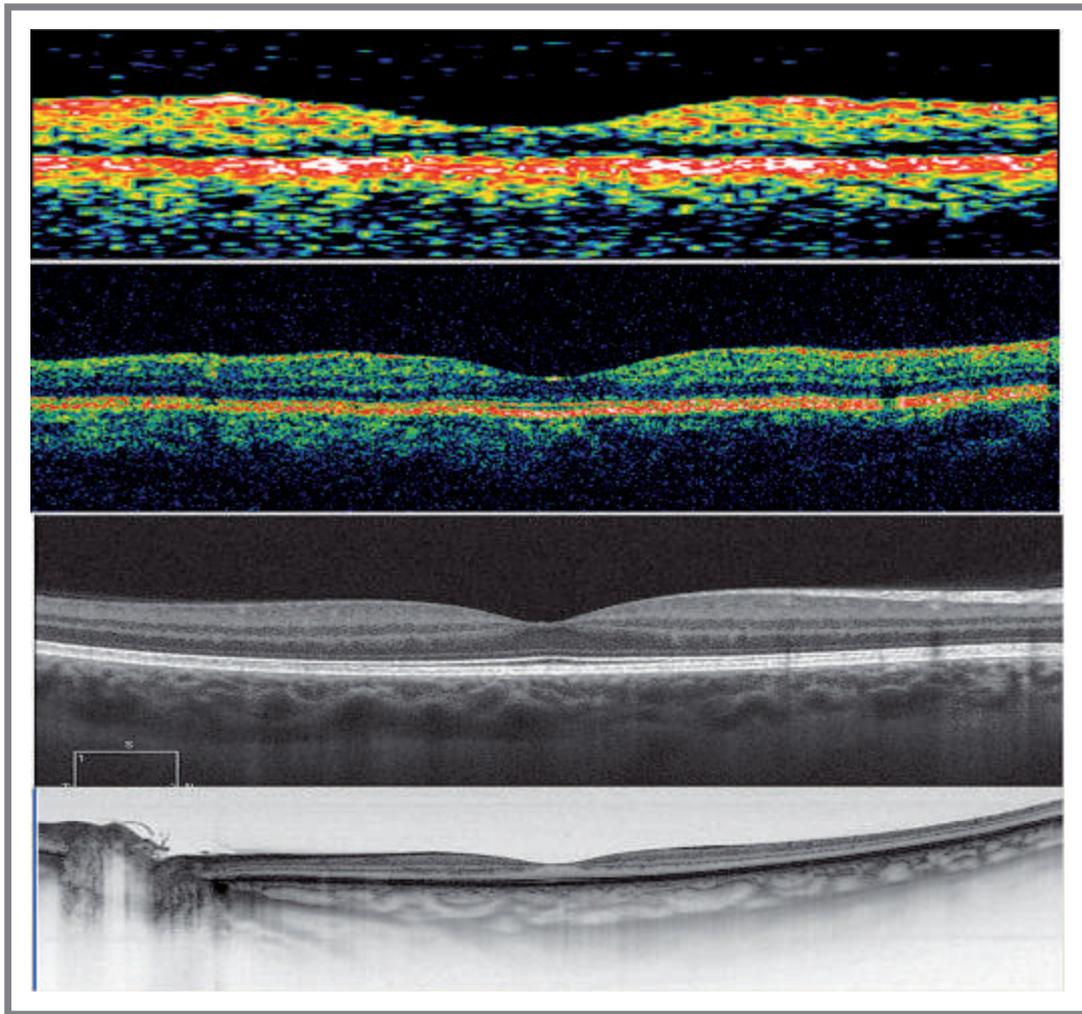


Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine

n° 12



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

NOUVELLE PRESENTATION

Lucentis® 10mg/ml solution injectable en seringue préremplie



Lucentis® est indiqué chez les adultes dans :

- Le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF) ⁽¹⁾
- Le traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ^(1,2)
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) ⁽¹⁾
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) ^{(1)*}

***Indication prise en charge chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée ^(b)**

OMD : place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique ^(c) :

En l'absence de données à long terme sur l'utilisation du ranibizumab en monothérapie et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, le traitement par photocoagulation au laser reste le traitement de référence. Le ranibizumab est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula. Le traitement par ranibizumab doit être instauré lorsque l'acuité visuelle devient inférieure ou égale à 5/10, tel que cela est pratiqué pour la photocoagulation au laser, et uniquement si la prise en charge du diabète a été optimisée. En l'absence de données spécifiques, Lucentis® n'est pas recommandé dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focales et diffuses. La place du ranibizumab reste à préciser en cas d'œdème maculaire diabétique à composantes focale et diffuse.

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).

Lucentis 10 mg/ml Solution injectable Solution injectable en seringue préremplie (ranibizumab). DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques : Lucentis est indiqué chez les adultes dans : • Le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). • Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD). • Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). • Le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF). **Posologie et mode d'administration*** : Doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes. La dose recommandée : 0,5 mg (0,05 ml) administrée en une injection intravitréenne unique. L'intervalle entre 2 doses injectées dans le même œil doit être d'au moins 4 semaines. Le traitement sera initié avec 1 injection/mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. A l'initiation, chez les patients atteints de DMLA, d'OMD et d'OBVR ou d'OVCR, au moins 3 injections mensuelles consécutives peuvent être nécessaires. Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques. Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, Lucentis devra être arrêté. Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluorescéine. Si les patients sont traités selon un protocole « treat-and-extend », une fois l'acuité visuelle maximale atteinte et/ou qu'il n'y a plus de signe d'activité de la maladie, les intervalles de traitement peuvent être étendus progressivement jusqu'à réapparition de signes d'activité de la maladie et/ou de baisse visuelle. L'intervalle de traitement ne doit pas être prolongé de plus de 2 semaines à la fois dans les cas de DMLA mais pourra être prolongé d'1 mois à la fois dans les cas d'OMD. Dans les cas d'OBVR ou d'OVCR, les intervalles de traitement peuvent également être allongés graduellement, cependant les données sont insuffisantes pour conclure sur la durée de ces intervalles. Si des signes d'activité de la maladie réapparaissent, l'intervalle de traitement doit être réduit en conséquence. Dans le traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à une MF, chez de nombreux patients 1 ou 2 injections s'avèrent suffisantes au cours de la 1^{ère} année, alors que chez d'autres patients, un traitement plus fréquent peut être nécessaire. **Lucentis et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR** : cf. RCP complet. **Lucentis et thérapie photodynamique par Visudyne dans la NVC secondaire à une MF**. Il n'existe pas de données concernant l'administration concomitante de Lucentis et de Visudyne. **Populations particulières :** **Insuffisance hépatique** : aucune précaution particulière. **Insuffisance rénale** : aucune adaptation de dose. **Patients âgés** : aucune adaptation de dose, expérience limitée en cas d'OMD chez les patients > 75 ans. **Population pédiatrique** : pas de données disponibles. **Mode d'administration** : cf. RCP complet. **Contre-indications** : • Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. • Patients présentant une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée. • Patients présentant une inflammation intraoculaire active sévère. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*** : Réactions liées aux injections intravitréennes ; Élévations de la pression intraoculaire ; Traitement bilatéral ; Immunogénicité ; Utilisation simultanée avec d'autres médicaments anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) ; Interruption du traitement par Lucentis ; Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien ; Décollement rhabdogène de la rétine ou tous maculaires ; Populations chez lesquelles les données sont limitées : Effets systémiques suite à une utilisation intravitréenne ; Antécédents d'OVCR, forme ischémique d'OBVR ou d'OVCR : cf. RCP complet. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*** ; **Fécondité, grossesse et allaitement*** ; **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*** : cf. RCP complet. **Effets indésirables*** : **Résumé du profil de tolérance** : La majorité des effets indésirables sont liés à la procédure d'injection intravitréenne. Effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés : douleurs oculaires, hyperhémies oculaires, augmentations de la pression intraoculaire, hyalites, décollements du vitré, hémorragies rétinienne, troubles visuels, corps flottants vitreux, hémorragies conjonctivales, irritations oculaires, sensations de corps étranger dans l'œil, sécrétions lacrymales accrues, blépharites, sécheresses oculaires et des prurits oculaires. Effets indésirables non oculaires les plus fréquents : céphalées, rhino-pharyngites et arthralgies. Effets indésirables moins fréquents mais plus graves comprennent : endophtalmies, cécités, décollements de la rétine, déchirures rétinienne et cataractes traumatiques iatrogènes. Les patients doivent être informés des symptômes de ces effets indésirables potentiels et doivent être alertés sur le fait qu'ils doivent informer leur médecin s'ils développent des signes tels que des douleurs oculaires ou une gêne accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision trouble ou diminuée, une augmentation du nombre de petites taches dans leur champ visuel ou une augmentation de la sensibilité à la lumière. **Effets indésirables observés dans les études cliniques** : cf. RCP complet. **Effets indésirables liés à la classe** : cf. RCP complet. **La déclaration des effets indésirables (EI) suspectés** après autorisation du médicament permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout EI suspecté via le système national de déclaration ANSM et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (www.anism.sante.fr). **Surdosage*** : cf. RCP complet. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES*** : **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, médicament contre la néovascularisation, code ATC : S01LA04. **Liste 1** - Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. **Lucentis 10 mg/ml solution injectable** : EU/1/06/374/001 (2007, révisée septembre 2014) ; CIP : 34009 378 101.5 9 - boîte de 1. Prix : 819,35 €. **Lucentis 10 mg/ml solution injectable en seringue préremplie** : EU/1/06/374/003 (2007, révisée septembre 2014) ; CIP : 34009 276 711.9 7 - boîte de 1. Prix : 819,35 €. Remboursement Séc. soc. 100 % selon la procédure des médicaments d'exception.

Prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique :

- Traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec une néovascularisation choroïdienne **rétrofovéolaire**.
- Traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.
- Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).
- Traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF).

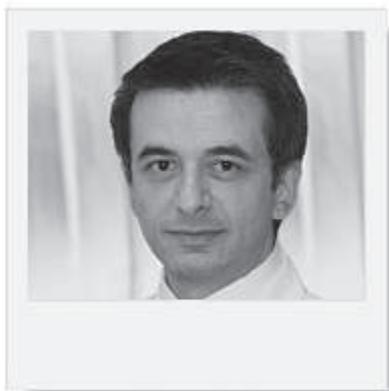
Aggré collect. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Novartis Europharm Limited Royaume-Uni - Représentant local : **Novartis Pharma S.A.S** - 2 et 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison - Tél : 01.55.47.60.00 - Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00 - icm.phfr@novartis.com - **FM1078-21**

***Pour une information complète, consulter le texte intégral du résumé des caractéristiques du produit, soit sur le site internet <http://www.ema.europa.eu> si disponible, soit sur demande auprès du laboratoire.**

Éditorial

Chers Lecteurs,

La vision est, parmi les sens, celle qui est prédominante dans l'espèce humaine. Elle a atteint une sophistication à la hauteur de notre intelligence : elle détecte avec le champ visuel puis analyse avec la vision centrale pourvue d'une grande résolution les contrastes de luminosité et leurs contours spatiaux. Elle a aussi la capacité de l'analyse spectrale de la lumière (perçue comme vision des couleurs) permettant, à niveau de luminosité égal, de distinguer les contours d'objets différents : utile par exemple pour distinguer un animal dans un environnement différent mais de même luminosité. La disposition des yeux, en quasi parallèle, ajoute la capacité de discrimination d'une troisième dimension et donc l'évaluation des distances. Cela ne sont que des exemples de sophistication de ce sens qui, naturellement, est devenu celui que l'Homme a favorisé pour recueillir les informations mais aussi les communiquer et transmettre (par exemple via l'écriture – lecture). Étant ophtalmologiste, nous sommes certes le gardien de ce sens précieux pour nos congénères mais, de manière plus intéressante, nous n'échappons pas nous-mêmes aux lois de l'espèce, notre principale méthode pour explorer leur organe visuel est de produire des informations visuelles de ce dernier : l'imagerie.



→ **R. TADAYONI**
Rédacteur en chef
Hôpital Lariboisière, AP-HP,
Université Paris 7
Sorbonne Paris Cité,
PARIS.

Ce numéro de la *Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine* (RFSR) continue de reprendre une sélection des thèmes de la dernière réunion annuelle du *Club Francophone des Spécialistes de la Rétine* (CFSR) durant la SFO 2014. L'imagerie y a encore une part car les progrès dans ce domaine sont rapides grâce aux évolutions des technologies (progrès mais aussi accessibilité financière accrue). Une grande part est aussi donnée à l'interprétation de ce que l'on y voit. Car la vision ne se résume pas à la réception d'information mais aussi à l'apprentissage de leur interprétation : on ne voit que ce que l'on sait voir.

Ainsi, après une excellente synthèse d'un connaisseur passionné d'imagerie rétinienne – **Maté Streho** – sur les nouveautés de l'imagerie de cette année, nous vous proposons une évaluation toute particulière de l'imagerie grand champ, grâce à l'esprit d'analyse pragmatique de **Jean-François Girmens**. **Valérie Krivosic**, parmi ces différents talents allant de la chirurgie à la rétine médicale, en a un qui devrait être connu de tous : son expertise dans les maladies vasculaires rares de la rétine. Sa responsabilité particulièrement importante dans notre Centre de Référence pour les maladies rares des Vaisseaux du Cerveau et de l'Œil (CERVCO) à Lariboisière lui a permis d'aiguiser son regard sur les vaisseaux rétinien. Ces vaisseaux ont une certaine tortuosité normale. Dans certaines circonstances, cette tortuosité devient anormale et signale une pathologie. Parmi les merveilles de la collaboration œil-cerveau, il y a analyse globale des images. Tandis qu'il est encore impossible de rendre la détection de la frontière entre tortuosité normale et anormale automatique par un algorithme ou un logiciel, cela est possible par le regard d'un médecin entraîné. Pour entraîner notre regard à être capable de dépister au moins ces anomalies, elle nous expose à travers différents exemples cette frontière subtile.

L'entraînement de nos capacités de diagnostic continue avec **Benjamin Wolff** et les talentueux jeunes du CFSR qui nous exposent des cas difficiles avec la clarté du cristal : plus on en aura vu, plus on verra aisément ce qui se passe au fond d'œil de nos patients.

Deux articles dans ce numéro méritent une attention particulière par tous. **Olivier et Vincent Gualino** mettent au clair un domaine dont on entend peu parler, mais qui a beaucoup changé et doit être connu de tous : les suites opératoires de la chirurgie vitréorétinienne moderne. Si on en entend peu parler, c'est qu'il faut du courage pour dire, voire écrire, ce qui va tant à l'encontre d'habitudes si établies qu'elles ont finies par être considérées par beaucoup comme des vérités immuables. Or, la chirurgie a changé et sa gestion postopératoire doit aussi changer. Je vous laisse découvrir ce texte on ne peut plus clair, pratique et courageux.

Enfin, nous avons proposé à tous de partager de manière spontanée leurs idées à travers des articles directement soumis à la Rédaction. Il n'est pas étonnant que le premier de ces articles nous ait été adressé par **Hervé Rouhette** et ces coauteurs du Collectif P1,5. Il s'agit là d'un groupe d'ophtalmologistes qui a décidé spontanément de mettre leur énergie et leur talent au service de la compréhension des maladies qui nous intéressent et le partage de ce savoir. Le CFSR soutient bien évidemment ces initiatives avec enthousiasme et va même bientôt, à travers son Fond de Dotation et un organisme d'aide à la recherche, apporter une aide matérielle directe à toutes ces bonnes initiatives de recherche en France. En attendant de vous en dire plus sur ce projet inédit, nous vous invitons à lire l'article d'Hervé Rouhette et de ses coauteurs sur un sujet qui ne peut que vous toucher : les défis du quotidien des algorithmes à la pratique.

En cette fin d'année 2014, je dois non seulement remercier les auteurs qui, tout au long de l'année ont enrichi notre savoir, vous lecteurs pour la confiance que vous nous accordez, *Réalités Ophtalmologiques* pour leur grand professionnalisme et nos sponsors les laboratoires Bausch+Lomb, Bayer et Novartis. Il ne me reste plus qu'à vous souhaiter d'excellentes fêtes et du plaisir à la lecture de ce numéro durant les bons moments de cette fin d'année 2014.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ ÉDITORIAL

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

RÉDACTEUR EN CHEF

R. Tadayoni

CONSEILLER DE LA RÉDACTION

T. Desmettre

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99
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 : 4^e trimestre 2014



Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine n° 12

Éditorial R. Tadayoni	3
■ Imageries : quoi de neuf sur le marché ? M. Strehö	6
■ Imagerie grand champ : de belles images... indispensables ? J.-F. Girmens	9
■ Gestion des suites opératoires de la chirurgie vitréorétinienne moderne O. Gualino, V. Gualino	13
■ Tortuosités vasculaires : de la normale à l'anormale V. Krivosic	17
■ Les défis du quotidien : des algorithmes à la pratique de la rétine médicale H. Rouhette, M. Conte, F. Guillemot, I. Svoren, J. Gire	21
■ Cas cliniques : Les jeunes du CFSR B. Wolff, G. Michel, L. Castelnuovo A. Giocanti, G. Souteyrand S. Tick, L. Mahieu, A. Freton	27
■ Le <i>placenta growth factor</i> : une nouvelle cible dans la rétine C. Dot	34

Photo de couverture : Évolution des coupes d'OCT depuis les premières générations jusqu'à la dernière, appelée "swept source". Clichés dus à l'amabilité des Dr M. Strehö et B. Haouchine (Centre d'Exploration de la Vision, Rueil-Malmaison).

Pour vous repérer dans les articles, référez-vous à ce code couleurs :

■ Article pour tous ■ Article plus orienté rétinologues

Imageries : quoi de neuf sur le marché ?

RÉSUMÉ : L'imagerie a été encore à l'honneur lors du 120^e congrès de la SFO, qui s'est tenu du 10 au 13 mai 2014 au Palais des Congrès à Paris, mais également lors de la réunion annuelle du CFSR (Club Francophone des Spécialistes de la Rétine), qui s'est tenu le dimanche 11 mai 2014.

Cet article n'est qu'un bref résumé des principales nouveautés dans le domaine de l'imagerie et leurs champs d'applications qui ne cessent d'évoluer. Les informations sont principalement issues des communications du Pr W. Drexler (Vienne, Autriche) lors de la conférence invitée sur l'OCT du futur, la session *Nouvelles imageries en pratique clinique* modérée par le Dr G. Quentel lors de la réunion du CFSR et la session dédiée à l'échographie lors de la réunion du CTEREO (Club de Travail, d'Étude et de Recherche en Échographie Ophtalmologique) sur l'Imagerie du glaucome organisée par le Dr O. Bergès.

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

[OCT

L'OCT ou tomographie en cohérence optique est actuellement le principal examen d'exploration oculaire de par son développement et ses nombreux champs d'applications. Les appareils sont passés par une véritable (r)évolution ces dernières années. (*fig. 1*). La génération *time domain* a laissé la place au *spectral domain* avec actuellement huit appareils disponibles sur le marché. Leur résolution moyenne est autour de 5 μ avec un nombre de coupes moyen de 50 000 A-scans/s. Une nouvelle génération est déjà disponible appelée *swept source*, offrant une longueur d'onde différente et une vitesse d'acquisition encore plus

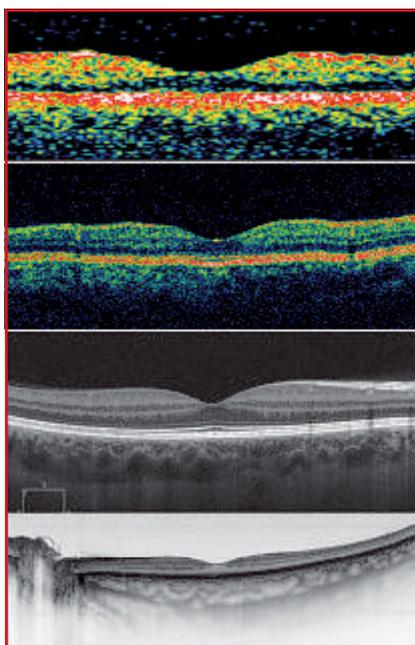


FIG. 1 : Évolution des coupes d'OCT depuis les premières générations jusqu'à la dernière, appelée "swept source" (images du Dr B. Haouchine).

grande (100 000 A-scans/s) (*fig. 2*). Globalement, la plus grande longueur d'onde permet une pénétration du signal

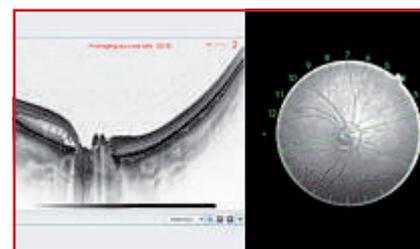


FIG. 2 : Images obtenues avec l'OCT *swept source*, DRI OCT-1, Topcon (images du Dr S. Razavi).

plus grande avec un rapport signal sur bruit relativement constant, offrant ainsi des images époustouflantes de la choroïde. Parmi les nouveautés en OCT, le module OCT-angiographie a fait son apparition (module 3D SSADA Retina FT, prototype XR-Avanti, Optovue) (*fig. 3*). Le principe est de visualiser les vaisseaux rétinien à l'image d'une angiographie sans injection de produit de contraste. Pour l'instant, le flux manque, notamment dans une diffusion de néovaisseau choroïdien ; mais, dans un futur très proche, ce flux pourra être codé sur une échelle colorimétrique à l'image d'un OCT-Doppler.

