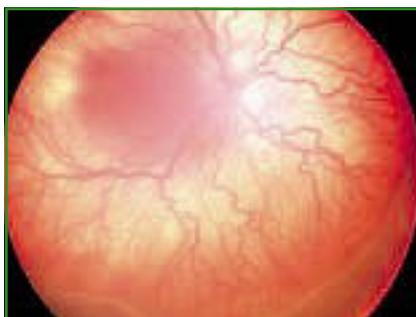


FIG. 3: ROP de Stade 3 plus en zone 2 postérieure, en nasal.



FIG. 4: ROP de Stade 3 en zone 2 temporelle, après traitement laser. Les impacts sont répartis à partir du bourrelet néovasculaire jusqu'à l'ora serrata, nettement marqués et serrés mais non confluent.

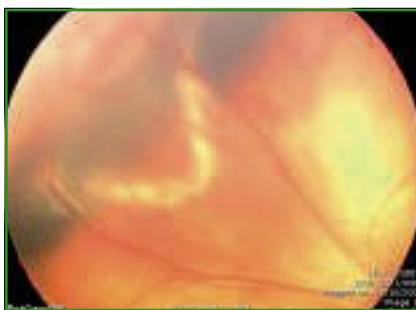


FIG. 5: ROP de Stade 4 b: noter le soulèvement rétinien partiel récent, intéressant la macula.



FIG. 6: ROP de Stade 5: Présence d'une fibroplasie rétrolentale.

Stades de la ROP	
Stade 1	Ligne de démarcation visible entre rétine vascularisée et rétine avasculaire
Stade 2	Bourrelet témoignant d'une néovascularisation intrarétinienne
Stade 3	Bourrelet avec prolifération fibrovasculaire extrarétinienne
Stade 4	Décollement de rétine (DR) partiel: a. extramaculaire b. macula décollée
Stade 5	DR total
Stade +	Tortuosité des vaisseaux sur au moins deux quadrants autour de la papille

TABEAU I: Stades de la rétinopathie des prématurés (ROP).

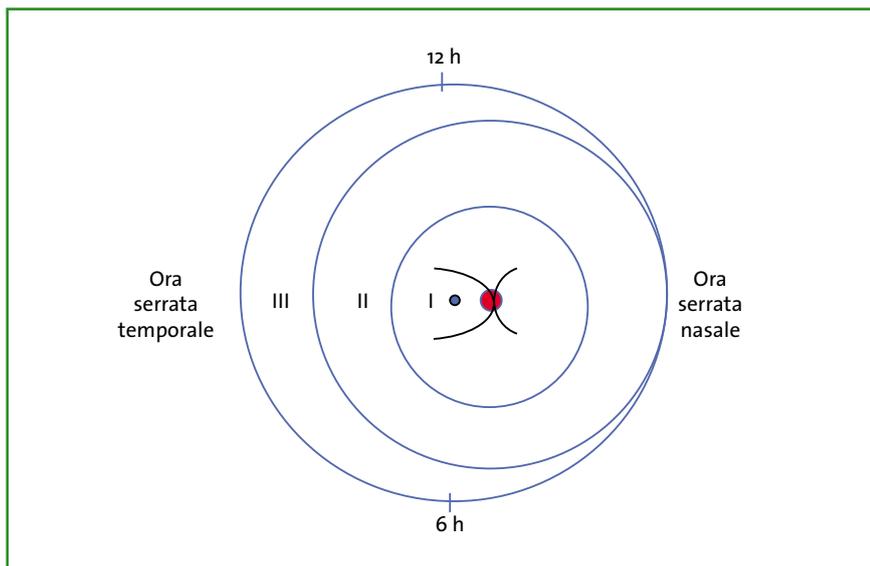


FIG. 7 : Zones de la ROP (1 à 3) centrées sur le nerf optique.

cette évolution. En effet, les formes efficacement traitées avant la survenue de cette complication redoutable sont compatibles avec une vision souvent sensiblement normale, alors que lorsqu'un DR apparaît, les meilleures acuités visuelles obtenues restent dans la majorité des cas dans le registre de la basse vision.

En France, comme en Europe centrale, le dépistage de la ROP concerne les enfants de poids inférieur ou égal à 1 500 g et/ou nés avant la 32^e SA.

La phase vasoproliférative de la ROP commençant rarement avant 31 SA, c'est à ce terme que le dépistage débute chez les enfants nés entre 22 et 27 SA, au-delà, le dépistage débute à la 4^e semaine de vie [7].

Un fond d'œil (FO) doit être réalisé tous les 15 jours en l'absence de ROP, jusqu'à 36 SA ou jusqu'à ce que la vascularisation rétinienne ait atteint la zone 3 en temporal. En présence d'un stade 1 ou 2 en zone 2, l'examen sera hebdomadaire et bihebdomadaire en cas de stade plus avancé (**tableau II**).

Évolution naturelle de la ROP

La physiopathologie de la ROP explique qu'elle ne soit jamais présente à la naissance; elle se développe à un âge compris entre 30 et 36 semaines d'aménorrhée dans un délai minimum de 4 semaines après la naissance.

La régression spontanée de la maladie est fréquente dans les stades 1 et 2, marquée par un affaissement du bourrelet, puis une progression des vaisseaux qui colonisent peu à peu la rétine périphérique. Le taux de régression spontanée est nettement corrélé à l'âge gestationnel et les ROP en zone 3 sont presque constamment régressives [6].

Le risque d'évolution défavorable est plus marqué en cas de stade 3, mais la localisation postérieure du bourrelet paraît être le meilleur facteur prédictif d'évolution défavorable. Le stade "plus" est également un excellent indicateur d'évolutivité de la maladie et fait partie des critères majeurs de traitement à l'heure actuelle. L'atteinte oculaire est, par ailleurs, le plus souvent relativement symétrique.

Prise en charge

1. Dépistage

Le but du dépistage est d'identifier les ROP susceptibles d'évoluer vers le décollement de rétine (stades 4 et 5) et de proposer un traitement pour éviter

Stade "seuil"
Risque d'évolution spontanée vers la cécité de 50 % Traitement en urgence
Zone 1: Stade 3 ou stade 2 plus sur 5 quadrants contigus ou 8 quadrants cumulés
Stade "pré-seuil"
Type 1 (> 15 % de risque d'évolution vers le stade seuil) Traitement rapide sous 2 ou 3 jours
Zone 1: Stade "plus" quel que soit le stade de la ROP Zone 1: Stade 3 avec ou sans stade "plus" Zone 2: Stade 2 ou 3 avec stade "plus"
Type 2 (< 15 % de risque d'évolution vers le stade "seuil") Surveillance bihebdomadaire et traitement si évolution vers le type 1
Zone 1: Stade 1 ou 2 sans stade "plus" Zone 2: Stade 3 sans stade "plus"
En pratique, tout stade "plus" en zone 1 ou 2 est une indication à traiter

TABLEAU II : Indications du traitement de la ROP en fonction du stade.

REVUES GÉNÉRALES

Ophthalmopédiatrie

Sur le plan pratique, une bonne dilatation est obtenue par l'instillation dans les yeux de tropicamide et néosynéphrine à 2,5 % (préparation hospitalière). L'utilisation d'atropine 0,3 % est déconseillée en première intention, en raison du risque de syndrome occlusif. L'examen se fait à l'ophtalmoscope indirect en utilisant un blépharostat et une lentille de 28 ou 30 dioptries. L'indentateur est utilisé au moindre doute. En pratique, l'examen commence par l'observation des vaisseaux autour de la papille pour dépister d'emblée un stade "plus", puis une attention particulière est portée à la périphérie temporale et nasale; en effet, la rétine périphérique supérieure et inférieure n'est en règle générale touchée qu'en cas de ROP circonférentielle.

