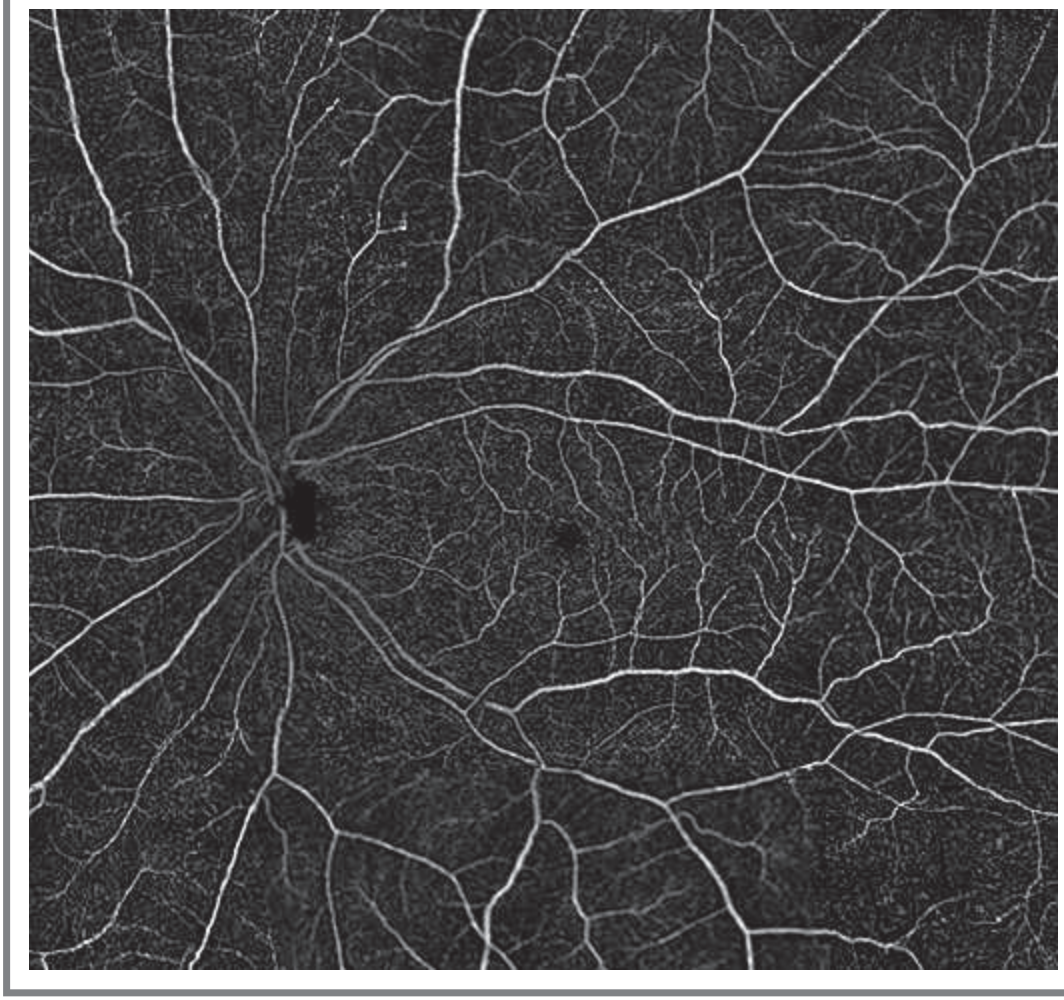
Mensuel # 222 • Avril 2015
Cahier 2

réalités OPHTALMOLOGIQUES

Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine n° 13



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

Avec le soutien de BAUSCH+LOMB Chirurgie NOVARTIS Bayer

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.

La lettre du Président

→ **M. WEBER**
Président du CFSR.

Chers amis,
Chers rétinologues,
Chers membres du Club Francophone des Spécialistes de la Rétine,

Quelle excitation autour d'un tissu qui pèse moins d'un gramme mais qui nous donne de plus en plus de satisfaction (et de travail !) tant son imagerie et son traitement médicochirurgical ont fait de progrès. Même s'il reste encore beaucoup à faire, il faut reconnaître l'apport considérable de l'industrie de l'image et de l'industrie pharmaceutique dans l'accession à ces nouveautés qui rendent notre métier de plus en plus passionnant et de plus en plus utile aux patients. Cette explosion des besoins d'imagerie et d'injections intravitréennes tient à des indications thérapeutiques de plus en plus nombreuses, mais également au caractère "suspensif" de ces traitements.