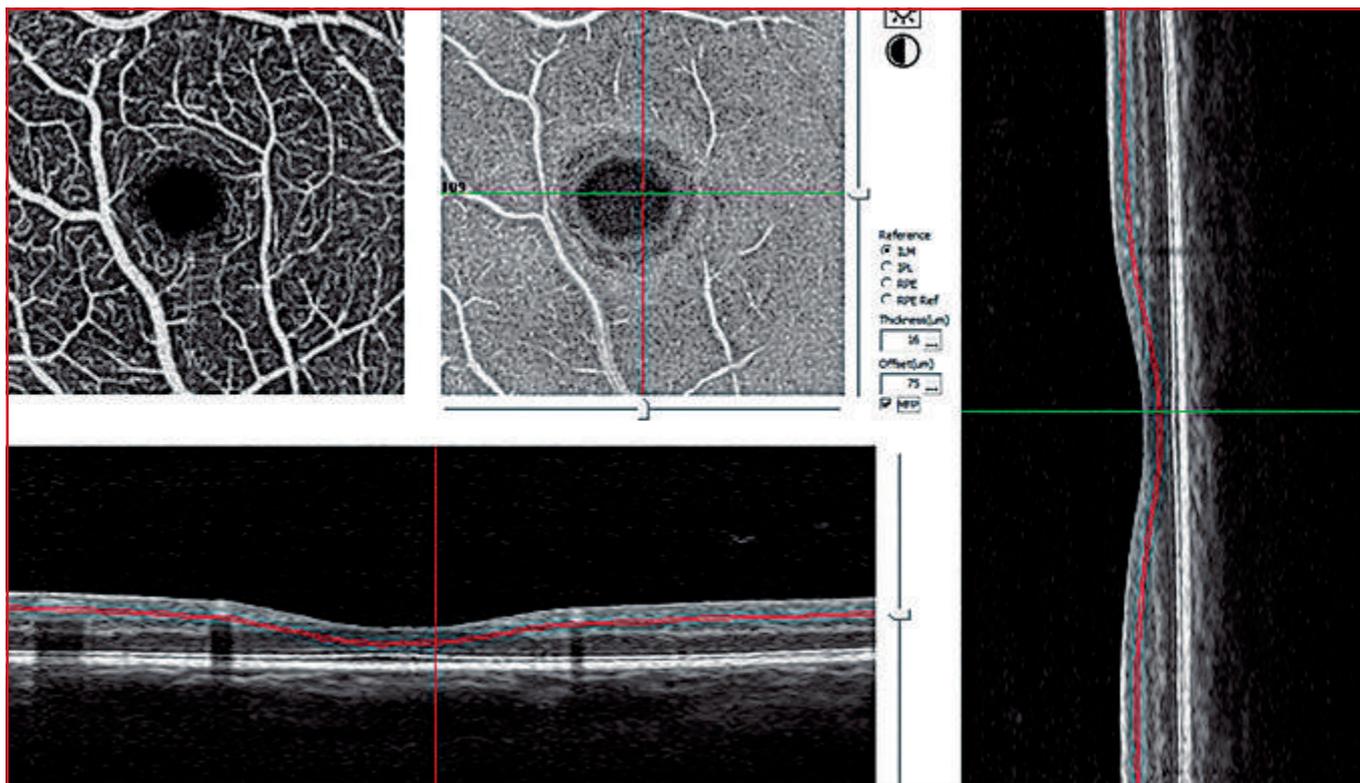


FIG. 3 : Images "OCT-Angio" obtenues avec le module SSADA de l'appareil XR-Avanti, Optovue (images de A. El Maftouhi).

Finalement, les évolutions dans le domaine de l'OCT sont nombreuses : Line-field SD-OCT (823 200 A-scans/s), Full-range complex SD-OCT, Simultaneous dual-band ultra-high resolution, Scattering OCT, Phase-resolved OCT angiography, OCT-Doppler, OCT polarisé... Mais une nouvelle génération d'imagerie semble déjà émerger, basée sur un principe photo-acoustique. À suivre.

Grand champ

Parmi les évolutions actuelles, on observe un développement des appareils dits "grand champ" (200° versus 50°) permettant en un seul cliché la visualisation de la quasi-totalité de la rétine (fig. 4). L'appareil précurseur est le rétinographe grand champ Optomap pouvant être réalisé sans

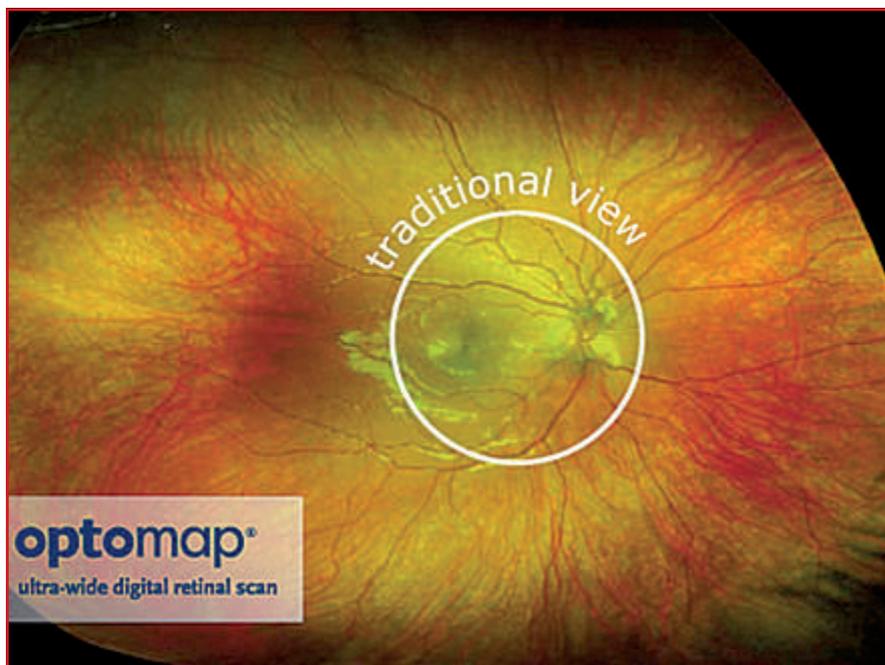


FIG. 4 : Image de rétinographie "grand champ" obtenue avec l'appareil Optomap.

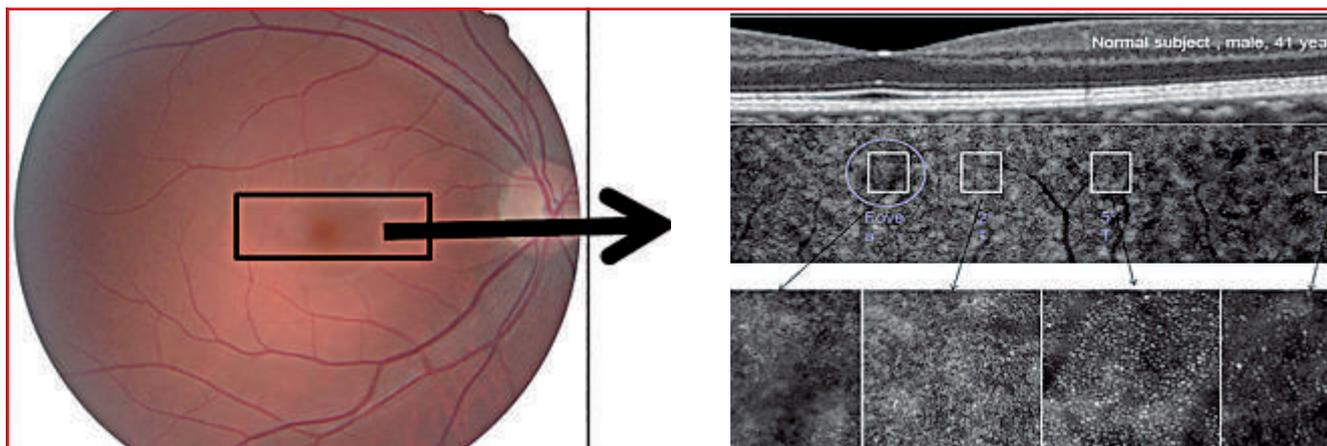


FIG. 5 : Image d'optique adaptative obtenue avec le rtx1 d'Imagine Eyes, actuellement disponible sur le marché (images du Dr E. Koch).

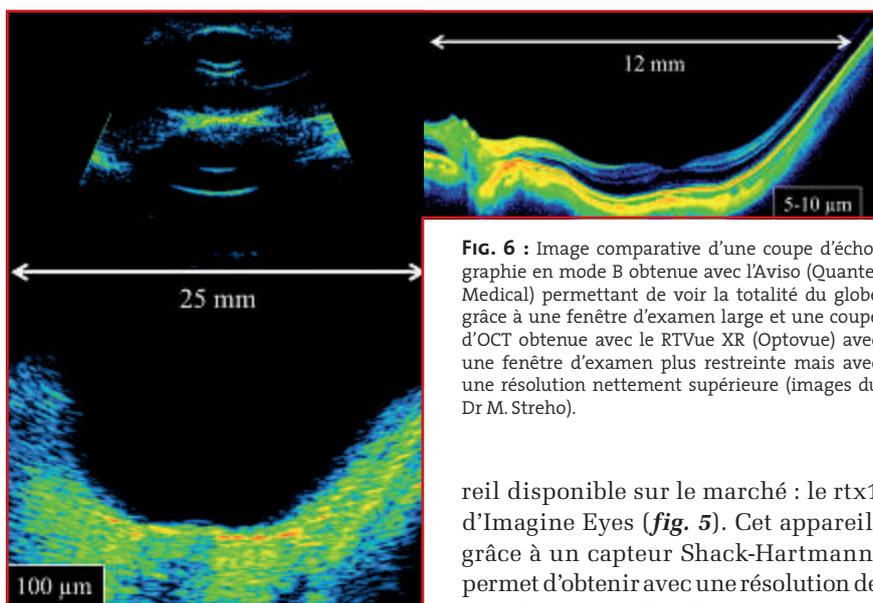


FIG. 6 : Image comparative d'une coupe d'échographie en mode B obtenue avec l'Aviso (Quantel Medical) permettant de voir la totalité du globe grâce à une fenêtre d'examen large et une coupe d'OCT obtenue avec le RTVue XR (Optovue) avec une fenêtre d'examen plus restreinte mais avec une résolution nettement supérieure (images du Dr M. Streho).

dilatation. L'appareil Spectralis, Sanotek a également développé un objectif UWF pour la réalisation d'angiographie grand champ (102°), très utile dans les pathologies nécessitant la visualisation de la périphérie (occlusion veineuse, diabète...).

Optique adaptative

L'optique adaptative, jusqu'à présent peu développée, a enfin un appa-

reil disponible sur le marché : le rtx1 d'Imagine Eyes (fig. 5). Cet appareil, grâce à un capteur Shack-Hartmann, permet d'obtenir avec une résolution de 1,6 µ des images des photorécepteurs et des parois vasculaires de la rétine.

Micropérimétrie

L'actualité dans les appareils d'exploration fonctionnelle concerne principalement la micropérimétrie avec un appareil permettant de tester la sensibilité rétinienne centrale avec un système *eye-tracking*, le Maïa. Cet appareil permet entre autres de mesurer la qualité de la fixation lors de l'examen pouvant être très utile dans la rééducation basse vision.

Echographie

L'échographie garde une place importante pour l'exploration du globe oculaire. En utilisant différentes sondes, on peut explorer le segment antérieur et notamment l'angle irido-cornéen (sonde 35 à 50 MHz à focale courte) mais également le segment postérieur (sonde de 10 et 20 MHz à focale longue). L'échographie reste utile car réalisable malgré tout trouble des milieux transparents, mais sa résolution est plus faible que l'OCT (fig. 6). Lors de cette réunion, il a été rappelé l'importance de l'exploration de l'angle irido-cornéen dans la prise en charge de tout type de glaucome ou d'hypertonie oculaire.



→ M. STREHO

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

Imagerie grand champ : de belles images... indispensables ?

RÉSUMÉ : Après les premières tentatives (Equator-plus Camera) dès les années 1970 [1], puis l'arrivée des RetCam, Panoret [2] ou lentille de Staurenghi (lentille contact, à utiliser avec HRA) [3], l'imagerie grand champ de la rétine connaît un regain d'intérêt avec la mise sur le marché récente de deux dispositifs : Optos (Optomap et Daytona) et Heidelberg (objectif UWF102).

N'évitant pas totalement le recours à un rétinographe ou angiographe traditionnel (meilleure résolution du pôle postérieur, "vraies" couleurs...) mais les complétant, se pose alors la question de l'intérêt de ces dispositifs grand champ, au vu de leur coût et de leur encombrement, voire de leur fragilité (changement d'objectifs sur HRA) : sont-ils vraiment indispensables ?

→ J.-F. GIRMENS

CHNO des Quinze-Vingts, Inserm-DHOS
CIC1423 et service d'Ophtalmologie (Pr Sahel),
PARIS.

Historique

Si cela fait longtemps que nous avons accès à l'examen clinique de la périphérie rétinienne (verre à trois miroirs, lentilles type QuadrAspheric), les avancées des technologies d'imagerie rétinienne permettent une évaluation et la documentation de la périphérie rétinienne par photographies.

Depuis l'apparition des premières caméra de FO en 1926 (Carl Zeiss et J.W. Nordensen), qui ne procuraient qu'un champ de vision de 20°, le standard est resté longtemps à 30°-40°, permettant d'obtenir une visibilité de 5 à 15 % de surface rétinienne [4]. Suffisante pour l'analyse du pôle postérieur, la visibilité de la périphérie est limitée, nécessitant de déplacer l'objectif et/ou la position du regard, puis de réaliser un montage photographique. Depuis la *Diabetic*

Retinopathy Study [5], la technique a été standardisée, et sept clichés permettent d'obtenir une visualisation du FO sur 75 à 100°. C'est ce standard qui est à la base de la classification actuelle de la rétinopathie diabétique par exemple.

Introduite dès 1997, la RetCam est un système portable, avec plusieurs lentilles contact dont le plus grand champ est de 130°. Ce système est particulièrement bien adapté au dépistage de la rétinopathie des prématurés (utilisation possible en position allongée), mais n'est pas très performant en cas de cataracte [6].

C'est l'arrivée de la technologie d'ophtalmoscopie à balayage laser qui est à l'origine des dispositifs les plus récents. Ainsi, des images ultra-grand champ pouvaient être obtenues dès 2005 avec le HRA (Heidelberg) grâce à l'utilisation d'une lentille contact (Staurenghi) [3] et, plus récemment, grâce au développement d'un objectif interchangeable, non contact (UWF102), permettant la réalisation de clichés rouge, en autofluorescence et angiographies grand champ (mais pas de couleur).

Optos développe des caméras uniquement grand champ, reposant elles aussi sur la technologie de l'ophtalmoscopie à balayage laser combinée à un miroir elliptique (ne nécessitant donc pas de lentille additionnelle, sans contact ni souvent mydriase). Grâce à l'utilisation combinée de lasers rouge (633 nm), vert (523 nm) et bleu (488 nm), Optomap (et bientôt California) permet l'obtention non mydriatique rapide de clichés rouge, vert, en autofluorescence, et angiographiques (fluorescéine et ICG), ainsi qu'une reconstitution de cliché couleur (un appareil plus simple, Daytona, ne permet que des rétino-photographies couleurs et en autofluorescence), couvrant un champ interne de 200° (équivalent à une lentille de 135°), soit plus de 80 % de surface rétinienne.

Quelques limites...

À côté des images "parfaites" montrées en exemple, il faut tout de même remarquer que les techniques d'imagerie grand champ souffrent d'un certain nombre de limitations [4]. Outre de ne pas encore permettre une ima-

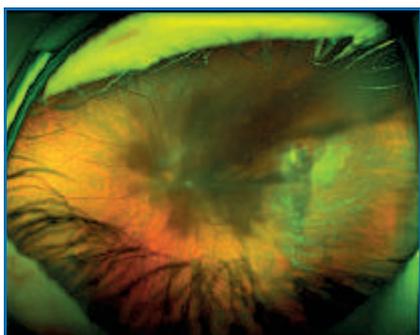


FIG. 1 : Image ultra-grand champ avec cataracte (Optos Daytona).

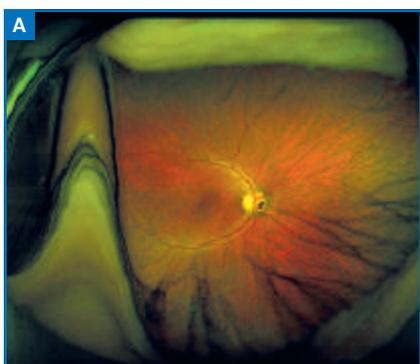


FIG. 2 : Aberrations optiques induites par l'utilisation d'un miroir ellipsoïdal.

gerie jusqu'à l'ora, le champ et la qualité des images peuvent être altérés par tout trouble des milieux [7] tels que cataracte, opacités cornéennes ou vitréennes (*fig. 1*) et par les paupières (diminuant la visualisation des champs supérieurs et inférieurs): finalement, si la surface rétinienne analysée en latéral est plus large avec les systèmes Optos que Heidelberg, la surface verticale est comparable [8]. De plus, l'utilisation

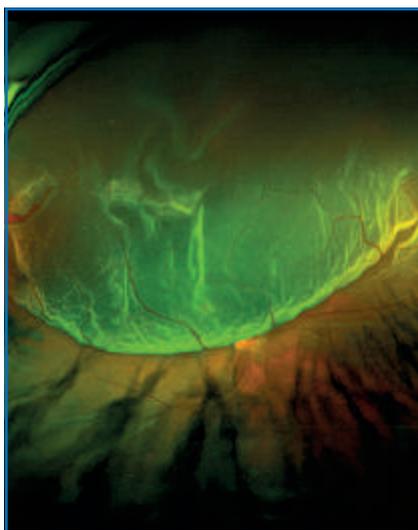


FIG. 3 : Imagerie ultra-grand champ d'un décollement de rétine (Optos Daytona).



FIG. 4 : Superposition d'une image en autofluorescence obtenue avec l'objectif standard du Spectralis (Heidelberg) et avec Optos Daytona.

d'un miroir ellipsoïdal crée des aberrations optiques (*fig. 2A*), notamment sur les vaisseaux (*fig. 2B*).

Il faut se méfier des images couleurs qui sont des reconstitutions, entraînant une coloration particulière des structures rétinienne les plus superficielles, notamment des opacités vitréennes ou des zones de rétine soulevées qui apparaissent de couleur verte (*fig. 3*). Par ailleurs, du fait du grand champ photographié, et même si l'état maculaire peut être apprécié en zoomant [9], la résolution alors obtenue est inférieure aux clichés obtenus en champ traditionnel (*fig. 4*).

Uniquement utiles pour les pathologies "périphériques"?

L'intérêt d'une imagerie grand champ est évidente pour évaluer et guider le traitement de pathologies dont les lésions sont essentiellement périphériques. Ainsi, le dépistage et la prise en charge de la rétinopathie des prématurés sont difficilement envisageables sans recourir à la RetCam. Il est également possible d'utiliser les caméras Optos pour examiner des nourrissons [10].

Inutile également d'insister sur l'intérêt d'obtenir une angiographie simultanément au pôle postérieur et en périphérie rétinienne pour visualiser les lésions d'une maladie de Coats responsable d'exsudation au pôle postérieur, ou d'une drépanocytose [11], en retrouvant des lésions qui seraient passées inaperçues en imagerie conventionnelle.

Facilitant grandement l'évaluation des tumeurs, l'imagerie grand champ est également très utile pour documenter un décollement de rétine (et les lésions responsables); elle ne peut cependant remplacer l'examen clinique avec indentation pour accéder aux lésions les plus antérieures [12].