Les conditions d'examen peuvent être rendues difficiles par un trouble vitréen (prématurissimes), un contraste médiocre (enfants mélanoderms) et nécessitent souvent de répéter le FO. L'utilisation par les pédiatres d'une caméra grand champ contact RetCam (*Clarity Medical Systems*) est possible. Elle permet un suivi objectif de l'évolution du fond d'œil et donne des images de qualité suffisante pour être télétransmises et interprétées à distance par un ophtalmologiste [8].

2. Traitement des stades précoces

Le but du traitement est d'éviter ou de stopper le développement de la néovascularisation rétinienne qui conduit au DR. Comme dans d'autres pathologies néovasculaires rétinienne, le traitement de référence repose sur la destruction physique de la rétine ischémique responsable de la réponse néovasculaire. La photocoagulation au laser est actuellement le traitement de référence de la ROP. Il a été établi que le laser devait être utilisé avantageusement par rapport à la cryoapplication (meilleure tolérance et meilleurs résultats anatomiques et fonctionnels). Cette dernière n'a aujourd'hui plus aucune indication.

Les anti-VEGF représentent l'autre arme thérapeutique actuellement disponible; ils sont efficaces, mais leurs modalités d'utilisation ne sont pas encore très clairement définies.

● **Indications**

L'étude multicentrique ET-ROP (*Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial*) [9] a permis d'établir la nécessité d'un traitement précoce au stade dit "pré-seuil" défini par rapport au stade "seuil" (risque de 50 % d'évoluer vers la cécité) décrit dans les années 1990 (**tableau II**).

Deux sous-types de "pré-seuil" sont définis à partir d'un algorithme tenant compte de certains facteurs de gravité (**tableau II**): le type 1 expose à un risque > 15 % d'évoluer vers le "seuil" et impose un traitement laser de la rétine avasculaire; le type 2 (risque < 15 % d'évolution vers le "seuil") impose une surveillance bihebdomadaire et évolue vers le type 1 dans près de la moitié des cas [10]. Le rythme d'observation bihebdomadaire est suffisant pour ne pas laisser passer le moment du traitement en cas d'évolution du stade "pré-seuil" de type 2 vers le type 1.

● **La photocoagulation au laser**

L'utilisation du laser pour détruire la rétine ischémique est aujourd'hui la règle; son utilisation précoce en stade "pré-seuil" type 1 permet d'obtenir une régression de la ROP dans 85 à 90 % des cas, avec une efficacité remarquable en cas de ROP en zone 1 [11].

Le laser peut facilement être réalisé au bloc opératoire soit en ophtalmoscopie indirecte, soit en utilisant un adaptateur fixé sur la lampe à fente du microscope opératoire et un verre de contact quadrasphérique pédiatrique. Le laser diode (810 nm) a été largement utilisé, mais c'est le plus souvent le Yag doublé (532 nm) qui est employé aujourd'hui en

France. Les impacts doivent être répartis à partir du bourrelet néovascularisé sur 360°, jusqu'à l'ora serrata, nettement marqués et serrés mais non confluent. Quelques rares complications du laser ont pu être décrites comme une cataracte ou exceptionnellement une phtyze après utilisation de laser diode [12, 13]. En tomographie en cohérence optique (OCT), un œdème maculaire, un rétinoplasie ou encore une membrane épimaculaire ont été décrits chez les enfants prématurés, mais ces anomalies ne sont pas corrélées à l'existence ou au traitement d'une ROP [14].

Après la réalisation du laser, on constate souvent une pigmentation très précoce des impacts (quelques jours); un contrôle du FO est habituellement réalisé au bout de 8 jours. Le stade "plus" peut mettre plusieurs semaines à régresser.

● **Les anti-VEGF**

Le VEGF a un rôle primordial dans la physiopathologie de la ROP. Les anti-VEGF, employés dans de nombreuses pathologies néovasculaires de l'adulte, ont depuis quelques années été utilisés également pour traiter les formes les plus agressives de ROP en particulier le bévécizumab (Avastin), avec une bonne efficacité. La seule étude contrôlée prospective randomisée a été menée par le BEAT-ROP *cooperative group* (*Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity*) [15] et porte sur l'utilisation du bévécizumab sans les stades 3+ de ROP. Les auteurs comparent l'efficacité d'une injection unique de bévécizumab (0,625 mg/0,025 mL) et du traitement laser conventionnel dans les stades 3 "plus" de ROP en zone 1 ou 2 postérieure. À la fin du suivi (54 SA), le taux de récurrences est significativement supérieur dans le groupe traité par laser avec 22 % *versus* 4 % dans le groupe traité par bévécizumab [15]. Cette différence est très significative pour les ROP en zone 1, mais ne l'est

pas pour les ROP en zone 2 postérieure. On note, par ailleurs, que la revascularisation rétinienne périphérique est définitivement absente en cas de traitement laser alors qu'elle se développe secondairement dans les cas favorables (absence de récurrence) de traitement par bévécizumab.

En outre, les récurrences observées après injection intravitréenne de bévécizumab sont survenues tardivement, en moyenne 10 semaines plus tard que dans le groupe laser, d'où la nécessité d'une surveillance prolongée après traitement par anti-VEGF. Des récurrences très tardives ont depuis été décrites dans d'autres publications, certaines observées plus de 8 mois après l'injection [16]. La fréquence réelle des récurrences tardives est encore inconnue, la durée du suivi nécessaire incertaine et la prise en charge de ces récurrences tardives, non codifiée.

Un autre inconvénient des anti-VEGF est celui de leur diffusion dans la circulation systémique et de leurs effets potentiels sur les organes en développement [17, 18]. A court terme, un taux de décès plus élevé est rapporté sans significativité statistique dans l'étude BEAT-ROP [15]. À long terme, seule une étude prospective randomisée d'effectif suffisant étudiant les effets généraux des anti-VEGF pourrait donner une réponse à la question d'un éventuel impact général (psychomoteur ou autre).

En pratique, les formes postérieures agressives peuvent bénéficier d'un traitement par anti-VEGF éventuellement complété par un traitement laser conventionnel en cas de reprise évolutive. Les formes peu agressives en zone 2 sont habituellement traitées au laser en première intention. Les anti-VEGF peuvent aider à passer un cap, si le laser n'est pas possible aussi rapidement que nécessaire, en attendant de pouvoir le réaliser. L'injection n'est en règle générale pas répétée.

POINTS FORTS

- ➔ Le dépistage de la ROP est primordial pour traiter les formes précoces de la maladie. Il doit commencer à 31 semaines d'aménorrhée (SA) ou 4 semaines de vie chez les enfants nés après 27 SA.
- ➔ La photocoagulation au laser est efficace lorsqu'elle est réalisée au stade "pré-seuil" pour éviter l'évolution vers le décollement de rétine tractionnel.
- ➔ Les anti-VEGF donnent des résultats intéressants et supérieurs au laser avec une seule injection dans les formes très agressives de la maladie. Leur parfaite tolérance et leur innocuité sur le plan général ne sont pas établies avec certitude. Des récurrences tardives sont possibles et justifient une surveillance prolongée et souvent le recours à un traitement complémentaire au laser.

3. Traitement des stades tardifs (stades 4 et 5)

● Les anti-VEGF

Dans les stades plus évolués de ROP, c'est-à-dire les stades 4 et 5, où la rétine est décollée, les anti-VEGF semblent avoir globalement un effet plus délétère que favorable car ils favorisent la rétraction vitréo-rétinienne qui accélère et majore le DR. Ces formes dont le pronostic anatomique et fonctionnel est extrêmement réservé ne sont accessibles qu'au traitement chirurgical. Lorsque une chirurgie est envisagée et que le risque hémorragique paraît important, l'utilisation des anti-VEGF peut être envisagée quelques jours avant le geste chirurgical.