La chirurgie n'est pas en reste, avec des interventions de moins en moins invasives et de plus en plus performantes pour les patients et de plus en plus agréables pour les chirurgiens.

Il y a fort à parier que l'avenir sera pavé de nouvelles modalités thérapeutiques dont on ne peut que se réjouir tant il y encore de besoins thérapeutiques insatisfaits, en particulier pour les maladies génétiques, la DMLA atrophique et la maculopathie myopique.

La 8e réunion annuelle du CFSR, du dimanche 10 mai prochain, passera en revue ces différentes nouveautés d'imagerie et de traitements médicaux et chirurgicaux (le programme est publié dans ce numéro). Cette réunion se déroulera dans la salle bleue du Palais des Congrès de Paris, témoignant de l'engouement croissant des ophtalmologistes pour notre surspécialité. Gageons que les différents formats et la dynamique des séquences proposés n'entravent pas l'interactivité que nous souhaitons poursuivre dans l'esprit de ce club.

Le CFSR s'est doté en fin d'année 2014 d'un fonds de dotation dont l'objectif est de favoriser le développement et la valorisation de la recherche clinique multicentrique francophone. Nous avons en effet pour objectif de développer la recherche clinique dans les maladies rétiniennes, en s'appuyant notamment sur le réseau des membres de notre association du CFSR, mais également sur d'autres sociétés de rétine et ainsi d'aider et de soutenir la production scientifique française. Pour cela, nous avons pour ambition de réaliser des essais cliniques multicentriques sur des maladies rétiniennes qui ne concernent pas le champ de l'industrie pharmaceutique, ou qui ne seraient

pas initiés ou réalisés par l'industrie pharmaceutique dans le cadre d'un réseau que l'on pourrait nommer le CFSR-net.

Nous allons, dans cette optique, créer une plateforme d'aide et de soutien à la production scientifique. Cette plateforme regroupera plusieurs professionnels intervenant à différents moments : une assistance méthodologique pour la création et la rédaction des projets de recherche clinique, une unité chargée de soumettre les dossiers au CPP, un statisticien chargé de calculer les échantillons et de réaliser les analyses statistiques, un service de rédaction médical et de traduction. Chaque membre pourrait faire appel à l'un ou l'autre de ces services.

Il est évidemment souhaitable que l'ensemble de notre communauté des spécialistes de la rétine, riche d'expériences de sensibilités et d'écoles différentes, se retrouve pour peser davantage sur l'ophtalmologie mondiale. De notre capacité à collaborer dépendra notre influence dans la compétition que se livre les différents pays.

L'esprit de notre club doit se prolonger dans celui qui l'a animé depuis le début, basé sur la science, l'interactivité et la convivialité.

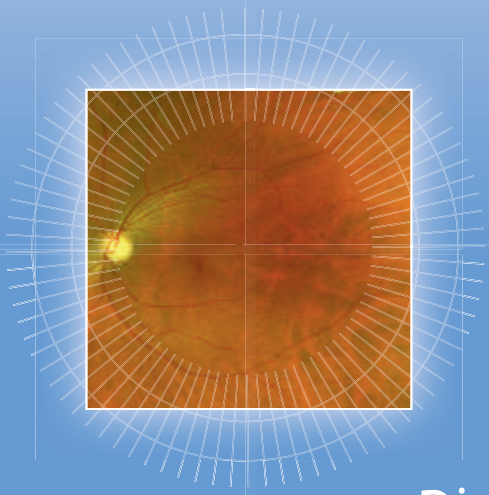
Au plaisir de nous retrouver à notre réunion annuelle et pour de nouvelles aventures.

Club Francophone des Spécialistes de la Rétine

DOMPTEZ LES NOUVEAUTÉS

Du diagnostic à la thérapeutique

VIII[e] journée annuelle du CFSR



Dimanche 10 mai 2015,

Palais des Congrès, Paris

Inscription gratuite sur

www.cfsr-retine.com

L'accès à la réunion annuelle du CFSR est libre et gratuite mais l'inscription est obligatoire. Vous pouvez également adhérer au CFSR, ce qui vous permettra d'avoir accès au déjeuner, de visualiser les conférences des sessions sur le site web et de recevoir si vous le souhaitez, les actualités, newsletters... du club.