Plus récemment, ont été décrites des lésions périphériques (notamment en autofluorescence) dans des pathologies pourtant considérées comme uniquement "maculaires", comme la CRSC [13] ou la DMLA [14-16].

Uvéites

L'imagerie ultra-grand champ permet de documenter la sévérité, la progression et la réponse au traitement des uvéites intermédiaires ou postérieures [17] et de mieux évaluer les lésions périphériques avec un temps d'examen plus court. Ainsi, en permettent de visuali-

ser plus de lésions de vascularites et/ou diffusions [18], son utilisation conduit à des modifications d'appréciation de l'activité pathologique et de conduite à tenir dans près de la moitié des cas, par rapport à l'utilisation de l'angiographie "conventionnelle" [19].

Rétinopathie diabétique et occlusions veineuses rétinienne

La classification et la prise en charge de la rétinopathie diabétique et des occlusions veineuses rétinienne reposent sur des clichés standard ne représentant finalement qu'une vision très partielle de la périphérie rétinienne.

Chez des patients diabétiques, l'angiographie ultra-grand champ retrouve de plus grandes surfaces de non perfusion ($\times 3,9$), de néovascularisation ($\times 1,9$) et de photocoagulation ($\times 3,8$) en comparaison avec l'angiographie conventionnelle. Cependant, cette plus grande visibilité périphérique n'entraîne pas de modification notable d'évaluation de la gravité de rétinopathie diabétique [20], n'entraînant donc pas de modification d'attitude thérapeutique.

Pourtant, les images grand champ pourraient permettre une photocoagulation rétinienne plus ciblée des zones non perfusées, laissant espérer une moindre morbidité induite [21]. Le bénéfice réel par rapport à une PPR conventionnelle reste à démontrer.

Dans les OVR, il existe une corrélation entre non perfusion périphérique et œdème maculaire et néovascularisation [22], et une corrélation inverse entre surface de non perfusion et acuité visuelle chez des patients atteints d'OVCR traités par injections intravitréennes d'anti-VEGF [23]. Si l'angiographie grand champ permet de documenter l'évolution de la non perfusion périphérique sous traitement

POINTS FORTS

- ➔ Les rétino-graphes ultra-grand champ permettent un accès rapide et simple à la périphérie rétinienne.
- ➔ Intérêt évident pour évaluer et guider les traitements des pathologies avec lésions essentiellement périphériques (rétinopathie des prématurés, maladie de Coats, drépanocytose, tumeurs, décollement de rétine...) et en recherche (mise en évidence de lésions périphériques dans la CRSC, la DMLA...).
- ➔ À ce jour, il ne semble pas qu'une plus grande visibilité de la périphérie remette en question les classifications et indications thérapeutiques dans la rétinopathie diabétique ou les OVR, contrairement aux uvéites.
- ➔ Complémentaires des rétino-graphes conventionnels, ils ne peuvent les remplacer totalement.

anti-VEGF [24], la photocoagulation laser des zones non perfusées ne semble pas permettre d'améliorer le pronostic visuel de l'œdème maculaire ni diminuer le nombre d'injections intravitréennes d'anti-VEGF nécessaire [25].

Conclusion

Avec un intérêt indiscutable pour les pathologies "périphériques" et source de nouvelles connaissances pour les pathologies maculaires, la place de l'angiographie grand champ reste à préciser pour la gestion des pathologies pour lesquelles les classifications et attitudes thérapeutiques sont guidées par la visualisation de la rétine sur une centaine de degrés (OVR et RD).

L'essor de l'imagerie ultra-grand champ pourrait mener à de nouvelles classifications, références et standards, ainsi que nouvelles attitudes thérapeutiques (photocoagulation ciblée).

De par sa facilité d'utilisation, il est probable que l'imagerie grand champ devienne très utile pour le dépistage de pathologies rétinienne (télé-médecine?) ainsi que pour la documentation et l'enseignement de l'examen du FO.

Bibliographie

1. POMERANTZEF O. Equator-plus camera. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1975;14:401-406.
2. SHIELDS CL, MATERIN M, SHIELDS JA. Panoramic imaging of the ocular fundus. *Arch Ophthalmol*, 2003;121:1603-1607.
3. STAURENGHI G, VIOLA F, MAINSTER MA *et al*. Scanning laser ophthalmoscopy and angiography with a wide-field contact lens system. *Arch Ophthalmol*, 2005;123:244-252.
4. WITMER MT, KISS S. Wide-field Imaging of the Retina. *Surv Ophthalmol*, 2013;58:143-154.
5. Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1981;21:1-226.
6. SCHWARTZ SD, HARRISON SA, FERRONE PJ *et al*. Telemedical evaluation and management of retinopathy of prematurity using a fiberoptic digital fundus camera. *Ophthalmology*, 2000;107:25-28.
7. DUNPHY RW, WENTZOLF JN, SUBRAMANIAN M *et al*. Structural features anterior to the retina represented in Panoramic Scanning Laser fundus images. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye*, 2008;39:160-163.
8. WITMER MT, PARLITSIS G, PATEL S *et al*. Comparison of ultra-widefield fluorescein angiography with the Heidelberg Spectralis® noncontact ultra-widefield module versus the Optos® Optomap®. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*, 2013;7:389-394.
9. TSUI I, FRANCO-CARDENAS V, HUBSCHMAN JP *et al*. Ultra wide field fluorescein angiography can detect macular pathology in central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye*, 2012;43:257-262.

10. THEODOROPOULOU S, AINSWORTH S, BLAIKIE A. Ultra-wide field imaging of retinopathy of prematurity (ROP) using Optomap-200TX. *BMJ Case Rep*, 2013;2013:bcr2013200734–bcr2013200734.
11. CHO M, KISS S. Detection and monitoring of sickle cell retinopathy using ultra wide-field color photography and fluorescein angiography. *Retina Phila Pa*, 2011;31:738-747.
12. MACKENZIE PJ, RUSSELL M, MA PE *et al*. Sensitivity and specificity of the optos optomap for detecting peripheral retinal lesions. *Retina*, 2007;27:1119-1124.
13. PANG CE, SHAH VP, SARRAF D *et al*. Ultra-Wide-field Imaging with Autofluorescence and Indocyanine Green Angiography in Central Serous Choroidopathy. *Am J Ophthalmol*, 2014;158:362-371.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2014.04.021. Epub 2014 May 1.
14. TAN CS, HEUSSEN F, SADDI SR. Peripheral Autofluorescence and Clinical Findings in Neovascular and Non-neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2013;120:1271-1277.
15. WITMER MT, KOZBIAL A, DANIEL S *et al*. Peripheral autofluorescence findings in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 2012;90:e428-e433.
16. REZNICEK L, WASFY T, STUMPF C *et al*. Peripheral fundus autofluorescence is increased in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:2193-2198.
17. KAINES A, TSUI I, SARRAF D *et al*. The use of ultra wide field fluorescein angiography in evaluation and management of uveitis. *Semin Ophthalmol*, 2009;24:19-24.
18. NICHOLSON BP, NIGAM D, MILLER D *et al*. Comparison of Wide-Field Fluorescein Angiography and 9-Field Montage Angiography in Uveitis. *Am J Ophthalmol*, 2014;157:673-677.
19. CAMPBELL JP, LEDER HA, SEPAH YJ *et al*. Wide-field retinal imaging in the management of noninfectious posterior uveitis. *Am J Ophthalmol*, 2012;154:908-11.e2.
20. KERNT M, HADI I, PINTER F *et al*. Assessment of diabetic retinopathy using nonmydriatic ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy (Optomap) compared with ETDRS 7-field stereo photography. *Diabetes Care*, 2012;35:2459-2463.
21. MUQIT MMK, MARCELLINO GR, HENSON DB *et al*. Optos-guided pattern scan laser (Pascal)-targeted retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 2013;91:251-258.
22. PRASAD PS, OLIVER SCN, COFFEE RE *et al*. Ultra wide-field angiographic characteristics of branch retinal and hemispherical retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2010;117:780-784.
23. SPAIDE RF. Peripheral areas of nonperfusion in treated central retinal vein occlusion as imaged by wide-field fluorescein angiography. *Retina Phila Pa*, 2011;31:829-837.
24. BROWN DM, WYKOFF CC, WONG TP *et al*. Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion: The Rubeosis Anti-VEGF (RAVE) Trial. *Retina Phila Pa*, 2014;34:1728-1735.
25. SPAIDE RF. Prospective study of peripheral panretinal photocoagulation of areas of nonperfusion in central retinal vein occlusion. *Retina*, 2013;33:56-62.



→ J.-F. GIRMENS

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

Gestion des suites opératoires de la chirurgie vitréorétinienne moderne

RÉSUMÉ: La gestion du postopératoire de la chirurgie vitréorétinienne moderne tend vers une simplification des procédures. La chirurgie devient moins invasive avec une reproductibilité plus importante. Simplification ne doit pas dire pour autant prise de risque pour le patient, et il est toujours nécessaire d'adapter ce suivi au contexte.

De façon générale, le contrôle à J1 disparaît petit à petit au profit d'un appel téléphonique dans la chirurgie ambulatoire. L'hypertonie et l'inflammation postopératoire sont anticipées avec un traitement prophylactique adéquat. L'hypotonie reste une des complications fréquentes à l'heure des vitrectomies sans sutures. Enfin, il ne faut pas oublier que c'est la complémentarité du couple chirurgien-correspondant qui est la pierre angulaire d'un bon suivi.

→ O. GUALINO, V. GUALINO
Clinique Honoré Cave, MONTAUBAN.

La chirurgie vitréorétinienne a progressé depuis les années 80 vers des techniques moins invasives. La chirurgie transconjonctivale sans suture, les nouveaux vitréotomes, les derniers instruments et colorants permettent des temps opératoires plus courts. Les suites opératoires sont plus simples et reproductibles avec un suivi qui tend lui aussi vers la simplification.

Les paramètres de la surveillance

1. La pression intraoculaire (PIO)

C'est un des paramètres le plus important dans la pratique courante car c'est

celui qui engendre une adaptation thérapeutique fréquente.

• L'hypertonie oculaire

Comment l'anticiper ?

>>> Pour une chirurgie sans tamponnement interne, on prescrira un traitement hypotonisant en local (Iopidine 0,5 % et Cosopt matin et soir par exemple) pendant 10 jours sur les yeux à risque d'hypertonie, principalement les myopes et les antécédents de glaucome chronique. On réalise la première instillation au bloc lors du pansement.

>>> Pour une chirurgie avec tamponnement interne, on prescrira un traitement hypotonisant en local pendant 10 jours (Iopidine 0,5 % et Cosopt matin et soir par exemple). On réalise la première instillation au bloc lors du pansement plus ou moins une ampoule de Diamox 500 mg si l'œil est laissé "ferme" en fin d'intervention (lorsqu'il y a un résidu de liquide sous-rétinien par exemple). On peut associer à l'ordonnance postopératoire du Diamox *per os* (1/2 cp × 3/jour/1 semaine à 10 jours).

>>> Les situations courantes : le patient ne se plaint de rien et le contrôle de la PIO est entre 20 et 35 mmHg. Il suffit juste d'augmenter le traitement médical en n'hésitant pas à utiliser du Diamox *per os*. On essaye de réserver les prostaglandines pour les hypertensions > 35 mmHg en raison de leurs effets pro-inflammatoires.

>>> Les situations d'urgences : elles sont de plus en plus rares car souvent anticipées. Un œil douloureux et/ou des vomissements et/ou une hypertension > 35 mmHg doivent alerter. Les hypertensions qui nous inquiètent ne passent pas inaperçues en général et sont symptomatiques pour le patient. Dans ces cas, il est préférable d'adresser le patient au chirurgien qui adaptera sa prise en charge au cas par cas.

• L'hypotonie oculaire

Le développement de la chirurgie sans suture entraîne une fréquence de fuites des orifices de sclérectomies plus importante. Ce sont ces fuites qui provoquent les hypotonies. Au final, l'hypotonie est plus redoutée par les

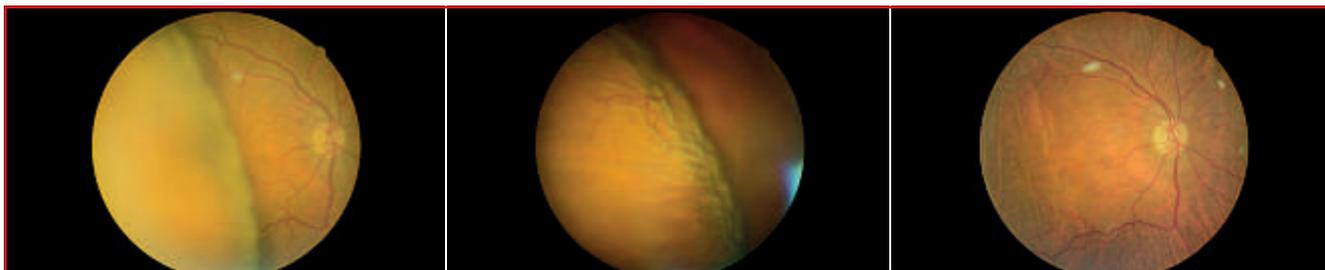


FIG. 1 : Décollement choroïdien temporal nécessitant une suture en urgence d'un orifice de sclérectomie non étanche avec hypotonie (image de gauche et du milieu). À droite, le contrôle à 3 semaines retrouve une quasi-disparition de ce décollement avec une acuité visuelle à 8/10 P2.

chirurgiens que l'hypertonie car pourvoyeuse de complications telles que les décollements choroïdiens (**fig. 1**), voire les hématomas choroïdiens ainsi que les hémorragies vitréennes. Les facteurs de risques sont les yeux déjà vitrectomisés ainsi que les myopes forts.

Comment l'anticiper? En vérifiant bien l'étanchéité de ses orifices à la fin de l'intervention (quitte à réaliser une suture conjonctivo-sclérale) en réalisant un échange fluide-air final (l'air venant momentanément étanchéifié les sclérectomies), en favorisant les anesthésies locales (les efforts de toux du réveil d'une anesthésie générale favorisant l'ouverture brutale des sclérectomies).

>>> Les situations courantes: la PIO est < 7 mmHg mais il n'y a pas de Seidel; le fond d'œil est analysable et la rétine est à plat. Il peut y avoir un petit décollement choroïdien périphérique qui ne doit pas inquiéter plus que ça. On peut augmenter dans un premier temps les stéroïdes en local à $\times 6$ voire $\times 8/j$ + pommade Sterdex le soir en n'oubliant pas d'arrêter les hypotonisants, et on contrôle à 1 semaine. La situation revient rapidement dans l'ordre en général. Les décollements choroïdiens mettent de 1 à 3 mois à disparaître sans séquelle.

>>> Les situations d'urgences: un œil douloureux et/ou une baisse importante d'acuité visuelle et/ou une PIO non prenable (< 3 mmHg) doivent alerter. L'apparition d'un voile noir doit faire

rechercher un décollement choroïdien en périphérie, à ne pas confondre avec un décollement de rétine. S'il y a un volumineux décollement choroïdien (prenant le pôle postérieur) ou une hémorragie du vitré rendant l'analyse du fond d'œil impossible, ou un Seidel important, il est nécessaire d'adresser le patient au chirurgien. On fait un pansement occlusif avec de la vitamine A. Le chirurgien réalisera si nécessaire une échographie en mode B, et peut reprendre le patient pour suturer les orifices et rétablir la PIO.

2. L'inflammation postopératoire

Elle est devenue très faible depuis que l'on réalise des chirurgies sans sutures. Un œil ne doit pas être franchement douloureux, et il faut toujours se méfier d'une endophtalmie entre le 2^e et le 7^e jours postopératoires.

Comment la prévenir? On instille en postopératoire immédiat un collyre ou une pommade (Sterdex) avec des stéroïdes. On peut réaliser une injection sous-conjonctivale quand on a fait des gestes pro-inflammatoires.

La prescription de collyres avec des stéroïdes est la règle (3 à 4 fois/j/1 mois en général). On peut augmenter la posologie la première semaine en fonction des cas. Un collyre mydriatique 3 fois/j la première semaine est classique aussi.

Les facteurs de risques sont les rétinectomies, l'injection de silicone lourd et

les plasties de l'iris qui peuvent entraîner plus facilement de la fibrine dans l'aire pupillaire. On n'hésitera pas dans ces cas à augmenter les stéroïdes en local à $\times 6$ voire $\times 8/j$ + pommade Sterdex le soir, et on contrôlera à 1 semaine

3. L'analyse du fond d'œil (FO)

Le premier mois, il doit être basique et se fait sur pupille dilatée. Le premier piège est de confondre une bulle de gaz avec un décollement de rétine inférieure (l'image étant inversé dans la lentille) (**fig. 2**). L'examen vise simplement à vérifier que la rétine soit à plat et qu'il n'y ait pas de complications majeures (décollements et hématomas choroïdiens ou hémorragie du vitré). Il peut y avoir une cataracte de dessiccation importante, et le fond d'œil peut ne pas être analysable (**fig. 3**). C'est assez classique et il n'y a pas lieu de s'inquiéter;



FIG. 2 : Contrôle à 3 semaines d'une chirurgie de décollement de rétine retrouvant une bulle de gaz remplissant encore 30 % de la cavité vitréenne.



FIG. 3 : Cataracte de dessiccation post-chirurgie de trou maculaire avec une bulle de gaz à 80 % de la cavité vitréenne empêchant l'analyse du fond d'œil.

on vérifie la PIO et on recontrôle à 15 jours ou 3 semaines. Il faut rappeler que l'échographie B ne passe pas à travers le gaz. Le fond d'œil peut ne pas être évident et difficilement analysable, surtout les premières semaines.

4. La réfraction et l'acuité visuelle

Elles ne sont pas faites avant la visite à un mois. Les orifices de sclérectomies sont peu astigmatogènes en 23 et 25 G. Il est classique d'attendre entre 1 et 2 mois avant de refaire une nouvelle prescription de lunettes. Le port de lentilles est autorisé 15 jours après la chirurgie.

5. Les visites postopératoires

• *Le couple correspondant-chirurgien*

C'est la pierre angulaire d'une bonne prise en charge postopératoire. Comme en amour, on peut tout voir... Les passionnés qui s'appellent longuement, les fusionnés qui se comprennent sans même se parler, les timides, les occasionnels...

On l'aura compris, il n'y a pas une seule prise en charge mais celle adaptée à son correspondant car c'est bien au chirurgien de s'adapter à son correspondant et non l'inverse.

POINTS FORTS

- ⇒ Le contrôle à J1 tend à disparaître au profit d'un appel téléphonique.
- ⇒ Anticiper l'hypertonie oculaire sur les yeux à risques par un traitement hypotonisant adéquat.
- ⇒ Augmenter le traitement stéroïde local en cas d'hypotonie non compliquée.
- ⇒ Ne pas confondre une bulle de gaz avec une récurrence de décollement de rétine.
- ⇒ Ne pas confondre un décollement choroïdien d'hypotonie avec un décollement de rétine.
- ⇒ Informer en anticipant les questions les plus fréquentes que les patients posent en postopératoire.
- ⇒ Ne pas hésiter à définir les rôles dans le couple chirurgien-correspondant.

• *L'information au patient à J0*

C'est l'autre point clé du suivi postopératoire qui évite bien des consultations en urgence. Un numéro d'urgence sera donné au patient. Parmi les différents éléments à expliquer au patient en postopératoire, on retiendra :

- vous pouvez enlever votre pansement vous-même demain et mettre vos gouttes vous-même;
- espacez les gouttes de quelques minutes;
- gardez la coque la nuit la première semaine;
- vous pouvez conserver une vie normale mais éviter les situations à risque de traumatisme pour l'œil;
- vous ne verrez pas plus que la lumière (s'il y a du gaz dans l'œil), c'est normal car on ne peut pas voir à travers le gaz;
- vous verrez flotter un niveau liquide qui bouge, c'est normal, c'est le gaz, il disparaîtra en 1 mois environ;
- l'œil peut être irrité avec une légère sensation de corps étrangers quelques jours. Il ne doit pas être franchement douloureux;
- il peut rester rouge plusieurs semaines;
- tous ces signes doivent être constants ou s'améliorer mais jamais s'aggraver;
- si vous avez un doute ou un problème,

appelez le secrétariat, laissez vos coordonnées et je vous rappellerai.

• *Le J0 et J1*

Il a quasiment disparu dans la chirurgie de la cataracte, et il en sera probablement de même pour la chirurgie vitréo-rétinienne sans complication.

Si on le fait, on regardera : douleur, PIO, FO dilaté à la recherche d'une complication majeure.

• *Le J5-J10*

Il est en général confié au correspondant pour des raisons pratiques de transport. Rappelons que si les bons de transport sont pris en charge pour une hospitalisation, ils le sont de moins en moins pour une consultation.