● Le traitement chirurgical du DR

>>> Stade 4 a et b

La vitrectomie précoce vise à supprimer au maximum les tractions du vitré sur la rétine pour permettre sa réapplication secondaire. Le cristallin doit être préservé dans la mesure du possible. Les résultats lorsque la macula n'est pas décollée sont satisfaisants (stade 4a). La littérature fait état d'un taux de succès

pour les opérateurs entraînés de l'ordre de 80 % [19]. Sur le plan fonctionnel, l'acuité visuelle a pu être retrouvée: supérieure ou égale à 20/80 dans 70 % des cas lorsque le cristallin a été conservé [20].

>>> Stade 5

Le stade 5 (fibroplasie rétrolentale) est caractérisé par la présence d'un DR total associé à une fibrose antérieure au contact du cristallin. Celui-ci ne peut donc pas être conservé. L'enjeu de la chirurgie est de supprimer cette fibrose et la rétraction de la façon la plus complète possible. Le taux de succès anatomiques (macula réappliquée) varie entre 40 et 50 % selon les séries [21]. Sur le plan fonctionnel, en cas de succès anatomique, l'acuité récupérée est le plus souvent limitée au registre des basses visions, et n'est chiffrable que dans moins de 20 % des cas [22].

>>> Complications de la chirurgie du DR dans la ROP

Le glaucome secondaire est la complication la plus fréquente, en raison de l'aphaquie et surtout d'une fermeture progressive de l'angle favorisée par les manœuvres chirurgicales, et l'atonie de l'iris.

REVUES GÉNÉRALES

Ophthalmopédiatrie

La récurrence tardive du DR, soit par reprise du processus de rétraction, soit par apparition d'une déhiscence, est également possible et justifie une surveillance à vie.

Conclusion

La rétinopathie des prématurés est une pathologie inévitable dans les pays industrialisés où l'âge de réanimation des enfants prématurés est de plus en plus précoce. Elle bénéficie de traitements efficaces comme le laser ou les anti-VEGF, à condition d'être dépistée suffisamment tôt et attentivement surveillée. Malgré l'amélioration des techniques de chirurgie vitréo-rétinienne, le pronostic visuel bascule dans le registre de la basse vision lorsqu'apparaît un décollement de rétine.

Bibliographie

- HELLSTROM A, PERRUZZI C, JU M *et al.* Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci*, 2001;98:5804-5808.
- SAPIEHA P, JOYAL JS, RIVERA JC *et al.* Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. *J Clin Invest*, 2010;120:3022-3032.
- FIELDER A, QUINN G. Retinopathy of prematurity. In: Taylor D, Hoyt C, editors. *Pediatric ophthalmology and strabismus*, Third ed. Elsevier, 2005, p.506-530.
- LOFQVIST C, ANDERSSON E, SIGURDSSON J *et al.* Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 2006;124:1711-1718.
- The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*, 2005;123:991-999.
- REPKA MX, TUNG B, GOOD WV *et al.* Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP). *Arch Ophthalmol*, 2006;124:24-30.
- REYNOLDS JD, DOBSON V, QUINN GE *et al.* Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol*, 2002;120:1470-1476.
- MURAKAMI Y, SILVA RA, JAIN A *et al.* Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDROP): 24-month experience with telemedicine screening. *Acta Ophthalmol*, 2010;88:317-322.
- Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative G. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*, 2003;121:1684-1694.
- GOOD WV, HARDY RJ, DOBSON V *et al.* Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol*, 2010;128:663-671.
- RECSAN Z, SZAMOSI A, KARKO C *et al.* [Refraction and visual acuity after laser coagulation treatment for retinopathy of prematurity in stage 3+]. *Ophthalmologie*, 2004;101:45-49.
- CHRISTIANSEN SP, BRADFORD JD. Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 1995;119:175-180.
- LAMBERT SR, CAPONE A JR, CINGLE KA *et al.* Cataract and phthisis bulbi after laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 2000;129:585-591.
- MALDONADO RS, TOTH CA. Optical coherence tomography in retinopathy of prematurity: looking beyond the vessels. *Clin Perinatol*, 2013;40:271-296.
- MINTZ-HITTNER HA. Intravitreal pegaptanib as adjunctive treatment for stage 3+ ROP shown to be effective in a prospective, randomized, controlled multicenter clinical trial. *Eur J Ophthalmol*, 2012;22:685-686.
- HU J, BLAIR MP, SHAPIRO MJ *et al.* Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol*, 2012;130:1000-1006.
- DARLOW BA, ELLS AL, GILBERT CE *et al.* Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2013;98:F170-174.
- SATO T, WADA K, ARAHORI H *et al.* Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 2012;153:327-333-e321.
- LAKHANPAL RR, SUN RL, ALBINI TA *et al.* Anatomic success rate after 3-port lens-sparing vitrectomy in stage 4A or 4B retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 2005;112:1569-1573.
- PRENNER JL, CAPONE A, TRESE MT. Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 2004;111:2271-2273.
- LAKHANPAL RR, SUN RL, ALBINI TA *et al.* Anatomical success rate after primary three-port lens-sparing vitrectomy in stage 5 retinopathy of prematurity. *Retina*, 2006;26:724-728.
- KONO T, OSHIMA K, FUCHINO Y. Surgical results and visual outcomes of vitreous surgery for advanced stages of retinopathy of prematurity. *Jpn J Ophthalmol*, 2000;44:661-667.

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

Glaucome : dépistage par OCT

RÉSUMÉ : Les OCT en domaine spectral ont permis d'améliorer la résolution et la reproductibilité des mesures obtenues par rapport aux OCT *time domain*.

Pour le dépistage et le suivi des patients glaucomateux, cet examen permet d'obtenir une carte pachymétrique, d'évaluer approximativement le degré d'ouverture de l'angle iridocornéen, mais surtout de mesurer et de quantifier la quantité de fibres nerveuses rétiniennes (FNR) et le degré d'atteinte du complexe cellulaire ganglionnaire maculaire.

Ce dernier, atteint dès les stades préperimétriques de la maladie, ne pouvait pas être individualisé avec les OCT *time domain*. Il serait un moyen complémentaire d'évaluer le retentissement de la neuropathie optique glaucomateuse et pourrait, dans certains cas, être atteint sans que les FNR ne le soient encore. Sa place dans la décision thérapeutique ne fait pas encore l'objet d'un consensus.



→ E. BLUWOL

Institut du Glaucome
Hôpital Saint-Joseph, PARIS.
Cabinet d'Ophthalmologie, PARIS.

La tomographie par cohérence optique (OCT) est en plein essor dans la pratique ophtalmologique quotidienne, pour le suivi des pathologies tant rétiniennes que glaucomateuses. Les appareils de dernière génération, en *spectral domain* (SD), permettent d'obtenir des coupes quasi histologiques et de grande précision (résolution axiale de l'ordre de 5 μm), d'où une meilleure reproductibilité des acquisitions. Nous allons expliquer l'apport des OCT-SD par rapport aux OCT *time domain* (TD) et définir à l'aide de cas cliniques leur intérêt et indications pour le suivi des sujets glaucomateux.

Apport de la technologie *spectral domain*

Les OCT-SD n'étudient pas le temps de trajet des faisceaux lumineux mais la fréquence des rayons réfractés. Ce signal est analysé à l'aide du modèle mathéma-

tique de la transformée de Fourier, d'où leur appellation d'OCT Fourier *domain* également. Le modèle mathématique n'étant pas breveté, de nombreuses firmes commercialisent ce type d'OCT dernière génération. La taille de leur base de données est très disparate, d'où l'importance pour le praticien de bien connaître la base de données de l'appareil qu'il utilise.

Les OCT-SD ont une vitesse d'acquisition des coupes de l'ordre de 25 000 scan/s contre 2 000 scan/s en OCT-TD, avec une résolution axiale environ 3 fois supérieure (de l'ordre de 5-7 μm) [1]. Leur reproductibilité a été largement améliorée par rapport aux OCT-TD, d'un facteur 2 si on prend en compte l'épaisseur moyenne en fibres nerveuses rétiniennes (FNR) [2]. Les épaisseurs de FNR sont très similaires entre une acquisition en OCT-TD et OCT-SD mais pas strictement reproductibles, si bien qu'elles sont généralement légèrement supérieures en SD qu'en TD [3, 4].