VIIIe journée annuelle du CFSR

Dimanche 10 mai 2015,
Palais des Congrès, Paris

Amphithéâtre bleu

« Domptez les nouveautés… »

08h00 — **Assemblée Générale du CFSR**
Vincent Gualino

08h10 — **Mot du président**
Michel Weber

08h15-09h30 — **Questions pratiques autour de la chirurgie Vitréo Rétinienne**
Modérateurs : Anne Robinet et Yannick Le Mer

08h15 — Implants premium et rétine : interactions
Christophe Zech

08h25 — Les risques de la vitrectomie aujourd'hui
Stéphane Dumas

08h35 — Corps flottants, que faire des patients ?
Thomas Wolfensberger

08h45 — Hémorragie intra vitréenne, les points de vue ont changé
Michel Weber

08h55 — Quelle BAV tolérer avant la chirurgie maculaire ?
François Devin

09h05 — Délais de prise en charge des pathologies rétiniennes chirurgicales
Vincent Soler

09h15 — Discussion

9h35-10h20 — **Rétinopathie diabétique**
Modérateurs : Pascale Massin et John Conrath

09h35 — Les dernières publications marquantes
Franck Fajnkuchen

09h45 — Vont elles modifier nos pratiques ?
Catherine Creuzot Garcher

09h55 — Mise en situation clinique
Kristelle Averous, Ghislaine Ducos, Amélie Lecleire-Collet

10h20-11h05 — **La nouvelle imagerie en cas cliniques**
Modérateurs : Alain Gaudric et Sam Razavi

10h20 — OCT Swept Source
Joel Uzan

10h25 — Optique adaptative
Michel Paques

10h33 — OCT du vitré
Mathé Streho

10h38 — OCT per-opératoire
Bénédicte Dupas

10h43 — Angio OCT de la rétine
Aude Couturier

10h52 — Angio OCT de la choroïde
Violaine Caillaux

11h00 — Questions

11h15-11h40 — **Communications de l'industrie**
Modérateur : Jean François Korobelnik
Tout savoir sur les nouveautés et les développements à venir

11h45-12h15 **Conférence Invitée SFO :**
Epidémiologie et Génétique de la DMLA
Caroline Klaver (Rotterdam)

12h30-13h30 **Déjeuner buffet du CFSR**
Accès réservé aux adhérents du CFSR

14h00-14h35 **Questions pratiques en inflammation**
Modérateurs: Bahram Bodaghi et Antoine Brezin

14h00 Traitement anti-inflammatoire dans les uvéites intermédiaires ou postérieures idiopathiques : Traitement local vs Traitement systémique ?
Antoine Brezin, Laurent Kodjikian

14h10 Birdshot : quand traiter ? Toujours ou au cas par cas ?
Bahram Bodaghi, Pierre Labalette

14h20 Rétinochoroïdite toxoplasmique : quel traitement en 2015 ?
Marie Hélène Errera, Marie Bénédicte Rougier

14h40-15h20 **DMLA**
Modérateurs : Eric Souied et Valérie Krivosic

14h40 Quelles perspectives thérapeutiques à venir ?
Marie Noëlle Delyfer

14h50 DMLA atrophique : peut on l'aggraver, pourra-t-on la traiter ?
Salomon Yves Cohen

15h00 Prévention de la DMLA : où en est on ?
Nicolas Leveziel

15h10 Discussion

15h25-15h40 **La Rétine du futur**
Comment restaurer la vision ?
Christian Hamel

15h45-16h10 **Les jeunes du CFSR**
Modérateur: Mathieu Lehman
Partage des premières expériences :
Pierre Raphael Rothschild, Claire Scemama

16h15-17h00 **Questions pratiques-Réponses courtes**
Modérateurs : David Gaucher et Pierre Gastaud