On s'attachera à regarder : douleur, PIO, inflammation, cristallin ou ICP, FO dilaté à la recherche d'une complication majeure.

• *Le M1*

Il peut être réalisé par le correspondant ou le chirurgien.

Tortuosités vasculaires : de la normale à l'anormale

RÉSUMÉ : L'évaluation de l'intensité de la tortuosité vasculaire rétinienne est subjective. Le plus souvent, la modification de la tortuosité n'est qu'un signe non spécifique parmi d'autres. Elle peut être modifiée dans des maladies systémiques entraînant une modification du débit sanguin (drépanocytose). Les modifications de la tortuosité, évaluée de manière automatique, pourraient être un marqueur du retentissement cardiovasculaire de l'HTA.

L'augmentation de la tortuosité veineuse est souvent associée à une augmentation de la tortuosité artérielle. Elle peut intéresser la totalité de l'arbre vasculaire rétinien comme dans les occlusions de la veine centrale de la rétine, ou uniquement un secteur du fond d'œil, comme dans les shunts artérioveineux des tumeurs vasculaires rétiniennes ou les membranes épitréiniennes.

L'augmentation de la tortuosité artérielle isolée est rare, et doit faire évoquer le diagnostic de tortuosités artérielles rétiniennes héréditaires. Le diagnostic est évident quand il existe un aspect tire-bouchonné des artères de 2^e ou de 3^e ordre. En revanche, celui-ci est plus difficile chez le sujet jeune, quand l'augmentation de la tortuosité est modérée. Il faut y penser en cas d'épisode d'hémorragie spontanée ou décours d'efforts minimes.

→ **V. KRIVOSIC**

Centre ophtalmologique de l'Odéon
et Hôpital Lariboisière,
Université Paris-Diderot, PARIS.

Les modifications de la tortuosité vasculaire rétinienne sont souvent associées à d'autres anomalies du fond d'œil qui permettent d'orienter vers le diagnostic. L'augmentation de la tortuosité artérielle et/ou veineuse est donc un signe non spécifique parmi d'autres. L'appréciation du degré de tortuosité est subjective. Bien souvent, en cas d'atteinte unilatérale ou localisée à un secteur du fond d'œil, c'est la comparaison avec l'œil sain qui permet de dire que celle-ci est augmentée. Il n'a jamais été nécessaire de déterminer de valeur chiffrée du degré de la tortuosité vasculaire rétinienne pour faire un diagnostic.

Dans les tortuosités artérielles rétiniennes héréditaires (TARh), l'augmentation de la tortuosité artérielle est isolée, ou parfois associée à des hémorragies rétiniennes survenant spontanément, ou au décours d'un effort minime.

Dans les formes typiques, le diagnostic est évoqué devant l'aspect tire-bouchonné des artères, et la localisation préférentielle de l'atteinte aux artères de 2^e et 3^e ordres du pôle postérieur. Ces TARh peuvent être associées à des atteintes des petits vaisseaux cérébraux, avec un risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique chez le sujet jeune. Or, le diagnostic de TARh est plus difficile chez celui-ci car la tortuosité artérielle, qui s'accroît avec l'âge dans les TARh, peut être très discrète. Les TARh constituent une pathologie pour laquelle l'évaluation

seule du degré de tortuosité artérielle permet de poser le diagnostic.

Tortuosité vasculaire rétinienne normale

L'artère et la veine centrale de la rétine émergent à la papille, puis se divisent en de multiples branches qui se répartissent sur l'ensemble de la périphérie rétinienne. Le trajet des vaisseaux rétiniens normaux décrit habituellement de discrètes ondulations (*fig. 1*). En pratique clinique, il n'existe pas de norme chiffrée du degré de la tortuosité vasculaire rétinienne. L'évaluation de celle-ci est subjective. Par ailleurs, la variabilité normale (*fig. 2*) de cette tortuosité est telle que, prise indépendamment, elle ne peut être considérée comme un critère diagnostique. Ainsi, même l'accentuation majeure de la

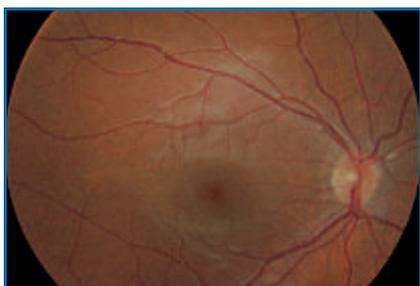


FIG. 1 : Aspect normal de la tortuosité vasculaire rétinienne.



FIG. 2 : Accentuation modérée et isolée de la tortuosité artérielle rétinienne. Cet aspect peut encore être considéré comme physiologique.

tortuosité de l'ensemble du réseau vasculaire rétinien sera considérée comme congénitale, en l'absence d'autre anomalie du fond d'œil identifiable. Les modifications congénitales de la tortuosité vasculaire touchent plus volontiers les artères que les veines [1].

En revanche, l'augmentation de la tortuosité vasculaire rétinienne dans un secteur du fond d'œil, ou la modification du degré de la tortuosité documentée au cours du temps, peut être considérée comme pathologique. L'augmentation de la tortuosité des vaisseaux est le plus souvent associée à une dilatation et, dans le cas des veines, à un assombrissement de la colonne sanguine.

Facteurs pouvant modifier la tortuosité vasculaire rétinienne

Les facteurs pouvant modifier la tortuosité vasculaire rétinienne sont

l'augmentation du flux sanguin, l'angiogénèse et la congestion des vaisseaux sanguins. L'augmentation du flux sanguin peut être localisée comme dans le cas d'une anastomose artérioveineuse, ou généralisée comme dans le cas d'une augmentation du débit cardiaque par des facteurs systémiques tels qu'une anémie. L'angiogénèse est habituellement due à une libération de facteurs pro-angiogéniques, déclenchée par une ischémie rétinienne.

Ces facteurs pro-angiogéniques peuvent entraîner une dilatation et une augmentation de la tortuosité vasculaire rétinienne, qui précède l'apparition des néovaisseaux. Il a par ailleurs été démontré que l'injection de facteur pro-angiogénique tel que le VEGF dans des yeux de singe entraînait un tableau associant, entre autres, une augmentation de la tortuosité vasculaire rétinienne et l'apparition de microanévrisme semblable à ce que l'on observe dans la rétinopathie diabétique [2]. La congestion veineuse est la conséquence d'une occlusion de la veine centrale de la rétine ou d'une de ses branches. L'augmentation de la pression intravasculaire qui en résulte entraîne une augmentation de la tortuosité et une dilatation des veines occluses.

Modifications de la tortuosité veineuse rétinienne

L'augmentation de la tortuosité vasculaire rétinienne est un signe relativement banal. Elle peut être localisée ou étendue à l'ensemble de l'arbre vasculaire rétinien, être uni ou bilatérale, n'intéresser que les artères, les veines, ou les veines et les artères (fig. 3). Sachant qu'une augmentation de la tortuosité artérielle et/ou veineuse isolée n'est pas forcément pathologique, l'examen du fond d'œil doit rechercher d'autres signes (hémorragies, exsudats, masse rétinienne ou choroïdienne)

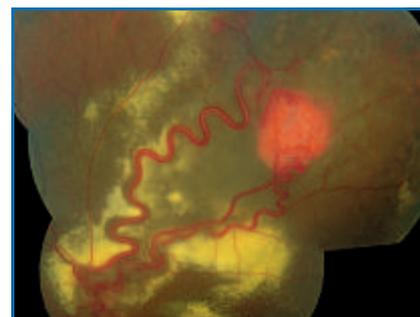


FIG. 3 : Accentuation majeure de la tortuosité de vaisseaux alimentant et drainant un volumineux hémangiome capillaire rétinien. Les modifications de la tortuosité sont associées à une dilatation des vaisseaux liés à une augmentation du débit sanguin localisée au niveau de l'hémangiome.

pouvant orienter vers un diagnostic. Le bilan peut ensuite être éventuellement complété par une tomographie en cohérence optique (OCT) et une angiographie à la fluorescéine si nécessaire.

Les modifications de la tortuosité veineuse ou artérioveineuse sont plus fréquentes que les modifications de la tortuosité artérielle isolée. Les pathologies à évoquer sont résumées dans le **tableau 1**. L'augmentation de la tortuosité veineuse en amont d'un croisement artérioveineux, ou dans le cadre d'une pré-occlusion de la veine centrale de la rétine, est la modification de la tortuosité vasculaire rétinienne la plus souvent observée. Dans ce cas, le tableau clinique retrouve d'autres signes permettant d'orienter vers le diagnostic (hémorragies, œdème papillaire, etc.), qui est confirmé par l'angiographie à la fluorescéine (fig. 4). En cas de mem-

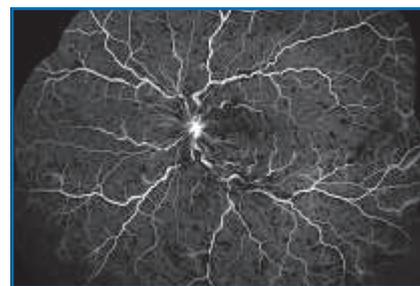


FIG. 4 : Augmentation de la tortuosité veineuse et, à un moindre degré, de la tortuosité artérielle dans un cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine.

Artères et veines	<ul style="list-style-type: none"> • Hypermétropie, rétinopathie des prématurés, membrane épimaculaire. • Syndrome de Bonnet-Dechaume-Blanc (syn. syndrome de Wyburn-Mason), neurofibromatose de type 1.
À prédominance veineuse (congestion veineuse et/ou ischémie rétinienne)	<ul style="list-style-type: none"> • Occlusion veineuse rétinienne, neuropathie optique compressive, <i>pseudotumor cerebri</i>. • Syndrome d'hyperviscosité, APS, RD. • Rétinopathie d'altitude, syndrome d'alcoolisme fœtal, dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, maladie de Rendu-Osler.
À prédominance artérielle (augmentation du débit sanguin)	<ul style="list-style-type: none"> • Coarctation de l'aorte, anémie, drépanocytose, fistule du sinus cardido-caverneux. • Coats, hémangiome capillaires rétiniens de la maladie de von Hippel-Lindau, autres tumeurs vasculaires.
Artères isolées	Tortuosité artérielle rétinienne familiale.

TABLEAU I : Diagnostics à évoquer en cas de modification de la tortuosité vasculaire rétinienne.

brane épimaculaire, la tortuosité intéressera les veines et les artères du pôle postérieur. Par ailleurs, l'examen du fond d'œil permettra de visualiser la membrane, qui pourra également être explorée en OCT.

Il semblerait que les variations fines de la tortuosité vasculaire rétinienne soient également corrélées aux facteurs de risque cardiovasculaire, avec en particulier une corrélation entre HTA, diminution de la tortuosité artérielle et augmentation de la tortuosité veineuse (fig. 5) [3]. Dans cette étude, les auteurs

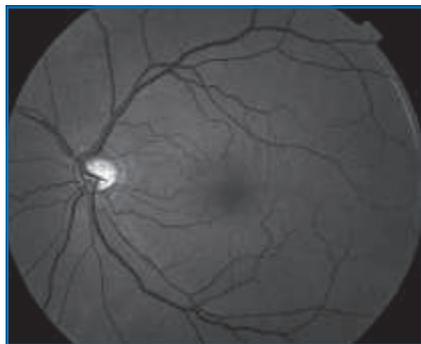


FIG. 5 : Diminution de la tortuosité artérielle et augmentation de la tortuosité veineuse chez un patient hypertendu.

ont utilisé une méthode d'étude automatique du degré de tortuosité vasculaire.

Modifications de la tortuosité artérielle rétinienne

Les anomalies de la tortuosité artérielle isolées sont rares. Il s'agit le plus souvent de tortuosités artérielles rétiniennes héréditaires (TARh), qui se caractérisent par une augmentation pathogénomique très marquée de la tortuosité des artères de 2^e et de 3^e ordres pouvant prendre un aspect tire-bouchonné (fig. 6: cas typique de TAR). Le mode de transmission est autosomique dominant. Les TARh ont été décrites pour la première fois en 1958 [4].

Actuellement, un peu plus de 100 cas ont été décrits dans la littérature [5]. Le calibre des artères tortueuses est normal, tout comme les bifurcations artérielles. Le réseau veineux est normal ainsi que les artères de 1^{er} ordre. Aucune autre anomalie vasculaire, telle que des vaisseaux de shunt (qui évoquent une augmentation du débit



FIG. 6 : Cas typique de tortuosités artérielles rétiniennes héréditaires.

sanguin), ou des microanévrismes, n'est retrouvée. L'angiographie à la fluorescéine ne retrouve aucune diffusion ni zone de non perfusion capillaire.

Les anomalies vasculaires sont plus marquées au pôle postérieur qu'en périphérie rétinienne (fig. 6). Les TARh sont habituellement isolées sur le plan général. On a cependant décrit des associations à des hémiparésies infantiles et des leuco-encéphalopathies [6], des hématuries et des crampes musculaires dans le cadre du syndrome HANAC [7]. Ces formes sont liées à une mutation du gène *COL4A1* [8], situé sur le chromosome 13 (q34). Ce gène code pour le collagène 4, un constituant des membranes basales vasculaires.

Chez les patients mutés, la paroi vasculaire est fragilisée, entraînant une susceptibilité aux hémorragies. Ces patients peuvent donc présenter des hémorragies rétiniennes, cérébrales ou urinaires, spontanément ou au décours d'un effort minime. Les hémorragies rétiniennes constituent la seule cause de baisse de l'acuité visuelle. Elles se résorbent habituellement spontanément, sans séquelle visuelle. Il existe par ailleurs un risque d'hémorragie cérébrale *in utero* et surtout périnatale, contre-indiquant l'accouchement par voie basse.

Dans les TARh, il a été démontré une augmentation de la tortuosité avec l'âge [9]. Ainsi, le diagnostic des formes typiques qui est aisé chez l'adulte, peut être beaucoup plus difficile chez l'enfant ou le jeune adulte, chez qui la tortuosité artérielle peut paraître normale. Dans les cas douteux, la présence, ou les antécédents d'hémorragie rétinienne, dans un contexte familial peut permettre d'orienter vers le diagnostic. La recherche de tortuosité doit alors également être répétée dans le temps et documentée par des photographies du fond d'œil.

Conclusion

L'évaluation de la tortuosité vasculaire rétinienne est habituellement réalisée de manière subjective. Dans la majorité des cas, les modifications de celle-ci entre dans le cadre d'un tableau clinique et sont sans conséquence pour la prise en charge. L'évaluation subjective et la mauvaise reproductibilité inter-observatrice peuvent poser problème quand le degré de modification de la tortuosité a des implications dans la prise en charge thérapeutique, comme dans le cas de la rétinopathie des prématurés [10]; ou diagnostique, comme dans le cas d'une recherche de syndrome HANAC. Il pourrait être utile, dans ces cas, de disposer d'une méthode de mesure automatique permettant de chiffrer les variations de la tortuosité.

POINTS FORTS

- ➔ L'évaluation de la tortuosité artérielle rétinienne est subjective.
- ➔ L'augmentation de la tortuosité vasculaire rétinienne dans un secteur du fond d'œil, ou la modification du degré de la tortuosité documentée au cours du temps, peut être considérée comme pathologique.
- ➔ Les modifications les plus souvent retrouvées sont l'augmentation de la tortuosité veineuse par congestion vasculaire en amont d'un croisement artérioveineux, ou d'une obstruction de la veine centrale de la rétine.
- ➔ L'augmentation isolée de la tortuosité artérielle rétinienne est rare, et doit faire penser au diagnostic de tortuosités artérielles héréditaires.

Bibliographie

1. WISE GN, DOLLERY CT, HENKIND P. The retinal circulation. First edition. New York. Harper & Row Publishers Inc. 1971.
2. TOLENTINO MJ, MILLER JW, GRAGOUDES ES *et al.* Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology*, 1996;103:1820-1828.
3. CHEUNG CY, ZHENG Y, HSU W *et al.* Retinal Vascular Tortuosity, Blood Pressure, and Cardiovascular Risk Factors. *Ophthalmology*, 2011;118:812-818.
4. BEYER EM. Familiäre tortuositas der kleinen netzhautarterien mit makulablutung. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1958.
5. SUTTER FK, HELBIG H. Familial Retinal Arteriolar Tortuosity: A Review. *Surv Ophthalmol*, 2003;48:245-255. Review.
6. VAHEDI K, MASSIN P, GUICHARD JP *et al.* Hereditary infantile hemiparesis, retinal arteriolar tortuosity, and leukoencephalopathy. *Neurology*, 2003;60:57-63.
7. PLAISIER E, GRIBOUVAL O, ALAMOWITZ S *et al.* COL4A1 mutations and hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps. *N Engl J Med*, 2007;357:2687-2695.
8. GOULD DB, PHALAN FC, VAN MIL SE *et al.* Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *N Engl J Med*, 2006;354:1489-1496.
9. WELLS CG, KALINA RE. Progressive inherited retinal arteriolar tortuosity with spontaneous retinal hemorrhages. *Ophthalmology*, 1985;92:1015-1024.
10. WALLACE DK, QUINN GE, FREEDMAN SF *et al.* Agreement among pediatric ophthalmologists in diagnosing plus and pre-plus disease in retinopathy of prematurity. *J AAPOS*, 2008;12:352-356.



→ V. KRIVOSIC

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

Les défis du quotidien : des algorithmes à la pratique de la rétine médicale

RÉSUMÉ : La prise en charge thérapeutique par injection intravitréenne des pathologies rétinienne se heurte aux contraintes du quotidien. Les résultats fonctionnels de la “vraie vie” sont ainsi nettement inférieurs à ceux des études pivotales et de leurs injections mensuelles.

L'objectif du traitement va donc être, à l'aide d'arbres décisionnels, de s'adapter au patient pour aboutir rapidement au cours du suivi à un traitement personnalisé, garant d'un meilleur résultat fonctionnel final.

→ H. ROUHETTE^{1, 2}, M. CONTE^{1, 2},
F. GUILLEMOT¹, I. SVOREN¹,
J. GIRE¹

¹ Centre ophtalmologique de MOUGINS.

² Collectif P1,5

Depuis presque 10 ans, le traitement de la plupart des pathologies rétinienne médicales a été révolutionné par l'arrivée des injections intravitréennes. Cependant, conserver l'acuité visuelle du patient et reproduire les résultats “théoriques” des études pivotales et de leur nombre important d'injections reste un défi “pratique” quotidien pour le rétinologue.

Partant du principe que le régime fixe d'injection mensuelle des études pivotales est impossible à réaliser en pratique quotidienne, des algorithmes théoriques sous forme d'arbres décisionnels sont régulièrement publiés en fonction des résultats de la littérature. Cependant, même ces arbres décisionnels sont difficiles à mettre en œuvre et se heurtent aux contraintes du quoti-

dien. La mise en pratique de la théorie et l'optimisation du traitement nécessitent en effet la conjonction de plusieurs facteurs : un environnement propice (il sera plus facile de suivre et traiter un patient mobile dont le domicile est peu distant du cabinet), la fixation d'un objectif concret (ne pas décourager le patient en proposant un surtraitement) et la régularité pendant de nombreux mois. Il faut également éviter que le patient soit dans l'angoisse d'une “sentence” de réinjection lors des différents bilans.

Albert Einstein a dit : “La théorie, c'est quand on sait tout (et que rien ne fonctionne). La pratique, c'est quand tout fonctionne (et que personne ne sait pourquoi).” Pour que tout fonctionne, il va donc falloir informer de la stratégie thérapeutique et s'adapter au patient. Le défi va ainsi être de simplifier et d'alléger le suivi, tout en respectant l'AMM (autorisation de mise sur le marché) et en maintenant un résultat anatomique et fonctionnel satisfaisant dans les maladies rétinienne que sont la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et les occlusions veineuses rétinienne.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

1. Les recommandations de l'HAS

“Dès que le diagnostic de DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire est posé, il est recommandé d'instaurer le plus précocement possible (< 10 jours) un traitement par anti-VEGF par voie intravitréenne, quel que soit le niveau d'acuité visuelle initial.” (HAS, juin 2012). Les anti-VEGF disponibles avec une AMM (autorisation de mise sur le marché) et un remboursement fin 2014 sont le ranibizumab (Lucentis) et l'aflibercept (Eylea). Il y a donc une seule classe thérapeutique avec deux produits différents. Mais les derniers rebondissements concernant le bécavizumab (Avastin) vont peut-être modifier la donne dans quelques mois.