REVUES GÉNÉRALES

Glaucome

Paramètres étudiés par l'OCT-SD chez les sujets glaucomateux

1. Mapping cornéen et étude de l'angle iridocornéen

L'OCT-SD propose, après positionnement d'une lentille permettant de défocaliser l'image, un module de *mapping* cornéen permettant d'obtenir la valeur moyenne d'épaisseur cornéenne dans le mm central et les 6 mm centraux selon 12 coupes radiaires. L'importance de corriger la valeur de pression intraoculaire à l'épaisseur cornéenne centrale est désormais bien établie, et ce programme peut être une alternative à l'utilisation d'un pachymètre ultrasonique, bien que cette dernière technique reste le *gold standard*.

De même, à l'aide de la lentille de segment antérieur, une analyse "grossière" de l'angle iridocornéen peut être faite (**fig. 1**). La résolution est très variable d'un patient à l'autre et, en aucun cas, cela ne peut se substituer à une gonioscopie dynamique ni à un UBM. En effet, la visualisation des procès ciliaires est impossible avec ce type d'OCT (faible pénétration tissulaire), l'estimation de l'ouverture de l'angle reste approximative et surtout statique (ne différencie pas apposition iridotrabéculaire de synéchies antérieures périphériques).

2. Mesure d'épaisseur en fibres nerveuses rétiniennes

Elle est réalisée à partir d'un scan circulaire de 3,45 mm centré autour de la

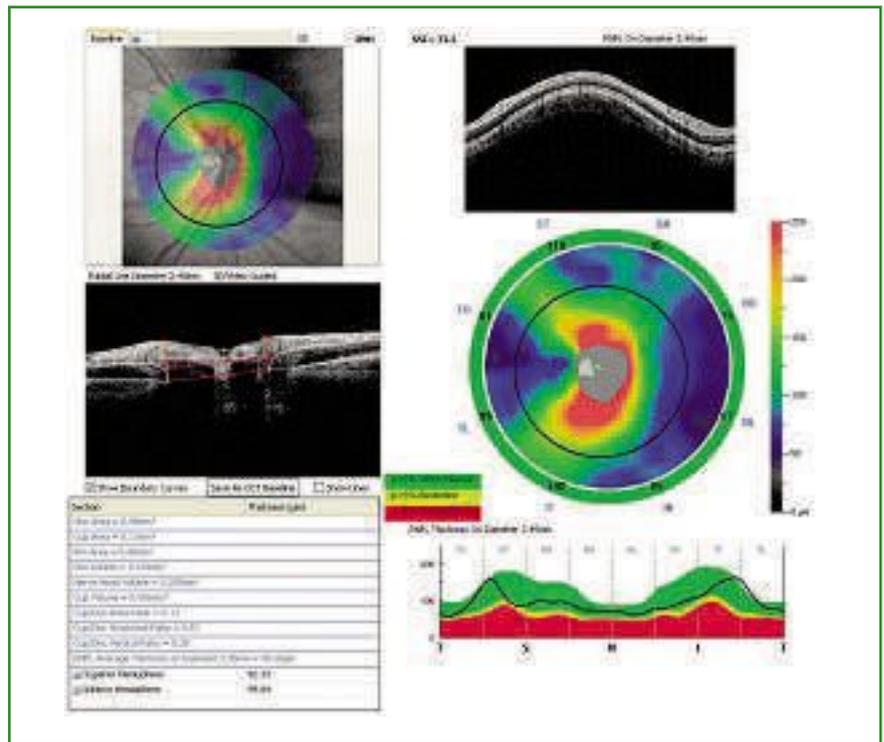


FIG. 2 : Analyse du nerf optique par OCT-SD.

tête du nerf optique. Ce centrage doit être vérifié à chaque acquisition par l'ophtalmologiste, car un décentrement entraîne une sous-estimation erronée de la quantité de FNR, et peut donc conduire à tort à conclure à une évolutivité péjorative de l'atteinte structurale.

L'OCT donne des valeurs moyennes d'épaisseur en fibres (μm) par secteur (nasal, inférieur, temporal, supérieur). La sensibilité diagnostique de l'OCT-SD comparé au GDx (VCC et ECC) montre une supériorité de l'OCT sur l'analyseur

de fibres pour le diagnostic de glaucome [5], ainsi que son intérêt pour détecter un amincissement des couches maculaires internes chez le glaucomateux. Les valeurs les plus pertinentes sont l'épaisseur moyenne globale des FNR et celle du secteur supérieur [6].

3. Analyse du disque optique

Disque (surface, volume), excavation (c/d horizontal et vertical) et anneau neurorétinien (surface et volume) sont analysés (**fig. 2**). Les contours du disque optique sont prédéfinis par la machine, mais peuvent être redessinés point par point. Cette vérification est déterminante pour une acquisition de bonne qualité. On visualise aisément l'excavation définie par la machine. Pour certains constructeurs, le diamètre vertical du nerf optique est mis en défaut. Or, une grande excavation au sein d'une grande papille sera moins alarmante qu'une excavation identique au sein

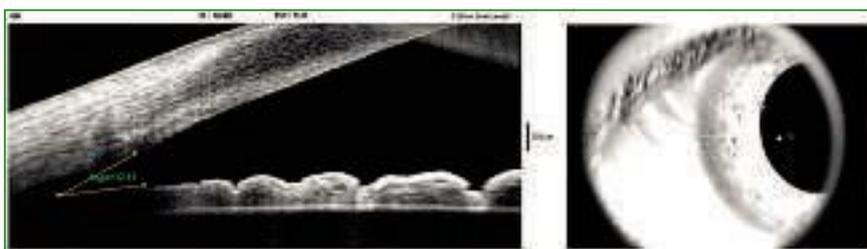


FIG. 1 : Évaluation du degré d'ouverture de l'angle iridocornéen par OCT-SD.

d'une papille de petite taille. Il est donc important de s'enquérir de cette mesure cliniquement, si besoin.

4. Analyse du complexe cellulaire ganglionnaire maculaire

Il s'agit de la révolution apportée par les OCT-SD. L'amincissement de l'épaisseur maculaire des sujets glaucomateux avait déjà été décrit depuis 1996 par Desatnik [7]. Puis, Greenfield et Guedes avaient mis en évidence un amincissement de l'épaisseur maculaire globale des sujets glaucomateux par rapport à des sujets sains en OCT-TD [8]. Ce n'est qu'avec la résolution obtenue en SD qu'on a pu discriminer, au sein de l'épaisseur maculaire globale, le complexe cellulaire ganglionnaire (GCC) qui représente la rétine interne, soit environ un tiers de l'épaisseur maculaire globale. C'est uniquement cette rétine interne qui s'amincit en cas de glaucome, même pour les stades préperimétriques [9].

L'intérêt de la technologie SD est donc de permettre le ciblage des couches maculaires internes (GCC) affectées par le glaucome, ce qui reste impossible en OCT-TD.

Le GCC est lui-même composé de trois sous-couches cellulaires [10] : la couche

des axones des cellules ganglionnaires (CG), nommée NFL (*nerve fiber layer*), celle des corps cellulaires des CG (GCL : *ganglion cell layer*) et la plexiforme interne qui correspond aux dendrites des CG (IPL : *inner plexiform layer*) (fig. 3).