16h15 Quels examens de dépistage pour le suivi des APS ?
Isabelle Audo

16h20 OCT systématique avant toute chirurgie de la cataracte ?
Frédéric Matonti

16h25 CRSC chronique : anti-aldostérone ou PDT ?
Sarah Mrejen

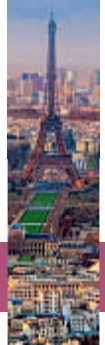
16h30 Antibioprophylaxie lors des IVT ?
Denis Dossarps

16h35 Irvine Gass : quel algorithme de traitement ?
Stéphanie Baillif

16h40 Discussion

17h00-17h45 **La chirurgie d'aujourd'hui en images**
Modérateurs : Ramin Tadayoni et Vincent Gualino
L'esprit club du CFSR... « The Surgeon »
Jury : Mohamed Bennani, Jean Paul Berrod, Yannick Le Mer,
Christophe Morel et Raouf Rekik
The Surgeon: Jad Akesbi, Pierre Olivier Barale, Frank Becquet, Sebastien Bruneau, Georges Caputo, Antoine Catier, Sadri Chahed, Pierre Loïc Cornut, Adil Darugar, Clement Franceschetti, Sebastien Guigou, Franck Lalloum, Emilie Merce, Florence Metge, Julien Perol, Vincent Pierre Kahn, Jean Antoine Pournaras, Antoine Susini, Sarah Tick, Benjamin Wolff

17h45-17h50 **Fin de session, mot du président**



L'inscription est gratuite mais obligatoire sur www.cfsr-retine.com

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine

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

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

Rédacteur en Chef
R. Tadayoni

Conseiller de la rédaction
T. Desmettre

Directeur de la Publication
R. Niddam

Secrétariat de Rédaction
A. Le Fur

Rédacteur graphiste
M. Perazzi

Maquette, PAO
J. Delorme

Chef de projet WEB
J. Nakache

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 : 2e trimestre 2015

Cahier 2 – Avril 2015 #222

Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine n° 13

La lettre du Président 3
M. Weber

Éditorial 9
R. Tadayoni

La thérapie génique de la rétine : quels défis et quelles attentes réalistes ? 10
H. Khabou, D. Dalkara, I. Audo

Évaluation de la fonction visuelle en cas de pathologies maculaires : méthodes et limites 19
C. Dubois-Roussel, B. Dupas

Implants luxés et leur gestion 24
P.-L. Cornut

Consensus d'experts
À propos de la prise en charge de l'œdème maculaire associé aux occlusions veineuses rétiniennes 31
H. Massé, J.-F. Girmens, A. Glacet-Bernard, L. Kodjikian, S. Nghiêm-Buffet, É. Fourmaux, B. Wolff, W. Roquet, D. Gaucher, S. Baillif, R. Tadayoni

Hyperréflectivités de la rétine externe : signe de récidive des néovaisseaux choroïdiens 35
V. Caillaux, E.-H. Souied

Photo de couverture : "Photomontage d'un œil normal en Angio-OCT" (photo due à l'amabilité du Dr Ali Erginay, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris).

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

Article pour tous — Article plus orienté rétinologues

Un bulletin d'abonnement est en page 18.

Éditorial

→ **R. TADAYONI**
Hôpital Lariboisière, AP-HP, Université Paris 7 – Sorbonne, PARIS.

Ce numéro de la *Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine* (RFSR) est celui qui précède et annonce la réunion annuelle du Club Francophone des Spécialistes de la Rétine (CFSR) durant la SFO, cette année, le dimanche 10 mai 2015 (2e étage du Palais des Congrès, amphithéâtre Bleu). Cette réunion est pour nous tous le point de ralliement de tous les spécialistes francophones de la rétine. Des sessions scientifiques mais pratiques au déjeuner servi pour tous les adhérents du CFSR dans le "foyer bleu", nous aurons l'occasion de partager expériences et amitiés durant cette journée riche et, on l'espère, agréable. Michel Weber, notre Président, partage avec nous l'esprit de la réunion, son programme, mais aussi les nouveaux services originaux et utiles que le CFSR met à la disposition de tous.