Suite à l'arrêté du 30 avril 2014 [1], il est recommandé pour le **ranibizumab** de pratiquer une injection mensuelle pendant 3 mois consécutifs, puis de réaliser une phase de suivi avec contrôles toutes les 4 semaines (associant une mesure

de l'acuité visuelle en ETDRS, un examen du fond d'œil et une tomographie en cohérence optique) et de refaire une injection en cas de persistance de signes d'activité de la lésion néovasculaire, avec ou sans baisse d'acuité visuelle lors d'un des contrôles mensuels. Au cours de la phase de suivi, une nouvelle injection peut également être proposée en l'absence de signes d'activité néovasculaire, si les tentatives précédentes de suspendre le traitement ou d'allonger l'intervalle de réinjection ont conduit à des récurrences néovasculaires [1]. Le schéma d'administration de l'aflibercept est différent avec un contrôle et une injection tous les 2 mois après les trois injections mensuelles initiales. Les données d'efficacité et de tolérance de l'aflibercept n'ont pas mis en évidence d'avantage clinique par rapport au ranibizumab, et l'intérêt du suivi tous les 2 mois n'a pas été démontré en pratique réelle.

Un groupe d'experts internationaux vient tout récemment de publier des guidelines pour le suivi de la DMLA néovasculaire [2].

2. La pratique quotidienne ou la "vraie vie"

Plus que les résultats à 1 ou 2 ans ayant permis de valider l'efficacité des produits (MARINA et ANCHOR pour le ranibizumab, VIEW 1 et 2 pour l'aflibercept), nous allons nous intéresser aux résultats à 2 ans de la "vraie vie" selon l'expression désormais employée (la *real life* des Anglo-Saxons).

On sait à la lumière des études que plus il y a d'injections, meilleur est le résultat, même si cette donnée doit être tempérée par les dernières notions concernant le développement de l'atrophie géographique. Nous savons également maintenant après un an d'utilisation que le régime fixe bimensuel simplifié de l'aflibercept, très intéressant sur le plan de l'organisation ne convient pas à tous les patients.

En pratique clinique, **deux protocoles** sont donc actuellement employés, après la phase initiale des trois injections mensuelles : le PRN (*pro re nata*) et le *treat and extend*. La réalisation d'un examen OCT avant chacune des trois injections initiales, ou au moins au moment de la troisième injection, est importante car l'analyse rétrospective et la comparaison des clichés lors du contrôle à 4 ou 8 semaines (selon le produit) après cette troisième injection permettra de faire le diagnostic entre une mauvaise réponse et/ou une récurrence.

>>> **Le *treat and extend*** consiste, une fois l'efficacité anatomique et fonctionnelle obtenue, à augmenter progressivement de 2 semaines l'intervalle entre deux injections, en l'absence de récurrence exsudative et sans dépasser 12 semaines.

>>> **Le PRN (*pro re nata*)**, ou traitement à la demande, correspond aux recommandations d'utilisation du ranibizumab avec un contrôle mensuel et une injection en cas de signes d'activité de la maladie.

3. Quel protocole pour quels résultats dans la "vraie vie"?

Les études de la vraie vie, concernant en 2014 uniquement le ranibizumab, montrent que les patients sont globalement sous-traités avec des résultats fonctionnels décevants. Si le résultat obtenu après la phase d'induction se maintient souvent au 6^e mois, cela n'est plus du tout le cas à 1 an et encore moins à 2 ans.

Ainsi, dans l'étude AURA, sur 2 227 patients européens traités pour DMLA, le gain moyen à 2 ans est de +0,6 lettres avec en moyenne 7,2 IVT sur 2 ans [3], loin des +6,6 et +10,7 lettres des études MARINA et ANCHOR, même s'il est bien sûr difficile de faire la part de l'évolution de l'atrophie (spontanée ou induite par les anti-VEGF) dans la mesure de l'acuité visuelle. L'étude

LUMINOUS, prospective, observationnelle retrouve quant à elle, sur 2 001 patients traités pour DMLA, un gain à 2 ans pour les patients naïfs de +2 lettres pour 8,7 IVT en moyenne et 13,6 visites [4].

Dans l'étude COMPASS – multicentrique, prospective, en PRN, sur 2 232 patients – le nombre moyen d'IVT était de 4,5 avec 51,4 % des patients qui n'avaient que 3 IVT. Au cours du suivi, les auteurs retrouvaient une diminution progressive de l'acuité visuelle [5]. La stratégie PRN présente ainsi deux écueils principaux, bien étudiés par Droege [6, 7], qui expliquent une grande partie des mauvais résultats finaux : d'une part, le nombre important de visites qui posent le problème du déplacement et de l'accompagnement et, d'autre part, la peur de l'annonce d'un mauvais résultat au bilan. Ainsi, 62,1 % des patients craignent ce résultat, alors qu'ils ne sont que 19 % à avoir peur de l'injection [6, 7]. Dans l'étude HELIOS, prospective, observationnelle, uniquement 1/3 des 267 patients a une augmentation de la qualité de vie au questionnaire VQF 25 à 2 ans [8].

Les résultats du *treat and extend*, initialement proposé par Spaide [9], semblent plus intéressants dans la pratique quotidienne, non seulement en ce qui concerne l'organisation mais aussi les résultats qui sont meilleurs, avec plus d'injections mais un nombre de visites sensiblement identique [10].

Abadi retrouve ainsi, sur une série prospective de 120 patients, un gain moyen de +8 lettres à 2 ans avec 14,2 injections dont 5,6 la 2^e année [11]. De même, dans l'étude norvégienne LUCAS, multicentrique, le gain moyen à 2 ans sur 441 cas est de +6,6 lettres avec 6,9 injections la 2^e année [12].

Nous saurons dans quelques mois si les résultats des études de "vraie vie" concernant l'aflibercept sont différents.

	Avantages	Inconvénients
Mensuel fixe Schéma des études	Meilleurs résultats	<ul style="list-style-type: none"> • Grand nombre IVT • Diminution de la qualité de vie • Diminution de la compliance par lassitude (sous-traitement) • Augmentation des risques • Coût pour la société
PRN (réactif) Phase d'induction puis contrôles mensuels et retraitement si récurrence	Moins d'IVT Évite de traiter inutilement	<ul style="list-style-type: none"> • Incertitude du patient • Risque de rebond et d'aggravation • Suivi mensuel • Mauvais résultats dans la vraie vie
Treat and extend (proactif) Phase d'induction puis augmentation progressive de l'intervalle de traitement	Bons résultats Absence d'effet "yoyo"	<ul style="list-style-type: none"> • Prendre le risque de traiter un œil sans récurrence

TABLEAU I : Avantages et inconvénients des protocoles de traitement.

Il est intéressant de noter que la série récente de 27 cas de DMLA traitée par ranibizumab bimensuel après la phase d'induction, donc selon le schéma thérapeutique de l'aflibercept, a montré des résultats satisfaisants à 1 an avec un gain moyen de +8,4 lettres pour 8,77 IVT [13].

Les avantages et les inconvénients des différents régimes de traitement sont ainsi résumés dans le **tableau I**. Les résultats du questionnaire PAT 2014 publiés lors de la dernière *American Academy* ont montré que le protocole le plus utilisé par les ophtalmologistes (78 % des Américains et 56 % en dehors des États-Unis) est le *treat and extend* [14].

Un arbre décisionnel schématisé va servir de point de repère et pourra être exposé au patient, chaque cas étant bien sûr particulier. Un des buts du suivi des premiers mois va ainsi être de déterminer le délai de récurrence, ce qui permettra d'adapter le rythme de suivi et de surveillance à chaque patient pour aboutir à un suivi personnalisé (**fig. 1**).

Les occlusions veineuses rétiniennes (OVR)

1. Les recommandations de l'HAS

Dans le traitement de l'œdème maculaire des OVR, le choix est possible entre deux classes médicamenteuses et trois produits. La **dexaméthasone** en implant intravitréen (Ozurdex) a été le premier traitement à avoir en 2011 une AMM et le remboursement dans le traitement de l'œdème maculaire des occlusions veineuses rétiniennes. C'est un traitement de première intention.

Les anti-VEGF, **ranibizumab** (Lucentis) et **aflibercept** (Eylea) sont, comme la dexaméthasone (Ozurdex), un traitement de première intention de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne. Le traitement par ranibizumab doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de trois acuités visuelles stables lors des contrôles mensuels.

À l'inverse, l'absence d'amélioration de l'acuité visuelle lors de trois injections

consécutives mensuelles justifie l'arrêt du traitement [1].

En l'absence de données de comparaison directe entre les produits, le choix de l'un ou l'autre de ces médicaments se fera en tenant compte de leur efficacité propre, des caractéristiques du patient, des contre-indications, des effets indésirables potentiels et des contraintes de suivi. Par conséquent, l'âge du patient, sa capacité à se déplacer pour recevoir des injections répétées d'anti-VEGF, la présence du cristallin et l'existence d'un glaucome en raison du risque d'hypertension intraoculaire accru et de cataracte avec la dexaméthasone seront des critères importants à prendre en compte pour l'instauration de l'un ou l'autre de ces traitements. Là aussi, un groupe d'experts internationaux vient tout récemment de publier des recommandations pour le traitement par ranibizumab des OVR [15].

2. La pratique quotidienne ou la "vraie vie"

Dans la DMLA néovasculaire, le traitement doit être instauré en urgence quelle que soit l'acuité visuelle. En revanche, dans les OVR, le niveau d'acuité visuelle intervient dans l'indication thérapeutique, et il est habituellement admis de traiter à partir d'une acuité visuelle $\leq 5/10$ (**fig. 2**).

3. Mais par quel traitement ?

Il ne faut pas oublier qu'avant l'ère des IVT, la photocoagulation laser focale a fait la preuve de son efficacité dans l'œdème maculaire des occlusions de branche veineuse rétinienne (OBVR), et sera au mieux réalisée à la disparition des hémorragies. Dans les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVC), une photocoagulation panrétinienne urgente doit être réalisée dans les formes ischémiques pour éviter l'apparition d'un glaucome néovasculaire.

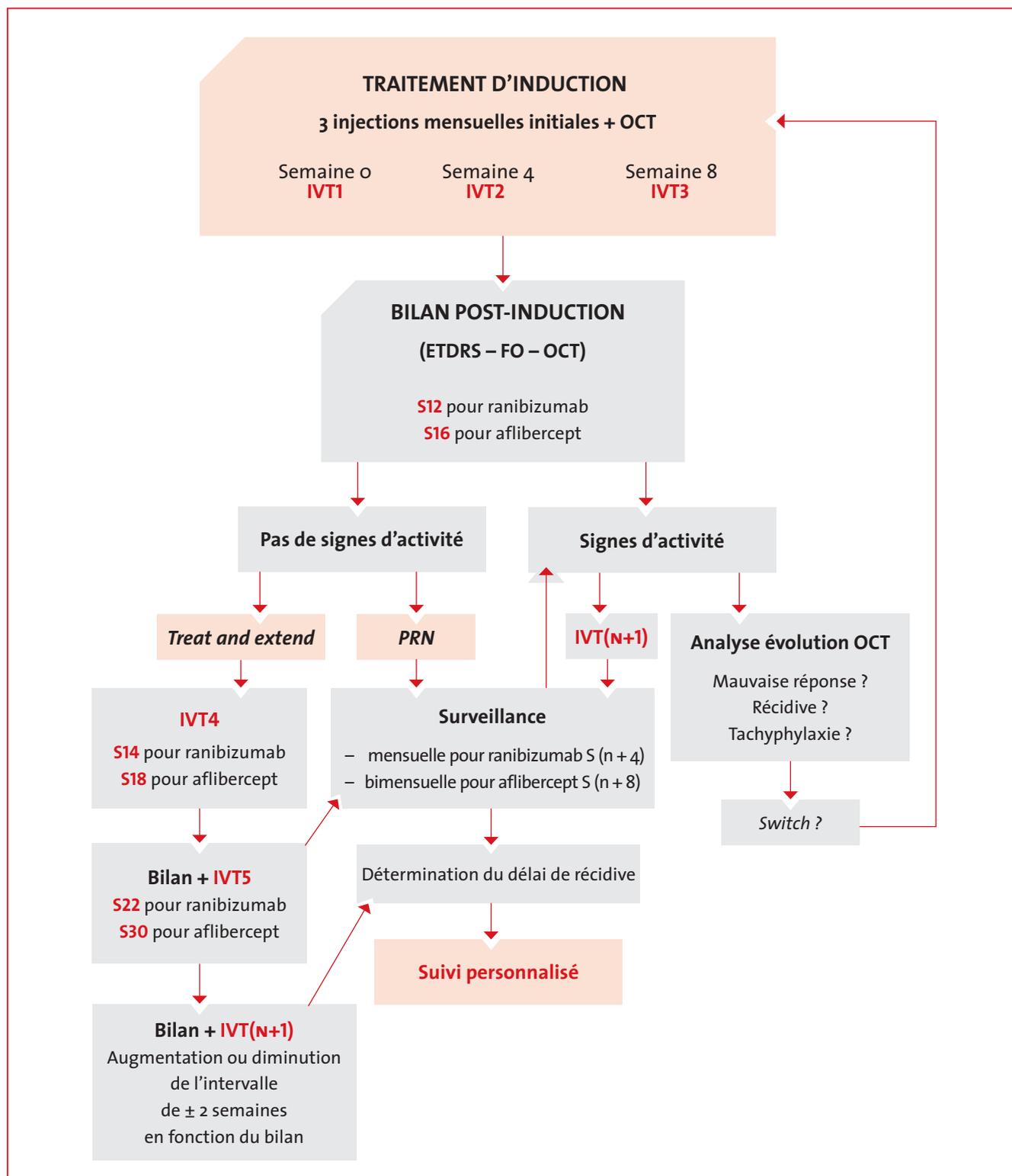


Fig. 1 : Schémas de traitement par anti-VEGF dans la DMLA.

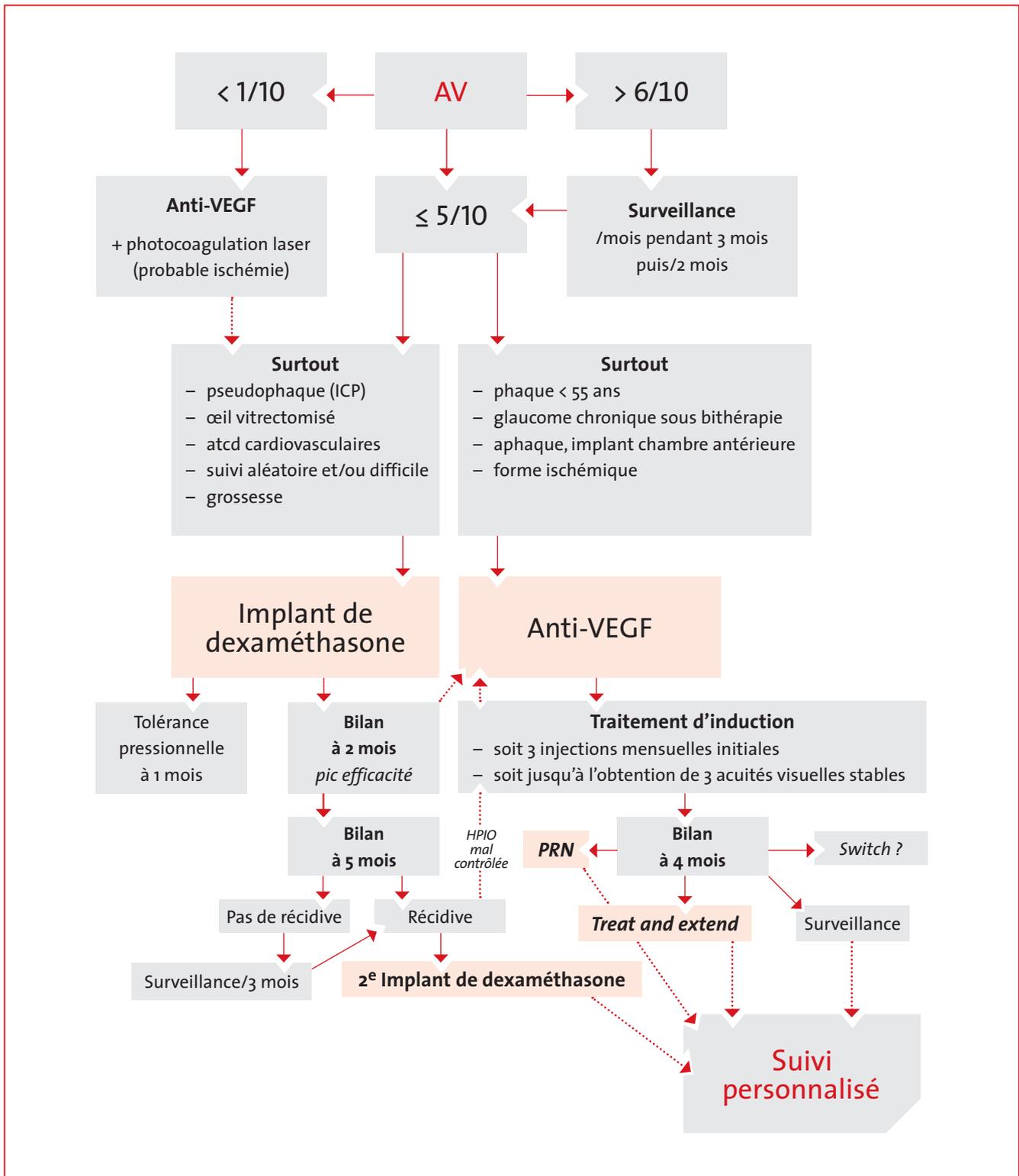


FIG. 2 : Traitement de l'œdème maculaire des OVR.

Tant que nous ne disposons pas des résultats de l'étude de phase 4 COMO (dexaméthasone versus ranibizumab), la comparaison des résultats entre les différents produits est impossible et doit être évitée, le design des différentes études pivotales (GENEVA pour la dexaméthasone, BRAVO et CRUISE pour le ranibizumab, GALILEO et COPERNICUS pour l'aflibercept) étant différent.

Nous disposons de peu d'études de la vraie vie à long terme dans les OVR. En ce qui concerne le ranibizumab, l'étude HORIZON a prolongé les études CRUISE et BRAVO et retrouve une diminution du gain visuel à 2 ans. Une trentaine de patients ont encore été suivis dans l'étude RETAIN avec un suivi moyen de 49 mois [16]. Au terme du suivi de cette étude, un peu moins de la moitié des patients a été consolidé, c'est-à-dire n'a pas reçu d'IVT depuis 6 mois avec stabilité de l'AV et absence de récurrence en OCT (44 % dans les OVCR pour 32 patients, 50 % dans les OBVR pour 34 patients). La 4^e année, il y a encore en moyenne 5,9 IVT dans les OVCR et 3,2 dans les OBVR.

En ce qui concerne l'implant de dexaméthasone, le collectif P1,5 a prolongé l'étude REMIDO [17] en rétrospectif sur 94 patients. Au terme d'un suivi moyen de 26,3 mois, 80,4 % des patients ont eu moins de trois injections (nombre moyen d'injection de 2,6), avec un taux de consolidation de 51,6 % [18].

Le choix du produit de première intention va donc se faire principalement en fonction des caractéristiques générales et oculaires du patient. Le suivi et la surveillance seront ensuite spécifiques à chaque classe thérapeutique (**fig. 2**). Pour les anti-VEGF, les avantages et les inconvénients des différents protocoles de traitement possibles après la phase d'induction et les injections mensuelles) sont identiques à ceux de la DMLA (**tableau 1**) et un *switch* entre

les produits est toujours possible, dans le respect des contre-indications.

Conclusion

Les résultats fonctionnels des études de la "vraie vie" sont souvent décevants à long terme, loin de ceux des études pivotales. Les principales raisons de ces mauvais résultats sont un nombre moins important d'injections et un suivi irrégulier, témoins des difficultés à faire adhérer les patients au schéma thérapeutique.

L'évolution doit donc se faire de plus en plus en pratique quotidienne vers une personnalisation du traitement par injections intravitréennes des maladies rétinienne. Cette adaptation à chaque patient, à partir d'arbres décisionnels simplifiés, va permettre une meilleure adhésion au projet thérapeutique, un meilleur suivi et une optimisation des résultats fonctionnels.