La détermination de l'épaisseur du GCC aurait la même sensibilité diagnostique et la même reproductibilité que la mesure de l'épaisseur en FNR [11]. Mori *et al.* ont montré une excellente corrélation entre l'analyse du GCC l'indice MD du champ visuel [12]. Les paramètres GLV (*global loss volume*) et FLV (*focal loss volume*) sont des indices qui somment les zones (volumes) où la perte en GCC est statistiquement significative par rapport à la base de données normative. Ils seraient plus discriminants que l'épaisseur GCC moyenne pour différencier les sujets sains des sujets glaucomateux [13]. Le fait d'explorer le GCC permettrait de dépister 9 à 11 % de patients supplémentaires par rapport à l'analyse seule des FNR, selon le stade de glaucome [14].

Limites de l'OCT-SD

Malgré tous les progrès liés au SD, l'OCT reste un outil diagnostique dans la prise en charge des sujets glaucomateux.

>>> L'OCT ne remplace pas l'examen clinique du nerf optique (n'apprécie pas la présence d'hémorragies papillaires, la pâleur papillaire, l'inflexion des vaisseaux au bord d'une encoche de l'anneau neurorétinien) ni la gonioscopie qui reste primordiale dans la prise en charge des patients.

>>> L'OCT n'apprécie pas le retentissement fonctionnel que seul le champ visuel peut évaluer. Il est donc impératif de continuer à suivre et à faire faire des champs visuels aux patients, même aux stades précoces de la maladie.

>>> L'OCT a ses propres limites : très utile dans les cas de doute diagnostique entre hypertension oculaire simple et glaucome préperimétrique ou pour les suivis des glaucomes débutants, elle est toutefois d'un intérêt beaucoup plus limité pour les glaucomes avancés avec des pertes en FNR très prononcées. Il n'existe pas encore de consensus permettant de dire si les modifications du GCC précèdent ou non celles des FNR aux stades initiaux de la maladie glaucomateuse. Il est donc conseillé de réaliser ces deux explorations pour un même patient pour un suivi optimal.

Le logiciel de progression pour l'analyse du GCC ne permet pas encore de donner

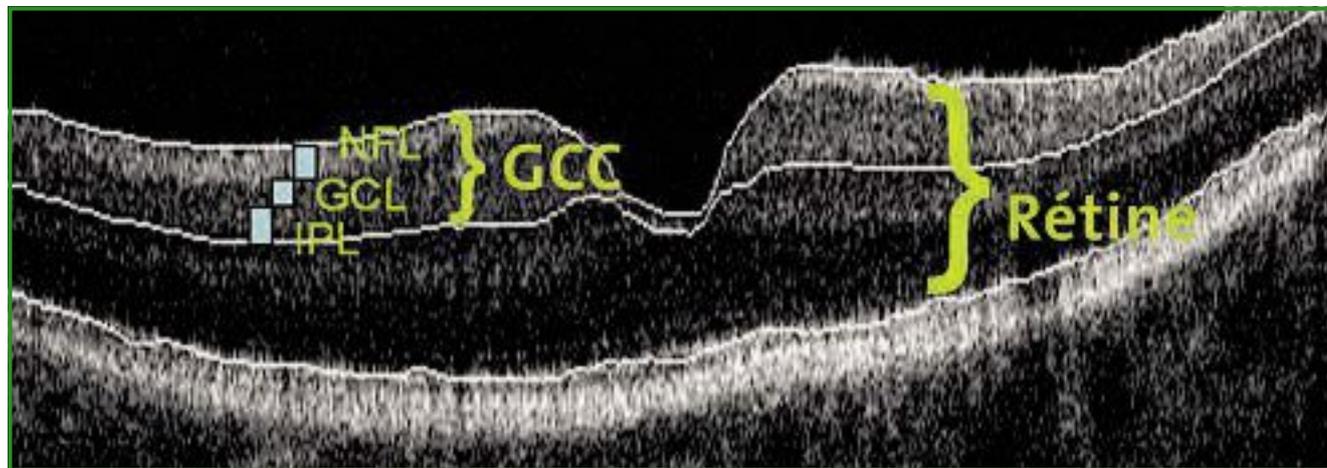


Fig. 3 : Complexe cellulaire ganglionnaire maculaire (GCC). NFL : *nerve fiber layer* ; GCL : *ganglion cell layer* ; IPL : *inner plexiform layer*.

REVUES GÉNÉRALES

Glaucome

de seuil de significativité pour les variations constatées d'un examen à l'autre.

Cas cliniques

1. Cas n° 1

Jeune homme de 29 ans consulte pour dépistage car présente des antécédents familiaux de glaucome chez ses grand-père, oncle et cousin germain. L'acuité visuelle est de 10/10 P2 avec -0.25/plan. Sa tension oculaire (PIO) à l'aplanation est de 21 mmHg OD et 20 mmHg OG pour une pachymétrie

de 560 et 556 µm respectivement. L'examen gonioscopique retrouve un angle bien ouvert aux deux yeux. Les photographies du nerf optique sont représentées par la **figure 4**. Devant la PIO limite et les lourds antécédents familiaux, on décide de réaliser un OCT-SD (**fig. 5**).

Celui-ci étant normal, tant pour le GCC que pour les FNR, on demande au patient de réaliser un champ visuel automatisé de référence et d'avoir un suivi clinique régulier annuel. On répètera les examens (champ visuel et OCT) au même rythme.

2. Cas n° 2

Patient de 32 ans, opéré de Lasik bilatéral en 2010 (myopie initiale -3.0D ODG). Acuité visuelle 10/10 ODG sans correction, PIO à 15 mmHg OD et 16 mmHg OG pour une pachymétrie de 483 et 490 µm, respectivement. La découverte d'une excavation bilatérale marquée (**fig. 6**) conduit à la réalisation d'un OCT (**fig. 7**).

Celui-ci permet d'être rassurant. Il s'agit d'une grande excavation au sein de grands nerfs optiques (*big cup*). Une surveillance est toutefois nécessaire.

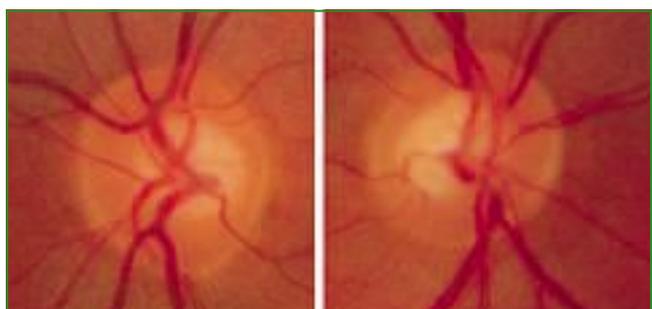


FIG. 4: Aspect clinique du nerf optique. Le diamètre vertical du nerf optique est de 1,8 mm ODG.

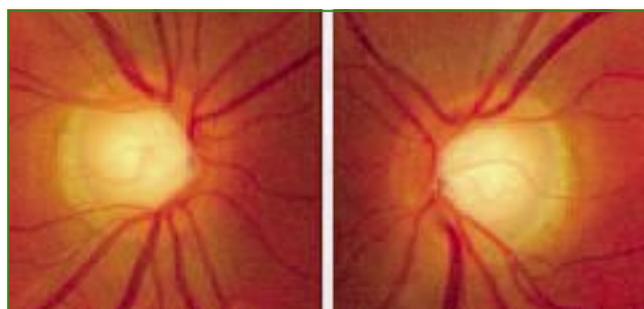


FIG. 6: Aspect clinique du nerf optique. Diamètre vertical du nerf optique 2,0 mm.