Nous avons le plaisir de commencer les articles de ce numéro par un texte écrit par trois auteurs, remarquables scientifiques et médecins : **Hanen Khabou, Deniz Dalkara** et **Isabelle Audo.** La thérapie génique arriverait, tout le monde en parle, même nos patients. Mais que faut-il en retenir et que peut-on en attendre en pratique ? "*Cette nouvelle stratégie thérapeutique mérite donc toute l'attention des rétinologues*", écrivent les auteurs. Notre attention est donc toute acquise pour la lecture de ce superbe article qui clarifie un des domaines considéré souvent comme des plus abscons par de nombreux cliniciens. Chacun prélèvera dans ce texte riche ce dont il a besoin, des indications actuelles aux détails des études…

Personne ne pourra se soustraire à la lecture de l'article écrit par le jeune et néanmoins brillant **Clément Dubois-Roussel,** en collaboration avec **Bénédicte Dupas** qu'on ne présente plus, sur l'évaluation de la fonction visuelle. Vous pensez tout savoir sur l'acuité visuelle et les autres évaluations de la vision : lisez ce texte et évaluer vos connaissances… Juste pour vous mettre en appétit : *de combien de lettres peut-on modifier l'acuité visuelle en changeant simplement la luminosité de la salle d'attente ?* Réponse dans l'article…

Dans un article magnifiquement illustré, **Pierre-Loïc Cornut** nous expose avec détails et clarté, étape par étape, ce qu'il faut faire et ce qu'il est possible de faire en cas de luxation d'implant. Problème de plus en plus courant avec l'allongement de la durée de vie, mais néanmoins encore complexe. Pierre-Loïc Cornut nous offre ici un article encyclopédique, tout en étant pratique, preuve d'une grande expérience et d'un esprit pragmatique, pour notre bonheur et celui des patients.

Hélène Massé, que l'on ne présente plus également, nous offre – à l'occasion de la publication d'un nouveau consensus d'experts – un résumé utile au quotidien sur la prise en charge actuelle des occlusions veineuses. Son article met à jour le consensus qui, à peine sorti, nécessite quelques mises à jours mineures, et expose clairement, avec son talent de synthèse bien connu, les points à retenir pour la pratique. En effet, les libellés d'AMM sont de plus en plus libres et deviennent donc de moins en moins informatifs ; il est donc nécessaire que les modes d'utilisation réelle soient précisées par les experts.

Enfin, **Violaine Caillaux**, jeune médecin aussi – illustrant parfaitement le fait que le talent et la valeur n'attendent pas le nombre des années – signe, avec son maître Éric Souied, un article indispensable à lire sur un nouveau signe OCT utile pour le suivi des néovaisseaux. L'article porte la marque d'efficacité et de clarté de Violaine : *ce qui se conçoit bien s'énonce clairement.*

Quel plaisir dans ces beaux jours de printemps de lire pendant une petite pause, café, thé ou rosé (avec modération) ce numéro, et aiguiser encore plus sa curiosité pour la période de congrès qui arrive bientôt.

Bonne lecture et à bientôt à la réunion du CFSR.

La thérapie génique de la rétine : quels défis et quelles attentes réalistes ?

RÉSUMÉ : On estime aujourd'hui à 1/3 000 la prévalence de personnes ayant une dégénérescence rétinienne héréditaire. La thérapie génique est une nouvelle technique prometteuse pour le traitement de ces maladies neurodégénératives.

Les progrès de la recherche en génétique ainsi que les progrès de la vectorologie (utilisation de vecteurs tels que les virus pour véhiculer des gènes thérapeutiques) ont permis le développement et le succès de plusieurs essais cliniques, suscitant de réels espoirs pour le traitement de la perte de la vision.

Les premiers succès encourageants, obtenus notamment en 2008 pour le traitement de l'amaurose congénitale de Leber et plus récemment en 2014 pour la choroïdérémie, ouvrent ainsi la voie au possible traitement d'autres pathologies plus répandues, comme d'autres formes de rétinopathies pigmentaires, ou encore la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Cette nouvelle stratégie thérapeutique mérite donc toute l'attention des rétinologues.

→ **H. KHABOU[1, 2, 3], D. DALKARA[1, 2, 3], I. AUDO[1, 2, 3, 4]**

[1] INSERM UMRS 968, Institut de la Vision, PARIS.

[2] Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, UMRS 968, PARIS.

[3] CNRS, UMR 7210, PARIS.

[4] Centre hospitalier national d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, INSERM-DHOS CIC 503, PARIS.