Bibliographie

- JORF n°0106. Arrêté du 30 avril 2014 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Mai 2014 – page 7765 texte n° 18.
- SCHMIDT-ERFURTH U, CHONG V, LOEWENSTEIN A *et al.* Guidelines for the management of neovascular ARMD by the European Society of Retina Specialists. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:1144-1167.
- HOLZ FG, TADAYONI R, BEATTY S *et al.* Multi-country real-life experience of anti-VEGF therapy for wet ARMD. *Br J Ophthalmol*, 2014;305-327.
- MITCHELL P *et al.* Communication orale. AAO, 2014. Chicago.
- WOLF A, KAMPIK A. EFFICACY of treatment with ranibizumab in patients with ARMD in routine clinical care: data from the COMPASS health services research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014;252:647-655.
- DROEGE KM, MUETHER PS, HERMANN MM *et al.* Adherence to ranibizumab treatment for neovascular ARMD in real life. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013; 251:1281-1284.
- DROEGE KM, CARAMOY A, HERSTEN A *et al.* Patient preference of ranibizumab treatment regimen for ARMD – monthly injections versus PRN. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014;252:31-34.
- RAKIC JM, LEYS A, DENHAERYNCK K *et al.* Real world variability in ranibizumab treatment and associated clinical quality of life, and safety outcomes over 24 months in patients with neovascular ARMD: the HELIOS study. *Clin Ophthalmol*, 2013;7:1849-1858.
- SPAIDE R. RANIBIZUMAB according to need: a new treatment for ARMD. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:679-680.
- OUBRAHAM H, COHEN SY, SAMIMI S *et al.* Inject and extend dosing versus as needed: a comparative study of ranibizumab in exudative ARMD. *Retina*, 2011;31:26-30.
- ABEDI F, WICKREMASINGHE S, ISLAM AF *et al.* Anti-VEGF treatment in neovascular ARMD: a treat-and-extend protocol over 2 years. *Retina*, 2014;34:1531-1538.
- BERG K *et al.* Communication orale. AAO, 2014. Chicago.
- COHEN SY, MALOBERTI B, FAJNKUCHEN F *et al.* Bimonthly ranibizumab for neovascular ARMD. *Ophthalmologica*, 2014;231: 80-85.
- HEIER J *et al.* Communication orale. AAO, 2014. Chicago.
- GERDING H, MONES J, TADAYONI R *et al.* Ranibizumab in RVO: treatment recommendations by an expert panel. *Br J Ophthalmol*, doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305041.
- CAMPOCHIARO PA *et al.* Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology*, 2014; 121:209-219.
- MATONTI F, MEYER F, GUIGOU S *et al.* Ozurdex in the management of the macular edema following RVO in clinical practice. *Acta Ophthalmol*, 2013;91:584-586.
- POMMIER S *et al.* Communication orale. SFO, 2014. Paris.



→ H. ROUHETTE

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

Cas cliniques

Les jeunes du CFSR

RÉSUMÉ : La cession des “jeunes du CFSR”, organisée au cours de la réunion du CFSR 2014, a de nouveau été l’occasion de présenter des sujets originaux travaillés en binôme. Cette cession s’est articulée autour de trois grandes thématiques :

- l’imagerie dynamique de la rétine qui consiste à visualiser (avec ou sans colorant) en temps réel la circulation vasculaire rétinienne et choroïdienne ;
- l’imagerie multimodale des décollements de l’épithélium pigmentaire pour en déterminer aussi précisément que possible son étiologie (vascularisé, idiopathique...);
- les lésions achromes du fond d’œil, avec une mise au point sur les différents examens à réaliser pour ne pas se faire piéger.

→ **B. WOLFF**

Service du Professeur Sahel, Fondation
ophtalmologique Rothschild, PARIS.
Centre d’Ophtalmologie Maison Rouge,
STRASBOURG.

L’imagerie dynamique de la rétine



→ **B. WOLFF¹, G. MICHEL²,
L. CASTELNOVO²**

¹ Fondation ophtalmologique
Rothschild, PARIS.

² Centre d’Ophtalmologie
Maison Rouge, STRASBOURG.

Cette technique d’imagerie consiste à observer en temps réel les flux vasculaires rétinien et choroïdiens. Pour obtenir ces informations, un angiographe SLO (*scanning laser ophthalmoscopy*) est indispensable grâce à son système de visualisation en temps réel du fond d’œil.

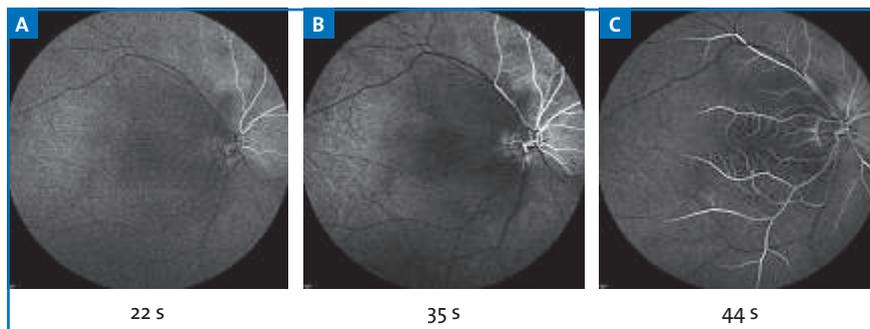


FIG. 1 : Ralentissement circulatoire majeur observé au cours d’une occlusion de l’artère centrale de la rétine.

L’utilisation de produits de contraste (fluorescéine ou vert d’indocyanine) reste le *gold standard* pour observer la dynamique vasculaire. Néanmoins, la caméra infrarouge peut aussi donner des informations sur le flux vasculaire, en montrant la pulsatilité des vaisseaux (artériel et veineux).

L’étude des occlusions vasculaires rétinien représente l’une des principales applications de l’imagerie dynamique. Le temps de remplissage artérioveineux rétinien est de

5 à 10 secondes chez un sujet sain. En cas d’occlusion de l’artère centrale de la rétine, on pourra ainsi observer un ralentissement circulatoire majeur, souvent supérieur à une minute (*fig. 1*). Ce ralentissement circulatoire, en général moins marqué, peut aussi se retrouver dans certaines formes d’occlusions veineuses centrales (OVCR type A) (*fig. 2*). Dans ces cas, une pulsatilité artérielle visible avec la caméra infrarouge est observée, témoignant d’une baisse du débit vasculaire rétinien.

L'imagerie dynamique peut aussi s'avérer très utile, même lorsqu'il n'y a pas d'occlusion vasculaire.

Dans le cadre d'une DMLA (fig. 3), la vidéoangiographie nous informe immédiatement de la présence d'une anastomose rétinocoroïdienne au sein d'une plaque néovasculaire sous-épithéliale.

L'hyperfluorescence en tête d'épingle est très précoce en ICG. La vidéo per-

met de ne pas perdre les informations des temps précoces.

Dans un contexte de vasculopathie polypoïdale, la pulsativité immédiate du polype est caractéristique (fig. 4). L'aspect dynamique de cette imagerie peut également s'avérer intéressant dans les pathologies inflammatoires avec retentissement choroïdien, notamment grâce à l'apport de l'ICG (fig. 5 et 6). Enfin, le diagnostic de macroané-

vrisme artériel peut être confirmé de manière très rapide en montrant une pulsativité caractéristique de la lésion (fig. 7).

L'imagerie dynamique est donc une technique de choix pour l'évaluation des circulations vasculaires rétiniennes et choroïdiennes. Elle permet aussi de ne pas perdre les informations précieuses des temps précoces de l'angiographie.

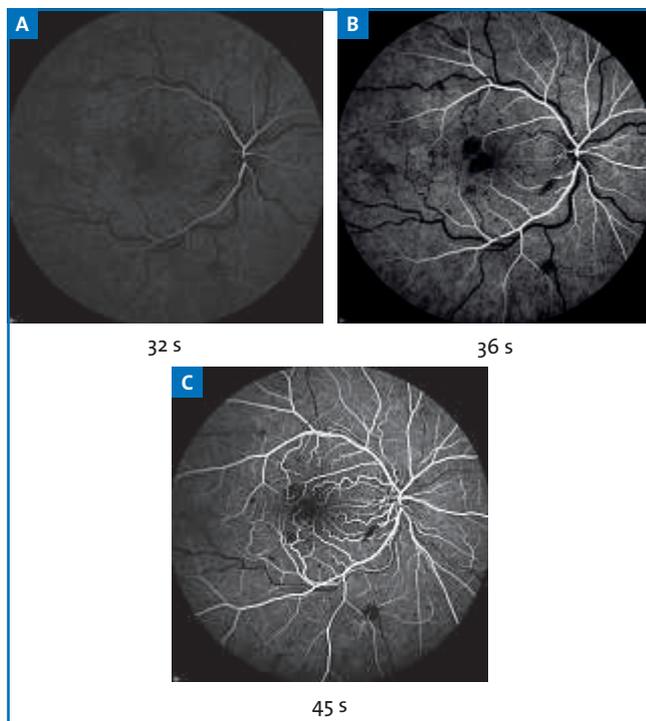


FIG. 2 : Ralentissement circulatoire observé au cours d'une occlusion de la veine centrale de la rétine.

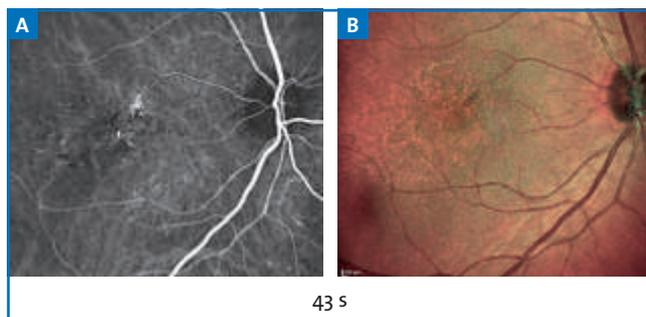


FIG. 3 : Anastomose rétinocoroïdienne (flèche) vue aux temps précoces de l'angiographie en ICG (A). L'imagerie "multicolor" montre l'hémorragie punctiforme (B).

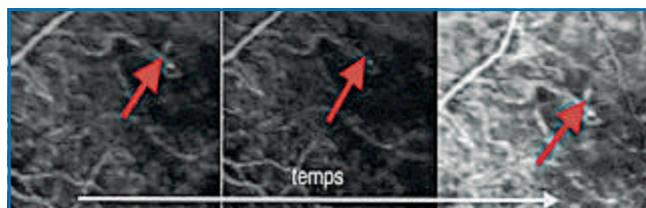


FIG. 4 : Pulsativité d'une lésion vasculaire polypoïdale.

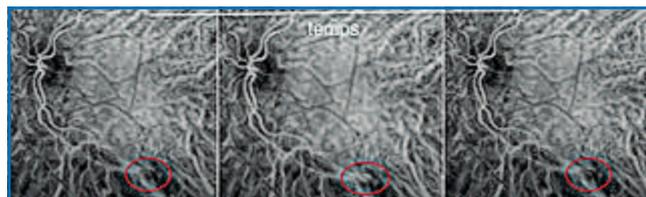


FIG. 5 : Pulsativité des gros vaisseaux choroïdiens observée dans un contexte d'effusion uvéale.

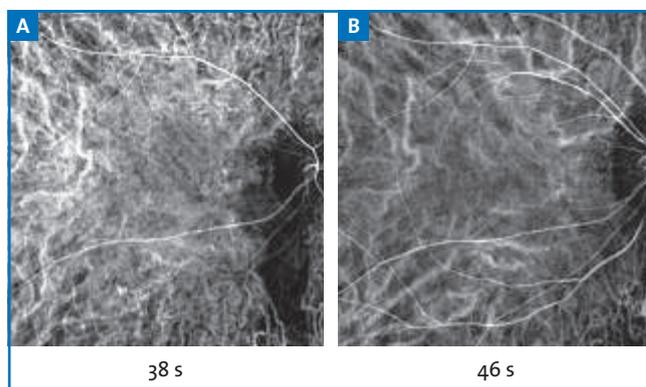


FIG. 6 : Hypoperfusion choroïdienne précoce chez un patient présentant une rétinocoroïdopathie de Birdshot.

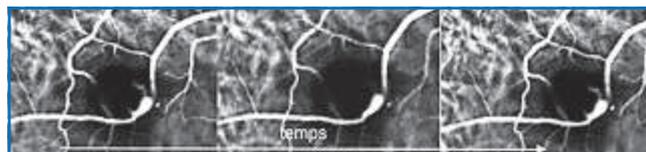


FIG. 7 : Pulsativité caractéristique d'un macroanévrisme artériel.

Le DEP dans tous ses états



→ A. GIOCANTI¹,
G. SOUTEYRAND²

¹ Service d'Ophthalmologie,
Hôpital Avicenne,
Département
hospitalo-universitaire
Vision et Handicaps,
BOBIGNY.

² Service d'Ophthalmologie,
Hôpital universitaire de
Genève, Département de
Neurosciences cliniques,
GENÈVE, SUISSE.

La mise en évidence d'un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) en OCT conduit à se poser la question de son étiologie et du pronostic évolutif de la maladie sous-jacente.

Les pathologies pouvant aboutir à la formation d'un DEP sont variées, et la combinaison de la clinique à l'imagerie multimodale permet le plus souvent d'accéder au diagnostic étiologique.

Nous illustrons ici l'importance du choix approprié de l'imagerie pour faire un diagnostic étiologique précis en cas de DEP, et en apprécier l'évolutivité.

1. DMLA exsudative : DEP séreux avec néovaisseaux dans l'encoche (fig. 8)

L'OCT retrouve un DEP dont le contenu est hyporéfléctif, associé à un décollement séreux rétinien (DSR) qui nous évoque la présence d'un néovaisseau.

L'angiographie à la fluorescéine est, dans ce cas, l'examen clé permettant de mettre en évidence le remplissage homogène d'un DEP séreux associé à l'empreinte caractéristique, correspondant au néovaisseau localisé dans l'encoche du DEP.

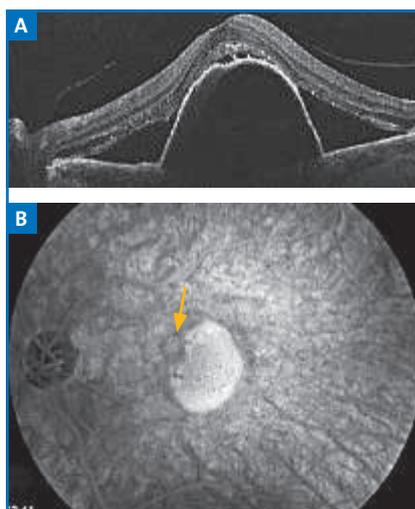


FIG. 8 : DEP séreux avec néovaisseau dans l'encoche. OCT B-scan horizontal central (A) : volumineux décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP), associé à la présence d'un décollement séreux rétinien (DSR). Angiographie à la fluorescéine (B) : remplissage homogène du DEP. Empreinte d'un néovaisseau (flèche) dans l'encoche du DEP responsable des signes exsudatifs sous-rétiens.

2. DMLA exsudative avec DEP fibrovasculaire (fig. 9)

L'OCT révèle un DEP bilobé associé à la présence d'une composante hyper-réfléctive localisée directement à la face postérieure de l'épithélium pigmentaire, correspondant probablement à la prolifération néovasculaire rétro-épithéliale. Le DEP est surmonté d'un DSR.

Le cliché couleur retrouve la présence d'une vaste lésion du pôle postérieur composée d'hémorragies profondes, d'exsudats et de migrations pigmentaires.

Dans ce cas, l'angiographie signe le diagnostic de DEP fibrovasculaire, associant à la fois des zones de remplissage homogène du DEP par la fluorescéine et des zones de remplissage plus hétérogènes signant la composante néovasculaire du DEP. Les temps tardifs de l'angiographie révèlent également la présence de pinpoints en inféro-maculaire caractéristiques de néovascularisation occulte.

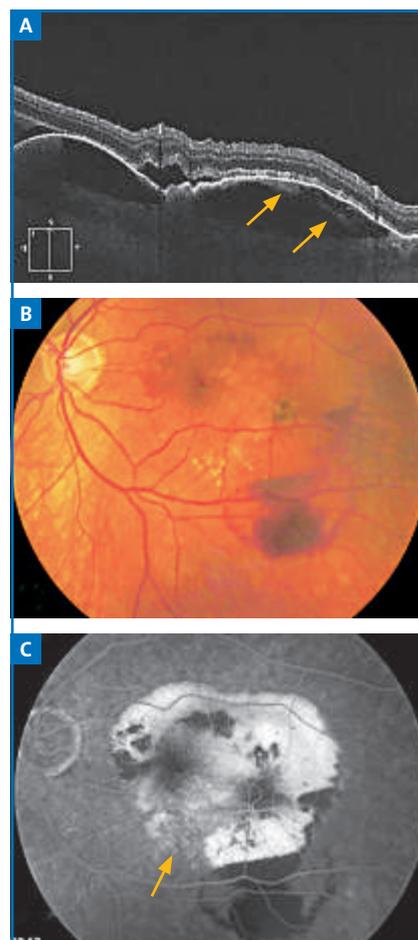


FIG. 9 : DEP fibrovasculaire. OCT B-scan vertical central (A) : DEP bilobé avec présence d'une formation hyper-réfléctive en arrière de l'épithélium pigmentaire (flèches jaunes), associé à la présence d'un décollement séreux rétinien (DSR). Cliché couleur (B) : lésion fibrohémorragique du pôle postérieur. Angiographie à la fluorescéine (C) : remplissage homogène d'une partie du DEP (temporal supérieur) et plus hétérogène du reste du DEP signant son caractère fibrovasculaire. Sur les clichés tardifs, diffusions à type de *pinpoints* (flèche) en faveur d'une néovascularisation choroïdienne occulte.

3. Vasculopathie polypoidale (fig. 10)

L'OCT permet une fois de plus le diagnostic de DEP associé à une formation circulaire sous-épithéliale bien limitée. Le cliché couleur retrouve des exsudats au pôle postérieur. L'angiographie à la fluorescéine retrouve un remplissage homogène par la fluorescéine du DEP, mais n'apporte pas d'éléments supplé-

mentaires pour le diagnostic étiologique. En revanche, l'angiographie au vert d'indocyanine permet de mettre en évidence deux lésions vasculaires arrondies, hyperfluorescentes qui signent le diagnostic de vasculopathie polypôidale.

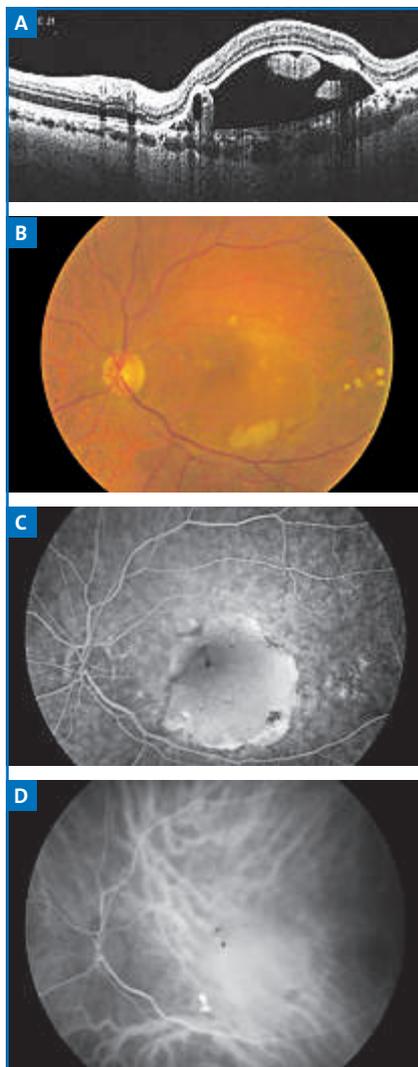


FIG. 10 : Vasculopathie polypôidale. OCT B-scan horizontal (A) : volumineux décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP), associé à la présence d'une formation circulaire sous l'épithélium pigmentaire (flèche). Photographies couleurs (B) : présence d'exsudats au pôle postérieur organisés en couronne. Angiographie à la fluorescéine (C) : remplissage homogène du DEP d'aspect arrondi dont les bord sont bien limités et sans diffusion de fluorescéine au-delà des limites du DEP. Angiographie au vert d'indocyanine (D) : visualisation des dilata-tions polypôidales.

4. DEP idiopathiques multiples (fig. 11)

Chez cette patiente de 66 ans, les clichés couleur permettent d'observer la distribution d'une multitude de DEP, bilatéralement, localisés au pôle postérieur, mais aussi en périphérie au-delà des arcades vasculaires temporales. L'OCT met en évidence le soulèvement classique de l'EP et le caractère non exsudatif de ces DEP sans DSR ni œdème intrarétinien associé. L'angiographie à la fluorescéine retrouve une simple imprégnation du DEP et infirme dans ce cas la présence d'une néovascularisa-

tion choroïdienne pouvant compliquer la pathologie.

Ces quelques cas de DEP illustrent l'intérêt grandissant de l'imagerie multimodale face à la multitude sémiologique et étiologique des DEP. La combinaison de différents types d'imagerie rétinienne est indispensable pour le clinicien dans la démarche diagnostique et l'appréciation du pronostic de la pathologie ophtalmologique.

Remerciements aux Dr Delahaye-Mazza, Dr Fajnkuchen et au Pr Karine Angioï-Duprez pour leurs visuels.