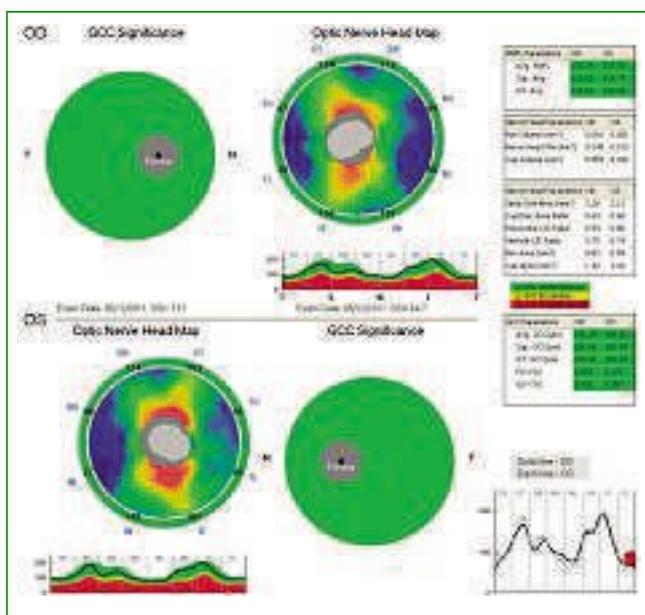


FIG. 5: OCT-SD.

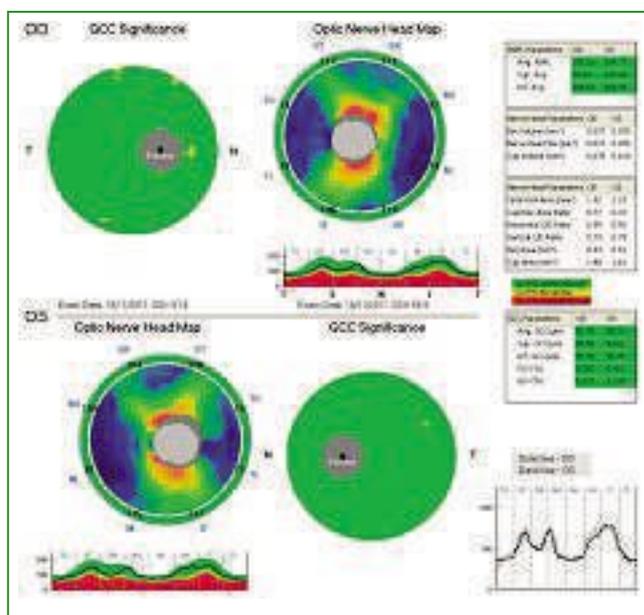


FIG. 7: OCT FNR et GCC.

On réalise des rétinothographies et un examen de la fratrie (caractère souvent familial).

Conclusion

Les OCT-SD ont permis d'améliorer considérablement la reproductibilité des mesures d'épaisseur en FNR et d'évaluer un nouveau paramètre atteint même aux stades préperimétriques de la maladie, GCC. Toutefois, l'évaluation clinique du nerf optique, la gonioscopie et le champ visuel restent primordiaux dans la prise en charge des patients glaucomateux et ne peuvent pas être remplacés par des analyseurs de fibres ou du nerf optique.

Des progrès sont attendus concernant les logiciels de progression, et des études à grande échelle nous permettront de définir la place exacte de l'analyse du GCC par rapport aux FNR aux stades initiaux de glaucome.

Bibliographie

1. HUANG D, SWANSON EA, LIN CP *et al.* Optical coherence tomography. *Science*, 1991;254:1178-1181.
2. KIM JS, ISIKAWA H, SUNG KR *et al.* Retinal nerve fiber layer thickness measurement reproducibility improved with spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*, 2009;93:1057-1063.
3. SEHI M, GREWAL DS, SHEETS CW *et al.* Diagnostic ability of Fourier-domain vs time-domain optical coherence tomography for glaucoma detection. *Am J Ophthalmol*, 2009;148:597-605.
4. MORENO-MONTAÑES J, OLMO N, ALVAREZ A *et al.* Cirrus high-definition optical coherence tomography compared with Stratus

POINTS FORTS

- ➔ L'amélioration de la vitesse d'acquisition des coupes et de la résolution axiale confère une meilleure reproductibilité aux OCT-SD par rapport aux OCT-TD.
- ➔ L'analyse du GCC permet de cibler l'atteinte des couches rétinienne internes, seules à être atteintes en cas de glaucome, même débutant. Cette analyse aurait la même sensibilité diagnostique que la mesure d'épaisseur en FNR.
- ➔ Il n'existe pas de consensus permettant de définir si l'atteinte du GCC précède ou non celle des FNR.

- optical coherence tomography in glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009;51:335-343.
5. GARAS A, SIMÓ M, HOLLÓ G. Nerve fiber layer and macular thinning measured with different imaging methods during the course of acute optic neuritis. *Eur J Ophthalmol*, 2011;21:473-483.
 6. Leite MT, Rao HL, Zangwill LM *et al.* Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology*, 2011;118:1334-1339.
 7. WYGNANSKI T, DESATNIK H, QUIGLEY HA, *et al.* Comparison of ganglion cell loss and cone loss in experimental glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 1995;120:184-189.
 8. GUEDES V, SCHUMAN JS, HERTZMARK E *et al.* Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology*, 2003;110:177-189.
 - BAGGA H, GREENFIELD DS, KNIGHTON RW. Macular symmetry testing for glaucoma detection. *J Glaucoma*, 2005;14:358-363.
 9. KOTERA Y, HANGAI M, HIROSE F *et al.* Three-dimensional imaging of macular inner structures in glaucoma by using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011; 52:1412-1421.

10. GLOVINSKY Y, QUIGLEY HA, PEASE ME. Foveal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993;34:395-400.
11. NAKATANI Y, HIGASHIDE T, OHKUBO S *et al.* Evaluation of macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness for detection of early glaucoma using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*, 2011;20:252-259.
12. SAKAMOTO *et al.* Three-dimensional imaging of the macular retinal nerve fiber layer in glaucoma with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:5062-5070.
13. KIM NR, LEE ES, SEONG GJ *et al.* Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:4646-4651.
14. TAN O, CHOPRA V, LU AT *et al.* Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 2009;116:2305-2314.

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

www.realites-ophtalmologiques.com

Le nouveau site de Réalités Ophtalmologiques

+ riche+ interactif+ proche de vous



Le régime alimentaire des diabétiques : du plaisir à la transgression

RÉSUMÉ : Des neuro-hormones sont sécrétées en anticipation du repas pour “donner envie de manger” et d’autres comme signal de satiété. Cette régulation est perturbée chez les diabétiques. D’autre part, une dysgueusie est fréquente chez les diabétiques, perturbant aussi leurs prises alimentaires.

Un sujet non diabétique va avoir une autorégulation de son apport énergétique. Ce ne sera pas le cas chez un diabétique. Comprendre cette impossibilité physiologique des diabétiques à l’autorégulation doit nous permettre de dialoguer avec eux en connaissance de cause, et de leur proposer progressivement des améliorations qualitatives que nous pourrions argumenter.

Les principes des conseils nutritionnels à donner progressivement aux diabétiques sont : limiter les “à-coups” glycémiques, lutter contre le stress oxydant, assurer un apport en oméga-3 et minéraux, limiter le sel, limiter les grillades, lutter contre la sarcopénie, lutter contre le surpoids



→ I. AKNIN
Cabinet d’Ophtalmologie,
LE GOLFE JUAN.

Gérer les diabétiques est un défi pour tous ceux d’entre nous qui y sont confrontés. L’idéal serait qu’ils se gèrent eux-mêmes ; cependant, pour des raisons psychologiques et physiologiques, cela leur est très difficile. La neurophysiologie donne un éclairage original sur ce qui se passe dans la tête des diabétiques. C’est ce que nous allons aborder ici.

Il faut comprendre que les diabétiques sont face à un contrôle permanent de leur vie, tant de l’activité physique que sur le plan alimentaire, avec tous les sous-tendus psychologiques qui y sont impliqués. Une transgression est souvent sanctionnée par une conséquence physiologique qui peut être sévère : hyper ou hypoglycémie.

Mais quels mécanismes gèrent les arbitrages alimentaires ?