La thérapie génique rétinienne

Pour les patients atteints de maladies comme la choroïdérémie, la maladie de Stargardt, le syndrome d'Usher, le rétinoschisis, les rétinopathies pigmentaires ou l'amaurose congénitale de Leber, ainsi que d'autres dystrophies rétiniennes héréditaires ayant un mauvais pronostic visuel, les possibilités de traitement sont actuellement très limitées. Depuis quelques années, la thérapie génique émerge comme une nouvelle stratégie prometteuse pour ces maladies rétiniennes. La thérapie génique rétinienne consiste à transférer un gène thérapeutique dans les cellules cibles de la rétine à l'aide de vecteurs viraux (approche la plus répandue car la plus efficace). Les photorécepteurs et les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) sont le plus souvent les cellules cibles des thérapies géniques, car la majorité des dégénérescences rétiniennes héréditaires sont causées par des mutations affectant ces types cellulaires.

1. Le transfert de gène vers la rétine

L'œil présente des caractéristiques qui en font un organe idéal pour l'application de thérapies géniques. Premièrement, la rétine est facile à atteindre par voie chirurgicale. Les vecteurs de gène y sont souvent administrés par voie sous-rétinienne pour un transfert de gène dans les cellules photoréceptrices et dans l'EPR (***fig. 1***). L'œil se prêtant bien aux traitements locaux, on obtient ainsi des concentrations locales de vecteurs – et donc d'expression de gène thérapeutique – élevées, et la barrière hémato-rétinienne prévient les effets systémiques indésirables. Par ailleurs, le privilège immun dont bénéficie l'œil est très avantageux pour l'application de vecteurs viraux. Enfin, les cellules rétiniennes sont post-mitotiques, tout transfert de gène thérapeutique effectué vers ces cellules est donc en principe permanent. Ce sont ces aspects de l'organe visuel qui ont permis à la thérapie génique de s'avancer en première ligne des essais cliniques et d'obtenir les premiers succès cliniques dans ce domaine [1-3].

2. Les vecteurs de gènes thérapeutiques

Les vecteurs viraux les plus utilisés dans le domaine de la thérapie génique rétinienne sont les vecteurs dérivés du virus adéno-associé (AAV) et du lentivirus. Le génome de l'AAV se compose d'un ADN simple brin (***fig. 1***), et l'AAV appartient à la famille des *Parvoviridæ* et au genre *Dependovirus*, son infection cellulaire étant dépendante d'une co-infection de

la cellule hôte par d'autres virus comme les *herpesvirus* ou *papillomavirus*. Ce virus présente de nombreux avantages pour la thérapie génique rétinienne : il est de petite taille (environ 25 nm de diamètre) et très faiblement immunogène. Il a la capacité d'infecter des cellules post-mitotiques. De plus, l'AAV n'a jamais été associé à une pathologie humaine, ce qui en fait un vecteur de choix pour une application thérapeutique.

Les méthodes de production des vecteurs issus de l'AAV sont bien établies. Grâce à la biologie moléculaire, le génome du virus est remplacé par des séquences connues permettant l'expression du gène thérapeutique désiré (***fig. 1***). Ainsi, ces vecteurs sont infectieux mais non réplicatifs. Les vecteurs AAV sont souvent administrés par voie sous-rétinienne (***fig. 1***), entre les photorécepteurs et l'épithélium sous-jacent, l'EPR. L'efficacité du traitement dépend de nombreux facteurs, à savoir :
– de la conception de la "cassette d'expression", c'est-à-dire des séquences d'ADN choisies pour l'expression par le vecteur AAV à injecter ;
– de la dose virale et du volume délivrés ;
– du succès de l'administration sous-rétinienne, qui demande une très bonne dextérité chirurgicale, notamment dans la rétine dystrophique ;
– et du stade d'avancement de la pathologie du patient au moment de l'administration du vecteur.

3. Les succès cliniques de la thérapie génique rétinienne

Les essais cliniques actuels en thérapie génique rétinienne visent à améliorer la fonction visuelle en palliant directement à la déficience du gène muté via l'expression de la protéine sous sa forme non mutée. Cette stratégie est appelée complémentation génique, ou encore thérapie par addition génique.