FIG. 11 : DEP multifocaux idiopathiques. Rétinographies couleurs : multiples DEP bilatéraux, débordant de l'aire maculaire (A). Angiographie à la fluorescéine (B) : remplissage des DEP aux temps tardifs, sans diffusion. L'OCT-SD met en évidence la présence de soulèvements séreux de l'EP sans signes exsudatifs associés.

Lésions achromes uniques du fond d'œil : comment ne pas se faire piéger ?



→ S. TICK¹, L. MAHIEU²,
 A. FRETON³
¹ CHNO des Quinze-Vingts,
 PARIS.
² Hôpital Pierre-Paul-Riquet,
 TOULOUSE.
³ Clinique du Parc Impérial,
 NICE.

Les lésions tumorales achromes malignes ou bénignes du fond d'œil sont des lésions rares et peuvent parfois, en l'absence d'une imagerie multimodale complète, être de diagnostic difficile.

Cas n° 1

Hémangiome choroïdien ou choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC)?

Les hémangiomes choroïdiens circonscrits sont des tumeurs vasculaires bénignes du fond d'œil. Leur diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Ici, le cas d'un patient de 40 ans sans antécédent connu, présentant une baisse visuelle rapidement progressive unilatérale gauche à 2/10. L'OCT initial montre

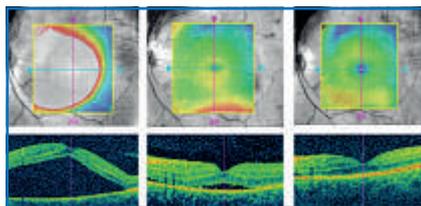


FIG. 12: Résolution spontanée du décollement séreux (DSR) rétinien chez un patient de 40 ans avec amélioration visuelle en 2 mois, faisant porter le diagnostic initial de CRSC.



FIG. 13: Photographie couleur (A) de la lésion suprapapillaire achrome de l'œil gauche. La lésion est orangée, arrondie et circonscrite. Le cliché en autofluorescence objective la lésion suprapapillaire hypoauto-fluorescente associée à un aspect de coulée gravitationnelle due au DSR chronique.

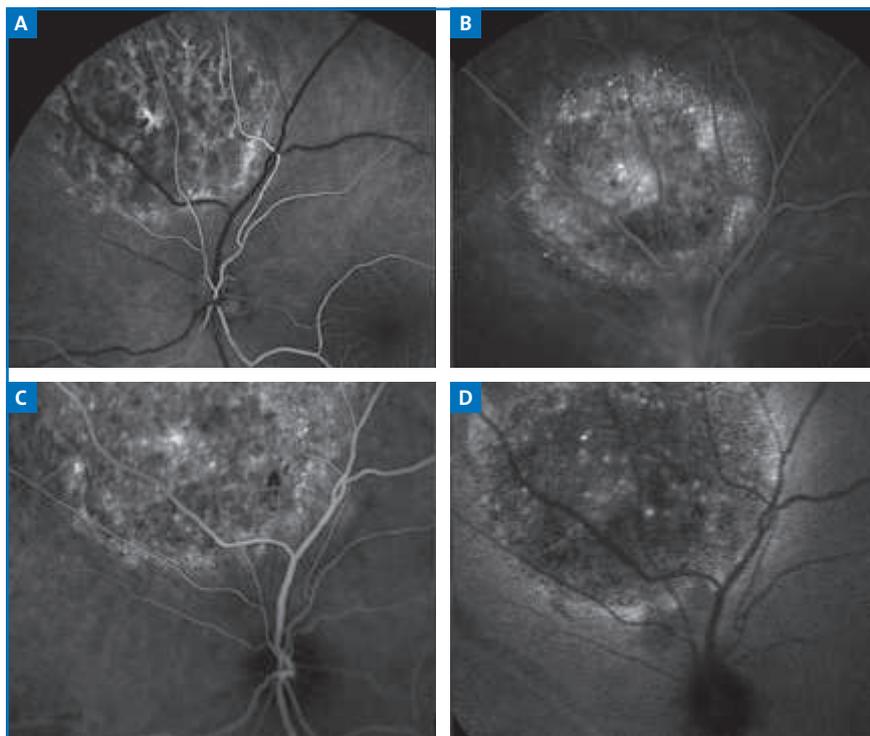


FIG. 14: L'angiographie à la fluorescéine : visualisation du réseau vasculaire intratumoral. Hyperfluorescence progressive avec *pinpoints* visibles sur les séquences tardives de l'angiographie (A, B). Angiographie au vert d'indocyanine. Effet *washout* caractéristique au temps tardif de l'ICG.

alors un décollement séreux rétinien (DSR).

La vision s'améliore spontanément en 2 mois avec une régression totale du DSR maculaire en OCT (fig. 12). Le diagnostic initialement posé, fondé

sur l'examen OCT, est celui d'une chorioretinopathie séreuse centrale. L'imagerie multimodale grand champ et l'examen attentif clinique du fond d'œil permettent de visualiser une lésion orangée en relief suprapapillaire (fig. 13 et 14) :

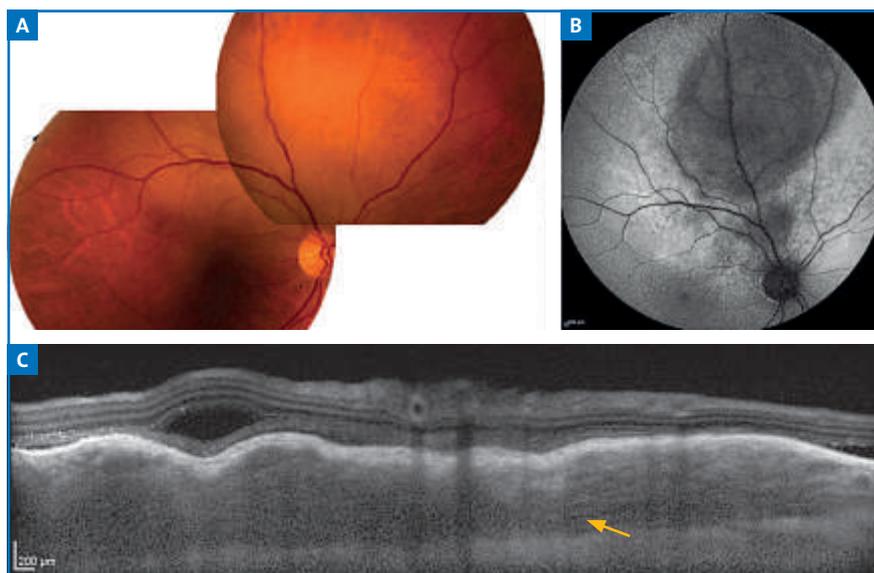


FIG. 15: Cliché couleur (A) : lésion achrome suprapapillaire droite. Hypoautofluorescence de la lésion avec coulée gravitationnelle hyperautofluorescente (B). L'OCT en mode EDI objective une lésion intrachoroïdienne, hyporéfléctive (flèche jaune) associée à une désorganisation de la rétine externe sus-jacente.

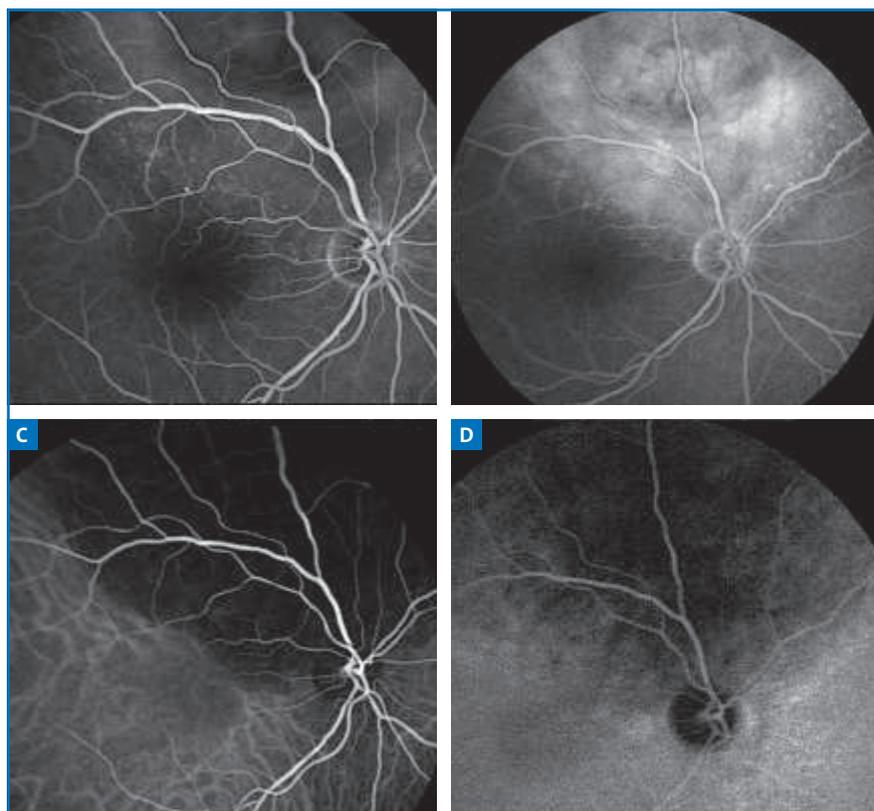


FIG. 16: Angiographie à la fluorescéine (A) : la lésion est longtemps hypofluorescente avec une imprégnation progressive du décollement rétinien et de la lésion ainsi que des *pinpoints* visibles sur les séquences tardives. Angiographie au vert d'indocyanine (B) : la lésion reste hypofluorescente tout au long de la séquence angiographique.

- la lésion choroïdienne est circonscrite et exsudative en OCT (œdème rétinien sus-jacent, DSR périlésionnel);
- l'imagerie en autofluorescence met en évidence une coulée gravitationnelle hyperautofluorescente en relation avec le **DSR chronique** et des altérations de l'épithélium pigmentaire bilatérales initialement trompeuses. La lésion suprapapillaire paraît globalement hypoautofluorescente;
- en angiographie à la fluorescéine, on retrouve une imprégnation progressive et inhomogène associée à des *pinpoints* visibles sur les séquences tardives. L'angiographie au vert d'indocyanine permet de mettre en évidence un effet **“washout”** tardif spécifique.

Le diagnostic porté, rendu possible par l'imagerie multimodale, est celui d'un hémangiome choroïdien dont l'épaisseur sera mesurée par échographie (lésion isoéchogène sans excavation choroïdienne). L'activité exsudative est variable dans le temps et peut expliquer la régression spontanée du DSR dans ce cas.

• Cas n° 2

Hémangiome choroïdien ou métastase choroïdienne? (fig. 15 et 16)

Une patiente de 68 ans se présente avec une lésion achrome suprapapillaire ressemblant étrangement au cas précédent au regard de l'imagerie couleur ou de l'examen en autofluorescence (lésion hypoautofluorescente et décollement rétinien périlésionnel hyperautofluorescent).

Là encore, l'imagerie multimodale permet de redresser le diagnostic :

- l'OCT en mode EDI (*enhanced depth imaging*) permet de mettre en évidence une **lésion intrachoroïdienne, hyporéfléctive** associée à une désorganisa-

tion de la rétine externe sus-jacente et à un DSR;

– à l'angiographie à la fluorescéine peu spécifique, la lésion est longtemps hypofluorescente avec une imprégnation progressive du décollement rétinien et de la lésion ainsi que des **pinpoints** visibles sur les séquences tardives;

– à l'angiographie au vert d'indocyanine, plus spécifique, la lésion reste hypofluorescente tout au long de la séquence angiographique. L'échographie confirme la présence d'une lésion solide hyperéchogène de 3 mm d'épaisseur sans excavation choroïdienne.

Le bilan systémique, réalisé parallèlement aux investigations ophtalmologiques, permet de mettre en évidence un adénocarcinome pulmonaire, confirmant la nature secondaire de la lésion choroïdienne.

• Cas n° 3

Métastase choroïdienne ou ostéome choroïdien? (fig. 17)

Ici, le cas d'une lésion achrome ronde, circonscrite du pôle postérieur chez un patient de 55 ans adressé pour métastase choroïdienne.

L'OCT montre une lésion intrachoroïdienne hyporéflexive, mais l'épithélium pigmentaire et la rétine externe sus-jacente paraissent parfaitement conservés, expliquant la normalité de l'autofluorescence qui est rare dans les métastases choroïdiennes.

L'échographie permettra le diagnostic d'ostéome choroïdien devant une lésion plane intrachoroïdienne calcifiée.

Dans le cadre des ostéomes, l'autofluorescence est variable. Une hyperautofluorescence peut être retrouvée en

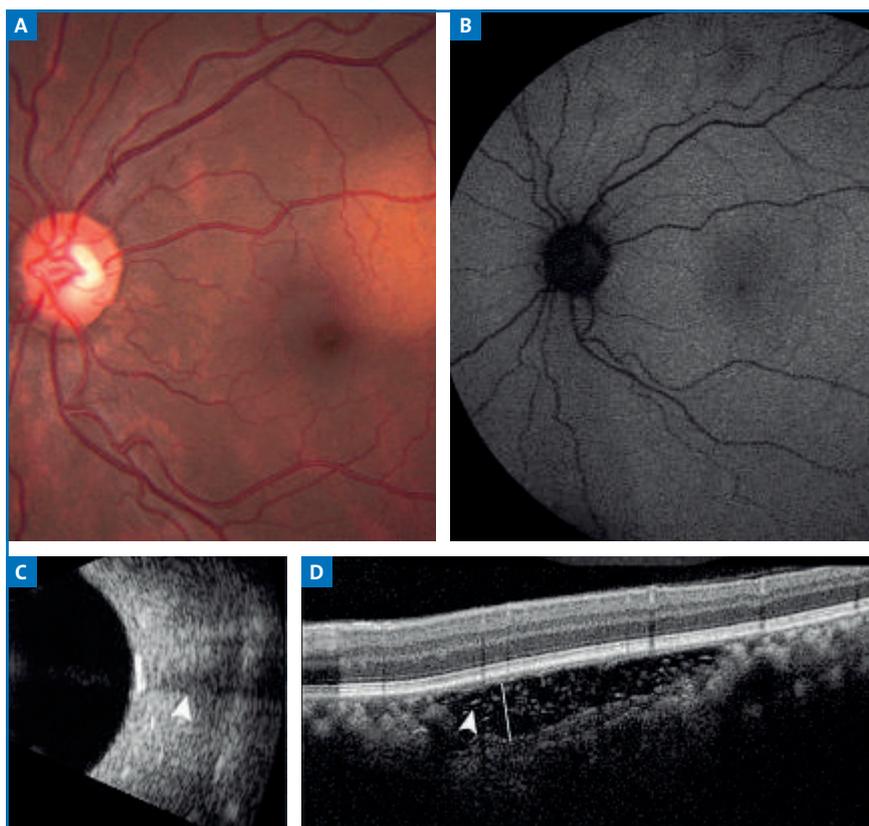


FIG. 17 : Ostéome choroïdien. Photographie couleur (A) : lésion achrome sous-rétinienne circonscrite. Sur l'autofluorescence (B), la lésion apparaît isoautofluorescente. Échographie mode B (C) : lésion hyperéchogène plane calcifiée. OCT EDI (D) : lésion hyporéflexive intrachoroïdienne avec la présence de travées osseuses visibles au sein de la lésion.

cas de décalcification partielle ou de décollement séreux rétinien associé. La lésion peut être très hypoautofluorescente en cas d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et de décalcification totale.

Dans ce cas, comme dans les deux autres, un seul examen ne suffit pas au diagnostic étiologique des lésions achromes choroïdiennes uniques, et l'imagerie multimodale est indispensable à celui-ci.

Pour en savoir plus

1. COSCAS F *et al.* En face enhanced depth imaging optical coherence tomography of fibrovascular pigment epithelium detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:4147-4151.

2. NAVAJAS EV *et al.* Multimodal fundus imaging in choroidal osteoma. *Am J Ophthalmol*, 2012;153:890-895.
3. ALMEIDA A *et al.* Autofluorescence of intraocular tumors. *Curr Opin Ophthalmol*, 2013;24:222-232.
4. HEIMANN H *et al.* Imaging of retinal and choroidal vascular tumors. *Eye (Lond)*, 2013;27:208-216.
5. AL-DAHMAH SA *et al.* Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis in 14 eyes. *Retina*, 2014;34:1588-1593.

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

Le *placenta growth factor*: une nouvelle cible dans la rétine

RÉSUMÉ : Le PlGF est un facteur de croissance pro-angiogénique appartenant à la famille des VEGF. Jusqu'à récemment, il n'était pas ciblé par les anti-VEGF utilisés en ophtalmologie (bevacizumab et ranibizumab). L'arrivée d'une nouvelle molécule, l'aflibercept, issue de l'oncologie, permet de bloquer le PlGF dans la rétine. Le PlGF se fixe sur les récepteurs VEGFR-1 présents sur certaines cellules rétinienne, activant alors une voie de signalisation impliquée dans l'angiogenèse (assemblage des cellules endothéliales vasculaires), la perméabilité vasculaire et la migration de leucocytes sur site. Cet article fait la synthèse des connaissances actuelles appliquées à notre pratique.

→ C. DOT

Hôpital Desgenettes, LYON.

L'ophtalmologie bénéficie régulièrement des avancées en oncologie utilisant des molécules anti-VEGF identiques ou très voisines, adaptées secondairement pour certaines à l'œil. Tel est le cas du bevacizumab initialement utilisé dans le cancer colorectal et qui a largement contribué à l'arrivée du ranibizumab développé spécifiquement pour l'œil. Plus récemment l'aflibercept, également utilisé en oncologie, apporte une alternative en ophtalmologie. Cette molécule rend compte de la tendance actuelle vers l'usage de **molécules "multi-target"**, une de ses cibles est le *placenta growth factor* (ou PlGF). Il est un facteur de croissance pro-angiogénique encore peu connu des cliniciens ophtalmologistes bien que faisant partie intégrante de la grande famille des VEGF. Cet article a pour but de faire une synthèse des connaissances actuelles sur ce facteur de croissance impliqué dans la rétine et d'en tirer les intérêts potentiels en clinique.

La famille du VEGF

Dès 1948, Michaelson suspecte la libération dans l'œil d'un facteur "X" rétinien impliqué dans la prolifération vasculaire des rétinopathies. Ce n'est que 40 ans plus tard (en 1989) que le VEGF est identifié par trois équipes la même année dont une française (Ferrara *et al.*, Plouet *et al.*, Connolly *et al.*) (fig. 1).

La décennie qui suit est aussi productive pour les découvertes avec :

- le PlGF en 1991, par Maglione *et al.* [1], premier identifié de la famille après l'identification initiale;
- les VEGF-B, C, D en 2001 puis VEGF-E en 2001;
- les récepteurs pour le VEGFR-1 et R-2 sur les cellules endothéliales en 1992, Tie en 1996.

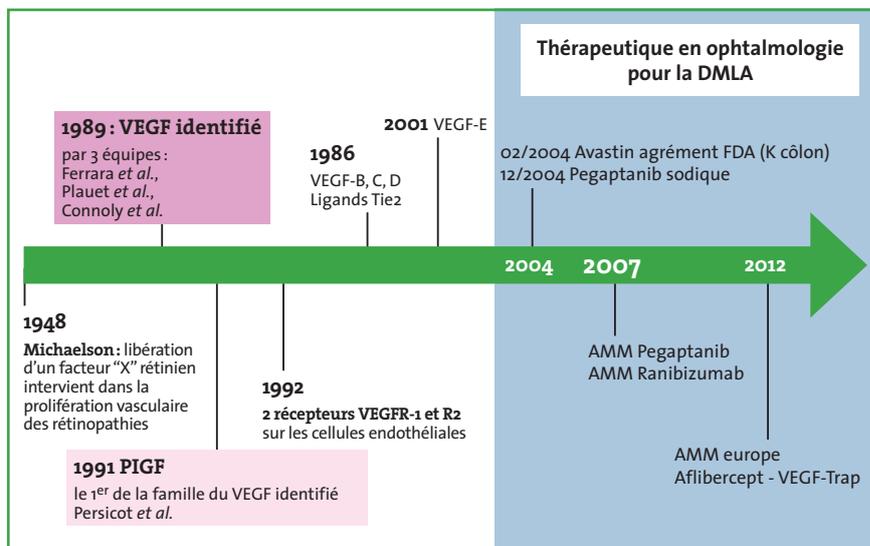


FIG. 1: Historique des dates importantes pour le VEGF.

En fait, le VEGF est une grande famille comprenant à ce jour 7 membres (VEGF-A, B, C, D, E, F) auquel il convient d'ajouter le PlGF.