La neurophysiologie du plaisir alimentaire

Manger relève de deux motivations :
– l’une, “physiologique” : assurer les besoins énergétiques et en nutriments de l’organisme ;
– l’autre, “psychologique” : retrouver des expériences agréables ou non, entretenir un lien social (manger ensemble) et, pour certains, assurer un contrôle de soi. Ce dernier aspect est très important pour les diabétiques

La régulation du comportement alimentaire met en jeu, dès l’anticipation du repas, des hormones qui y préparent l’organisme. Ces hormones “anticipatoires” sont sécrétées lorsqu’un repas est programmé ; elles entraînent une augmentation de la perception du goût et préparent à la sécrétion des hormones de satiété (**encadré 1**). Ces signaux ont

Les hormones et le repas

- **Les hormones anticipatoires** : la ghréline et la cholécystokinine sont sécrétées en anticipation du repas, pour en préparer l'impact physiologique. La ghréline est sécrétée 30 min avant le repas et permet une meilleure perception des goûts. Le *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) est aussi sécrété avant le repas, et il augmente la perception du goût des aliments. Il va stimuler la sécrétion d'insuline. La cholécystokinine est une hormone anorexigène (qui arrête la sensation de faim) sécrétée par la paroi du duodénum.
- **Les hormones de satiété et d'adiposité** (insuline, leptine) régulent ensuite la quantité de nourriture ingérée. La chute de la ghréline aide aussi à arrêter de manger.

ENCADRÉ 1.

Les circuits méso-cortico-limbiques

Ces noyaux ont des médiateurs opioïdiques, à endocannabinoïdes (semblables à l'opium, au cannabis) et à orexine, qui amplifient le plaisir sensoriel. Les signaux périphériques comme la ghréline et la leptine sont impliqués dans ces circuits de l'hédonisme alimentaire pour pousser à la consommation (ghréline), ou pour la limiter (leptine).

ENCADRÉ 2.

Les particularités des diabétiques

Le noyau ventromédian hypothalamique, qui contient des hormones sensibles aux concentrations de glucose (avec comme but de détecter et de riposter à un déficit sévère en glucose), est dérégulé chez les diabétiques. Dans les diabètes de type 2, avec obésité, il y aurait des sécrétions élevées de dopamine lors de la consommation anticipatoire de nourriture récompensante. Une perturbation de la sécrétion de sérotonine va augmenter leur sensibilité au stress, avec recherche d'aliments sucrés pour compenser. Enfin, l'implication de circuits opioïdes rend toute régulation pharmacologique complexe.

ENCADRÉ 3.

une action périphérique et centrale, en particulier au niveau de l'hypothalamus et du tronc cérébral. La nicotine perturbe cette régulation.

Le plaisir ressenti lors de l'ingestion des aliments aide à sa régularité. Il est sous-tendu par des circuits dopaminergiques qui interviennent dans le choix des aliments, poussant l'organisme à se diriger vers des sources de nourriture essentielles au maintien de l'équilibre (**encadré 2**). C'est dans ces circuits que sont programmés la prédiction de la récompense, l'apprentissage de l'aspect hédonique de la nourriture. Ils amplifient le plaisir sensoriel. C'est pourquoi une nourriture plaisante (ou une bonne compagnie) va outrepasser les signaux de satiété, poussant à consommer au-delà de nos besoins.

Dans le cas des diabétiques, on note des déficits de régulation des signaux endocrines et des altérations des circuits dopaminergiques et sérotoninergiques (**encadré 3**). Cela contribue à rendre leur alimentation "instinctive" très difficile. Ils sont de plus soumis à des impulsions dues à des demandes aiguës d'énergie. La production de dopamine est diminuée par rapport à des personnes minces. Les obèses sont alors poussés à consommer plus pour stimuler un système dopaminergique déficient.

Dysgueusie et diabète

L'appréciation d'un aliment résulte de l'association inconsciente entre une image sensorielle (goût, couleur, texture...) et de l'état hédonique du

mangeur. La valeur affective d'un aliment dépend d'un apprentissage et non des seules caractéristiques sensorielles de cet aliment. Mais, en dehors de tout conditionnement, le système gustatif humain est construit de telle sorte que le sucré a une valeur positive dès la naissance (négative pour l'amer). Le sucre a en soi une valeur positive, "calmante". Il entraîne une augmentation de la sécrétion de sérotonine, neuro-hormone de la sérénité.

Pour ce qui concerne le saccharose, les seuils de détection varient dans un facteur 10 : la plus petite concentration détectée varie du simple au décuple selon les individus. Un autre exemple est celui du glutamate de sodium qui est indétectable par 3,5 % de la population française, génétiquement incapables de reconnaître ce goût.

De même, dans le domaine de l'olfaction, il y a des variations de 1 000 à 1 000 pour la détection d'une odeur. Une personne sur 10 est anosmique à la truffe, et est donc incapable d'en comprendre le prix. Donc, si nous voyons et entendons à peu près la même chose, nous sommes très inégaux face aux odeurs et au goût.

Pour les diabétiques, il est à retenir que de nombreux hypoglycémiantes (biguanides, tolbutamide, glipizide, insuline...) sont à l'origine de dysgueusie. Un déficit en zinc peut aussi entraîner des troubles de perception du goût. Le déficit en zinc et en vitamine B12 explique la fréquence des dysgueusies chez les végétariens.

Le diabète a été très étudié sur le plan de la gustation, et a suscité un grand nombre de controverses en ce qui concerne l'élévation ou non des seuils de reconnaissance chez les patients diabétiques.

À concentration égale de glucose, les diabétiques ressentent la solution

REVUES GÉNÉRALES

Diabète

comme moins sucrée que les sujets sains (**encadré 4**). Et le plaisir ressenti par les diabétiques croît avec la concentration en glucose alors qu'il décroît pour les non diabétiques. Par ailleurs, les patients diabétiques développent facilement des maladies parodontales, des infections fongiques souvent associées à une diminution du flux salivaire. Cette dernière est causée par le gradient osmotique, limitant la sécrétion des glandes salivaires, induit par une glycémie élevée.

Les hormones et la sensation sucrée

La leptine et l'insuline diminuent la perception gustative de la saveur sucrée, tandis que la GLP-1 et la ghréline semblent favoriser la consommation d'aliments sucrés.

ENCADRÉ 4.

Des signaux métaboliques perturbés, une dysgueusie fréquente, les diabétiques ont toutes les raisons de ne pas "ressentir" leurs besoins métaboliques.

La prise en charge nutritionnelle des diabétiques

Compte tenu de ces particularités physiopathologiques, il faut se fixer des objectifs simples et, si possible, proposer aux diabétiques un objectif à la fois, avec des systèmes de récompense.

Les principes :

- limiter les "à-coups" glycémiques,
- lutter contre le stress oxydant,
- assurer un apport en oméga-3 et minéraux,
- limiter le sel,
- limiter les grillades,
- lutter contre la sarcopénie,
- lutter contre le surpoids.

1. Limiter les "à-coups" glycémiques

>>> Choisir les glucides. C'est la première action diététique à proposer

aux diabétiques pour limiter l'action "addictive" des glucides (même si on ne peut pas parler d'addiction pour une substance naturelle, mais plutôt de dérégulation).

>>> Favoriser des glucides à index glycémique bas et limiter les glucides à index glycémique rapide pour limiter les pics glycémiques. Il faut savoir que l'index glycémique dépend de la température de l'aliment (index plus bas pour des aliments froids), de l'acidité (plus bas si acide) et de l'association avec des protéines et/ou des lipides qui, en ralentissant la vidange gastrique, diminuent l'index glycémique : en pratique, des céréales complètes associées à des protéines, des corps gras, un condiment acide.