Lorsque nous parlions jusqu'à récemment du VEGF oralement ou dans la littérature ophtalmologique, nous faisons référence par défaut au VEGF-A, suivant alors l'état de nos connaissances, le VEGF-A étant le VEGF le plus étudié et certainement impliqué dans l'œil.

Le VEGF-A compte plusieurs isoformes de longueurs différentes (121, 145, 148, 162, 165, 189...); la plus connue est l'isoforme 165 fortement impliquée dans l'angiogenèse et initialement ciblée par le pegaptanib.

L'identification du VEGF est à l'origine d'un tournant thérapeutique majeur en ophtalmologie que nous connaissons tous, qui nous a permis enfin d'améliorer les patients présentant une DMLA exsudative (cf. études pivotales/Marina...).

En France, nous avons pu injecter dès 2007 (AMM France) du pegaptanib (Macugen) qui ciblait électivement l'isoforme 165 du VEGF-A puis le ranibizumab bloquant toutes les isoformes du VEGF-A, donc moins sélectif mais avec de meilleurs résultats.

Plus récemment, fin 2012, l'aflibercept a obtenu l'AMM européenne. **Il s'agit d'un nouvel anti-VEGF original dans son mode d'action puisqu'il inhibe l'action non seulement du VEGF-A mais aussi celle du VEGF-B et du PlGF.** Ce dernier point est intéressant puisque tous trois sont retrouvés dans les membranes néovasculaires de la DMLA chez l'homme (Rakic *et al.* 2003).

Le VEGF exprime à lui seul toute l'ambivalence des facteurs de croissance: s'il est utile à l'œil et à la rétine saine en particulier, il peut dans certaines circonstances devenir délétère pour la rétine "malade" inflammatoire.

Le VEGF-A est nécessaire pour l'angiogenèse physiologique, le maintien de la fenestration de capillaires de la choroïde et de ceux du corps ciliaire, et joue un rôle important dans la neuroprotection (survie des cellules gliales de Müller, photorécepteurs et cellules de l'épithélium pigmentaire).

A contrario, il va devenir un **puissant stimulant de l'angiogenèse** sous certaines conditions de stress (dont les traumatismes), d'ischémie ou d'hypoxie pour conduire à l'appariement de nouvelles cellules endothéliales et l'apparition de néovaisseaux à partir de l'arbre vasculaire sain, caractérisés par leur perméabilité. Nous pouvons les constater à tous les "étages" de l'œil: cornéen (néovascularisation sur ulcère chronique), irien (rubéose), rétinien (rétinopathies proliférantes) et choroïdien (néovaisseaux choroïdiens de multiples causes dont la DMLA).

Toutes ces situations sont de potentielles indications d'anti-VEGF bien que les AMM soient encore restreintes. Il convient toutefois de rappeler que **l'activité anti-angiogénique des anti-VEGF, même puissante, ne réduit pas la taille de la néovascularisation choroïdienne en l'absence d'anti-PDGF.**

La seconde particularité du VEGF-A est son puissant effet perméabilisant, 50 000 fois supérieur à celui de l'histamine (cf. processus allergiques). Le mode d'action des anti-VEGF est ainsi déterminant pour réduire l'exsudation dans la DMLA, et s'avère aussi important pour le traitement des œdèmes maculaires.

Pourquoi s'intéresser alors au PlGF?

La surexpression isolée du VEGF-A, même si ce facteur de croissance est incontournable, n'est pas suffisante pour observer dans les modèles expéri-

mentaux l'apparition de néovascularisation choroïdienne (NVC). **Le déficit de PlGF n'altère pas l'angiogenèse physiologique, mais semble déterminant dans l'angiogenèse pathologique** puisque les souris déficientes en PlGF (ou ses récepteurs) ne développent pas de NVC expérimentale (Gigante *et al.* [2], Rakic *et al.*) **L'angiogenèse pathologique choroïdienne nécessite en fait une combinaison de facteurs pro-angiogéniques.**

Ainsi, le PlGF a été identifié comme agissant en synergie avec le VEGF mais aussi comme cible potentielle dès les années 2000. Depuis, de nouvelles molécules ont été développées en oncologie le ciblant: anticorps monoclonaux anti-PlGF puis l'aflibercept (bloquant le PlGF, le VEGF-A et B). Nous connaissons depuis 2013, en France, la forme ophtalmologique de l'aflibercept à délivrance intravitréenne.

1. État des connaissances sur le PlGF

Il est un facteur de croissance qui a été identifié depuis le placenta par une équipe italienne, Maglione *et al.* [1] en 1991, d'où son nom. Il apparaît aussi régulièrement dans la littérature sous le nom de PGF.

À la différence du VEGF-A, les connaissances sur la voie du PlGF (VEGFR-1 ou Flt-1) sont encore incomplètes. Ses fonctions en contexte physiologique et pathologique doivent encore être précisées. Nous en présentons ici une approche, conforme aux données en 2014, tout en sachant que **le PlGF est présent dans les membranes néovasculaires de la DMLA. Précisons aussi d'emblée que les taux du PlGF sont significativement augmentés dans de nombreuses rétinopathies**: diabétique en particulier, mais aussi et plus surprenamment dans le CAR (*carcinoma-associated retinopathy*) (Cao *et al.* [3]).

Il existe trois isoformes PlGF (131, 152 et 203 nommés PlGF1, 2 et 3) sans que

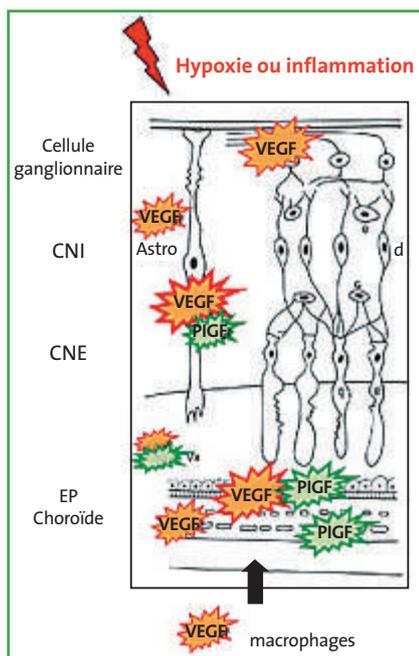


FIG 2 : Expression (et localisation) du VEGF et du PlGF dans la rétine. **CNE**: couche nucléaire externe (couche des noyaux des photorécepteurs), **CNI**: couche nucléaire interne (couche des noyaux des cellules gliales de Müller, bipolaires, horizontales), **EP**: épithélium pigmentaire.

leur importance relative soit encore élucidée (Errico *et al.* [4]).

Comme tous les membres de la famille VEGF, le PlGF est “uprégulé” et sécrété dans un contexte d’ischémie. Tout comme le VEGF-A, il a aussi une fonction de neuroprotection dans la rétine (Inoue *et al.* [5]).

Le PlGF est essentiellement exprimé à trois étages dans la rétine: les **cellules gliales de Müller**, les **vaisseaux rétinien**s, et l’**épithélium pigmentaire** (EP) (fig. 2).

Il est aussi exprimé **dans la choroïde** saine et surexprimé dans la néovascularisation choroïdienne (NVC) induite expérimentalement par laser. Il est par ailleurs retrouvé dans les membranes néovasculaires humaines extraites chirurgicalement, confirmant son implication dans l’angiogenèse (Rakic *et al.*, 2003).

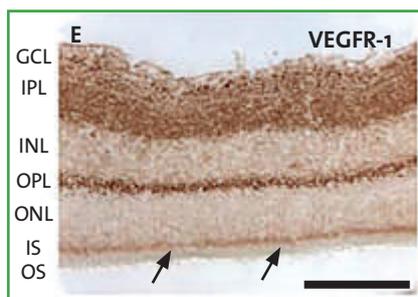


FIG. 3 : Immunohistochimie de rétine de souris mettant en évidence la localisation des récepteurs VEGFR-1 au niveau des segments internes des photorécepteurs (IS) et des couches plexiforme interne (IPL, non présente en fovea chez l’humain) et plexiforme externe (OPL, contenant les expansions des cellules gliales de Müller). Issu de Saint Geniez *et al.* [6], *PLoS ONE*, 2008.

Une fois synthétisé, le PlGF se lie aux récepteurs VEGFR-1 (Flt-1) et NP1-2 situés à la surface de certaines cellules rétinien

nes pour induire son action. Saint Geniez *et al.* [6] ont localisé les récepteurs VEGFR-1 en immunohistochimie chez la souris au niveau des couches plexiformes interne et externe de la rétine ainsi qu’au niveau des photorécepteurs (fig. 3).

Les couches plexiformes interne et externe contiennent les cellules de la microglie résidentes dont on connaît maintenant le rôle dans les processus inflammatoires de la rétine.

La liaison du PlGF à ses récepteurs active les voies de signalisation intracellulaires; cette cascade de réactions aboutit aux effets biologiques du PlGF.

- Ils peuvent être ainsi résumés (fig. 4) : – ceux résultant de la voie du récepteur VEGFR-1 (encore appelée voie Flt-1) :
- perméabilisant vasculaire (Kowalczuk *et al.* [7]);
 - recrutement des cellules inflammatoires (monocytes, macrophages) qui sécrètent à leur tour des médiateurs de l’inflammation (interleukines) et des facteurs de croissance dont le VEGF (action en boucle d’entretien de l’action du VEGF représentée par la flèche rouge) (Gigante *et al.* [2]);

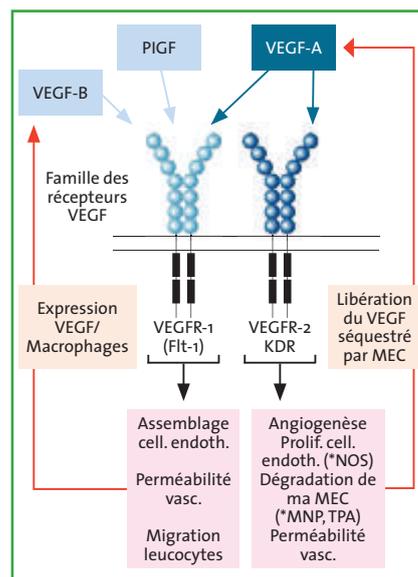


FIG. 4 : Schématisation de la liaison VEGF-A/B et PlGF à leur récepteur transmembranaire ainsi que de l’activation de la voie de transduction intracellulaire. MEC : matrice extracellulaire.

- action sur les vaisseaux rétinien
- les mécanismes d’amplification indirects et complexes de l’angiogenèse (Autiero *et al.* [8], Koch *et al.* [9]) :
- le déplacement du VEGF-A vers le VEGFR-2 (ou récepteurs hétérodimères) par phénomène de compétition sur le récepteur VEGFR-1, stimulant ainsi la voie directe de l’angiogenèse (cf. logo jaune). Cela est aussi décrit par certains auteurs comme “action synergique avec le VEGF-A” puisque stimulant la voie VEGFR-2);
 - les effets résultants de la formation d’hétérodimères VEGF/PlGF qui vont se lier à des récepteurs au VEGF et induire leur hétérodimérisation (VEGFR-1/R-2) puis le signal intracellulaire (non représenté sur le schéma);
 - la transphosphorylation intermoléculaire du domaine intracellulaire de R2 par celui du domaine

POINTS FORTS

PIGF : le best of

- ➔ Appartient à la **grande famille VEGF**, identifié comme cible potentielle depuis les années 2000.
- ➔ L'angiogenèse est une cascade réactionnelle faisant intervenir de nombreux facteurs de croissance à des niveaux variables. Le VEGF-A est déterminant mais non suffisant à lui seul pour induire une néovascularisation choroïdienne expérimentale.
- ➔ La **voie du PIGF (récepteur VEGFR-1) est encore mal connue** avec des données expérimentales parfois contradictoires et fortement dépendantes des modèles (*in vivo*, *in vitro*, exposition aiguë ou chronique).
- ➔ Les modèles *in vivo* mettent en évidence son implication **indirecte dans l'angiogenèse, directe dans la rupture de la BHR interne et externe**, d'où son intérêt potentiel dans le traitement de l'œdème maculaire et celui de la rétinopathie diabétique.
- ➔ **En ophtalmologie, nous n'utilisons pas encore d'anticorps anti-récepteurs au VEGF.** Les anti-VEGF actuels **inactivent le VEGF circulant** (et non les récepteurs). Jusqu'à l'arrivée de l'aflibercept, seul le VEGF-A était rendu inactif. Il en découle que les récepteurs R1 restent alors libres pour se lier à d'autres molécules circulantes/PIGF et le VEGF-B, et que les récepteurs R2 restent libres pour se lier au VEGF-C, D et E.
- ➔ **L'inhibition simultanée du VEGF-A et PIGF donc l'inactivation indirecte des deux voies VEGFR-1 et VEGFR-2** implique théoriquement une action supérieure sur la résorption du fluide intrarétinien; cela reste à être démontré en clinique. Il est possible que cet effet soit plus ou moins marqué selon les formes cliniques et les pathologies rétinienues à traiter.

R1 activé (activation de la voie R2 par voie intracellulaire directe, non représenté sur le schéma);
 – les effets probables sur les cellules gliales de la rétine: le PIGF pourrait moduler la fonction de cellules pro-inflammatoires telles que la microglie (et leur sécrétion de cytokine) et les cellules gliales de Müller (activées si le PIGF est surexprimé) (Huang *et al.* [10]).

2. Qu'attendre en pratique d'un anti-PIGF?

>>> Une action supplémentaire sur la résorption du liquide intrarétinien, quelle qu'en soit l'origine?

Le PIGF est surexprimé dans la NVC de la DMLA et aussi augmenté chez

le diabétique. **L'action perméabilisante du PIGF sur la BHR interne** a été démontrée *in vivo* chez le rat avec une surexpression chronique du PIGF (Kowalczuk *et al.* [7]).

D'autres travaux ont montré, *in vivo* chez le rat rendu diabétique, l'intérêt d'avoir une double action anti-VEGF-A + anti-PIGF *versus* une inhibition unique du VEGF-A dans l'amélioration de la restitution de la BHR interne (Huang *et al.* [10]). Ces résultats ont été contredits récemment par Deissler *et al.* [11]; cependant, ces données sont à interpréter avec les limites du modèle *in vitro* présenté (*versus in vivo*).

L'effet du PIGF pourrait toutefois être cellule-dépendant et temps-dépendant,

d'où l'importance des modèles étudiés dans l'analyse et l'interprétation des résultats.

>>> Un mécanisme d'action pertinent dans l'œdème maculaire

Le PIGF a une **action sur la BHR externe, en particulier** sur les jonctions serrées de l'EP et la forme des cellules de l'EP (Miyamoto *et al.* [12]). Ce résultat est important puisque la BHR externe est directement impliquée dans la pathogénie de l'œdème maculaire.

>>> Un intérêt futur dans la rétinopathie diabétique?

Le PIGF est mesuré à des taux importants dans le vitré et la rétine des patients présentant une rétinopathie diabétique (Miyamoto *et al.* [12], Spirin *et al.* [13]).

La surexpression du PIGF est aussi retrouvée chez le rat GK qui est le modèle expérimental du DT2. Par ailleurs, lorsqu'on induit une sécrétion continue de PIGF chez le rat, on observe une vasodilatation rétinienne, la formation d'anomalies capillaires mimant les premiers stades de RD (vasodilatation, microanévrismes, perméabilité) sans avoir toutefois d'effet angiogénique propre (absence de néovascularisation induite).

En conclusion

Les pathologies rétinienues et choroïdiennes ont en commun des acteurs majeurs moléculaires (facteurs de croissance, interleukines...) et cellulaires (cellules gliales, leucocytes...) même si leur mise en jeu diffère selon les pathologies. Cela explique que les anti-VEGF soient un dénominateur commun pour leur prise en charge thérapeutique.

Les données manquent encore pour évaluer précisément l'importance rela-

tive de chaque membre de la famille VEGF dans le processus de l'angiogénèse pathologique et des ruptures des barrières rétinienne, même si le VEGF-A semble incontournable. L'aflibercept ouvre en ce sens une nouvelle voie intéressante "multi-target".

Bibliographie

- MAGLIONE D, GUERRIERO V, VIGLIETTO G *et al.* Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proc Natl Acad Sci*, 1991;88:9267-9271.
- GIGANTE B, MORLINO G, GENTILE MT *et al.* Plgf-/-eNos-/- mice show defective angiogenesis associated with increased oxidative stress in response to tissue ischemia. *FASEB Journal*, 2006;20:E70-E79.
- CAO R, XUE Y, HEDLUND EM *et al.* VEGFR1-mediated pericyte ablation links VEGF and PlGF to cancer-associated retinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010;107:856-61. doi: 10.1073/pnas.0911661107. Epub 2009 Dec. 22.
- ERRICO M, RICCIONE T, IYER S *et al.* Identification of placenta growth factor determinants for binding and activation of Flt-1 receptor. *J Biol Chem*, 2004;279:43929-43939.
- INOUE Y, SHIMAZAWA M, NAKAMURA S *et al.* Protective effects of placental growth factor on retinal neuronal cell damage. *J Neurosci Res*, 2014;92:329-37. doi: 10.1002/jnr.23316. Epub 2013 Nov. 30.
- SAINT-GENIEZ M, MAHARAJ AS, WALSH TE *et al.* Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on müller cells and photoreceptors. *PLoS ONE*, 2008;3:e3554. doi: 10.1371/journal.pone.0003554. Epub 2008 Nov. 3.
- KOWALCZUK L, TOUCHARD E, OMRI S *et al.* Placental growth factor contributes to microvascular abnormalization and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *PLoS ONE*, 2011;6:e17462. doi: 10.1371/journal.pone.0017462.
- AUTIERO M, WALTENBERGER J, COMMUNI D *et al.* Role of PlGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1. *Nature Medicine*, 2003;9:936-943.
- KOCH S, CLAESSON-WELSH L. Signal Transduction by Vascular Endothelial Growth Factor Receptors. *Harb Perspect Med*, 2012; 2:a006502.
- HUANG H, PARLIER R, SHEN J *et al.* VEGF receptor blockade markedly reduces retinal microglia/macrophage infiltration into laser-induced CNV. *PLoS ONE*, 2013;8(8)e71808.
- DEISSLER HL, DEISSLER H, LANG GK *et al.* VEGF but not PlGF disturbs the barrier of retinal endothelial cells. *Exp Eye Res*, 2013; 115:162-171.
- MIYAMOTO N, DE KOZAK Y, JEANNY JC *et al.* Placental growth factor-1 and epithelial haemato-retinal barrier breakdown: potential implication in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 2007;50:461-470.
- SPIRIN KS, SAGHIZADEH M, LEWIN SL *et al.* Basement membrane and growth factor gene expression in normal and diabetic human retina. *Curr Eye Res*, 1999;18:490-499.



→ C. DOT

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



Stellaris[®] PC: Next Generation



Le Stellaris[®] PC Next Generation, référence BL14304, est un Dispositif Médical fabriqué par BAUSCH & LOMB Incorporated USA. Ce Dispositif Médical de classe IIb est un matériel de santé réglementé qui porte le marquage 1275 dont l'évaluation de conformité a été établie par l'organisme habilité LGA InterCert. Lire attentivement le manuel d'utilisation.

Cet équipement de microchirurgie oculaire est conçu pour être utilisé lors d'interventions chirurgicales sur les segments antérieur et postérieur de l'œil.

BAUSCH + LOMB
Mieux voir. Mieux vivre.



DMLA

Indiqué en **1^{ère} intention** dans le traitement chez l'adulte de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge ^(1,2)

Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.

OVCR

NOUVEAU

Indiqué en **1^{ère} intention** dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine ^(1,3)

Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écartier les formes ischémiques qui ne sont pas des indications des anti-VEGF. L'évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement, il est recommandé de la surveiller. ⁽³⁾ *Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

OMD

NOUVEAU

Indiqué dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire du diabétique ⁽¹⁾

Indication non remboursée séc. soc. et non agréée coll. à la date du 14 novembre 2014 (demandes à l'étude)

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



EFFICACITÉ et INJECTIONS ESPACÉES possibles en phase de maintien ^(1,2,3)



Mentions légales disponibles sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> et sur le site Bayer HealthCare (<http://www.bayerhealthcare.fr>)

1. Résumé des caractéristiques du produit EYLEA®. 2. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 3 avril 2013. 3. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 11 juin 2014.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Médicament d'exception - Prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

SAATCHI & SAATCHI HEALTH - 23843-1114 - n° VISA 1407/68795701/PM010 - L.FR.SM.07.2014.0396 - L.FR.SM.07.2014.0411 - Bayer HealthCare - SAS au capital de 47 857 291,14 - 706 580 149 RCS Lille.