>>> Un apport élevé en fibres, et en particulier en fibres solubles, diminue l'index glycémique. Une erreur fréquente est de remplacer le glucose par du fructose dont la réputation est meilleure. Or, le fructose seul a une action hyperlipidémiant. Le fructose ne devrait être consommé que dans des fruits dont les fibres limitent l'action délétère.

2. Lutter contre le stress oxydant

Les diabétiques sont plus sensibles au stress oxydant, car leur métabolisme est perturbé. Ils sont en grand besoin de vitamines C et E, de zinc (dont le déficit aggrave leur dysgueusie), de sélénium et de polyphénols. En pratique, on peut conseiller de consommer chaque jour trois parts de légumes et deux fruits (en préférant les fruits crus aux fruits cuits). Enfin, de l'huile végétale pour la vitamine E. C'est le deuxième objectif que l'on peut fixer aux diabétiques.

3. Assurer un apport en oméga-3

Le métabolisme lipidique du diabétique n'est pas "normal" : les triglycérides sont élevés. Les HDL sont basses et les

LDL sont petites et très athérogènes : une hyperglycémie chronique et un apport faible en lipides diminue la taille des LDL. Paradoxalement, un apport élevé en lipides chez les diabétiques augmente la taille des LDL.

On veillera à limiter l'apport en cholestérol et favoriser les oméga-3 qui ont un rôle protecteur des parois vasculaires, intéressant dans cette population exposée aux accidents cardiovasculaires.

Il faut aussi comprendre que si l'on mange plus gras, on mange moins sucré et *vice versa*. Il est conseillé d'assurer un apport de 30 % de l'apport énergétique en lipides, en privilégiant les oméga-3. C'est une étape de l'adaptation du régime des diabétiques qui est parfois difficile à expliquer, surtout que les diabétiques confondent souvent régime et privation. C'est aussi un moment où on peut profiter de cette réintroduction des "bons" lipides pour les faire adhérer à nos conseils nutritionnels.

4. Limiter le sel et assurer un apport en minéraux

Il est logique de limiter le NaCl pour diminuer le risque d'hypertension artérielle. Mais on devrait aussi assurer un apport en magnésium (l'hyperglycémie entraîne une magnésurie) et en calcium qui a un effet anti-HTA. En pratique, il y a du magnésium dans les légumineuses (légumes secs) et dans les céréales complètes, et du calcium dans des parts de fromage.

5. Limiter les grillades

Le grillé, les belles croûtes brunes et, *a fortiori*, le brûlé sont le résultat d'une glycation non enzymatique des protéines, appelée réaction de Maillard. Les dérivés de Maillard ont des propriétés pro-oxydantes et pro-inflammatoires. Leur effet délétère s'ajoute à celui des AGE (*advanced glycation end-products*) responsables de

POINTS FORTS

- ↳ La régulation du comportement alimentaire met en jeu, dès l'anticipation du repas, des hormones qui y préparent l'organisme.
- ↳ Dans le cas des diabétiques, on note des déficits de régulation des signaux endocrines et des altérations des circuits dopaminergiques et sérotoninergiques.
- ↳ Nous sommes très inégaux face aux odeurs et au goût.
- ↳ Pour les diabétiques, il est à retenir que de nombreux hypoglycémiantes (biguanides, tolbutamide, glipizide, insuline...) sont à l'origine de dysgueusie.
- ↳ Des signaux métaboliques perturbés, une dysgueusie fréquente, les diabétiques ont toutes les raisons de ne pas "ressentir" leurs besoins métaboliques.
- ↳ Compte tenu de ces particularités physiopathologiques, il faut se fixer des objectifs simples et, si possible, proposer aux diabétiques un objectif à la fois, avec des systèmes de récompense.
- ↳ Les principes :
 - limiter les "à-coups" glycémiques,
 - lutter contre le stress oxydant,
 - assurer un apport en oméga-3 et minéraux,
 - limiter le sel,
 - limiter les grillades,
 - lutter contre la sarcopénie,
 - lutter contre le surpoids.
- ↳ Comprendre les modes de régulation de leurs envies et appétits doit nous permettre de dialoguer avec eux et de les amener en douceur à une meilleure hygiène nutritionnelle.

nombreuses complications. Les AGE s'entassent dans la cellule sans qu'elles puissent s'en débarrasser. Petit à petit, ces protéines glyquées les encrassent, entraînant un dysfonctionnement de leur métabolisme et enfin leur mort.

On recommande donc la cuisson douce, par exemple dans des fours vapeur, et de limiter les grillades, les croûtes foncées.

6. Lutter contre la sarcopénie

Les diabétiques perdent leurs muscles encore plus rapidement que la population générale. Il est recommandé d'assurer un apport protéique suffisant, mais de limiter la viande rouge car les diabétiques développent une hépatopathie avec hyperferritinémie.

De plus, les protéines peuvent surcharger une fonction rénale déjà mise à mal par le diabète. On conseille un apport de 0,8 g/kg/j de protéines, en favorisant les protéines végétales.

7. Lutter contre le surpoids

Lutter contre le surpoids est indispensable chez les diabétiques de type 2. La graisse abdominale s'accompagne d'une augmentation des triglycérides hépatiques et d'une insulino-résistance. Une surcharge pondérale augmente l'angiotensine circulante, avec risque d'HTA (action "angiotensinogène" du tissu adipeux).

On doit conseiller un amaigrissement doux mais continu, avec une remise en

marche (au sens propre) des diabétiques: leur conseiller de marcher au minimum une demi-heure par jour, en augmentant doucement le périmètre de marche.

En pratique : un régime santé, méditerranéen adapté au diabétique

Ne pas parler de régime, qui évoque les privations, mais d'hygiène nutritionnelle qui représentera un objectif de santé.

- Pas trop de viande:
 - viande 4 fois/semaine dont 1 de viande rouge,
 - charcuterie 2 fois/semaine maximum.
- Œufs 2 à 3 fois/semaine.
- Poisson 2 à 3 fois/semaine (dont 1 de poisson gras).
- Laitages 3 portions/j dont 1 de fromage.
- Légumes secs minimum 2 fois/semaine:
 - protéines végétales,
 - sels minéraux.
- Légumes crus et cuits 3 portions/j.
- Fruits 2 portions/j.
- Avec deux "Joker" par semaine pour donner la soupape de sécurité qui permet d'adhérer le reste du temps à cette hygiène nutritionnelle, et de belles promenades qui auront aussi un rôle de récompense sensorielle.

Conclusion

Les diabétiques sont difficiles à conseiller. Mais comprendre les modes de régulation de leurs envies et appétits doit nous permettre de dialoguer avec eux et de les amener en douceur à une meilleure hygiène nutritionnelle. Comprendre les neuro-hormones en cause et leur dérégulation devrait nous permettre d'aider les diabétiques et de leur pardonner beaucoup.

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

GLOBAL OPHTHALMOLOGY AWARDS PROGRAM**

Une partie intégrante de l'engagement de Bayer HealthCare en ophtalmologie



Deux catégories de prix :

- Research Awards***
- Fellowship Project Awards****

Le programme GOAP a été créé pour encourager les cliniciens et les chercheurs en Ophtalmologie au développement et à la réalisation de leurs projets via l'octroi de subventions.

Pour l'édition 2015, les thèmes de recherche retenus seront relatifs aux affections rétinienne et également à l'OMD.

Pour plus d'informations, rendez vous sur :
www.bayer-ophthalmology-awards.com

* OMD : Œdème maculaire du diabétique ** Programme de bourses de recherche en ophtalmologie ;

*** Projet de suivi de recherche ; **** Prix de recherche

Conformément à la loi N° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, Bayer HealthCare rendra publics les sommes versées, dans le respect des dispositions de l'article L 1453-1 du code de la santé publique et du décret visé aux articles L 1453-1, II et III du code de la santé publique. Nous vous informons que nous avons soumis pour avis la présente manifestation au Conseil compétent de l'Ordre des médecins.



Global Ophthalmology Awards Program
from Bayer