● *L'amaurose congénitale de Leber (ACL)*

Le premier succès clinique de la thérapie génique rétinienne a été obtenu récemment, en 2008 [1-3], pour le traitement de l'ACL. L'ACL est un groupe de dystrophies très sévères de la rétine, et il s'agit de la cause la plus commune de perte de vision infantile. C'est la dystrophie rétinienne la plus précoce et la plus sévère, se caractérisant notamment par :
– une vision diminuée dès la première année de vie (acuité visuelle rarement supérieure à 20/400) ;
– un nystagmus ;
– des modifications du fond d'œil variables de l'aspect normal jusqu'à des remaniements pigmentaires importants associés à une atrophie de l'EPR. La perte de vision est due à la fois à une dysfonction et une dégénérescence des photorécepteurs.

D'un point de vue génétique, le mode de transmission de l'ACL suit le plus souvent un mode de transmission autosomal récessif. Des mutations dans 17 gènes sont connues pour causer l'ACL ; elles sont responsables d'environ 50 % des cas [4]. L'ACL2 (ou type bâtonnets-cônes avec une cécité nocturne prédominante), qui représente 3 à 16 % des cas d'ACL et environ 2 % des cas de RP, est due à des mutations dans le gène RPE65 [4], responsable de la production de l'isomérase RPE65 jouant un rôle clé dans le cycle visuel (***fig. 2***).

Trois essais cliniques indépendants [1-3], utilisant l'expression de la RPE65 via l'AAV (***fig. 2***) pour le traitement de cette rétinopathie, ont suscité de véritables espoirs pour le traitement de la perte de la vision. Grâce à ce traitement, des améliorations de l'acuité visuelle et du réflexe pupillaire ont été observées.

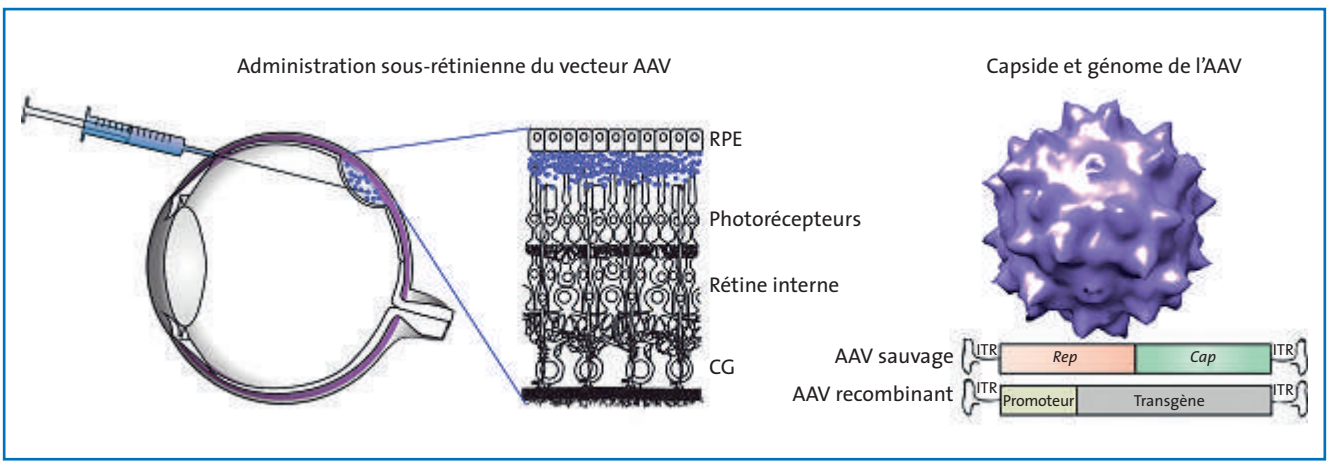


Fig. 1 : L'administration sous-rétinienne de vecteurs thérapeutiques pour la thérapie génique de la rétine. Les vecteurs de gène thérapeutique sont injectés entre le RPE et les photorécepteurs, permettant un ciblage rapide et efficace de ces cellules. L'AAV est un virus à ADN simple brin : les protéines impliquées dans la réplication sont codées par l'ORF *Rep* et les protéines de la capside par l'ORF *Cap*. Les vecteurs de gène thérapeutique issus du virus AAV sont obtenus en remplaçant ces séquences par un promoteur et le gène choisi. Les ITR sont des séquences répétées inversées, impliquées dans l'encapsidation du virus.

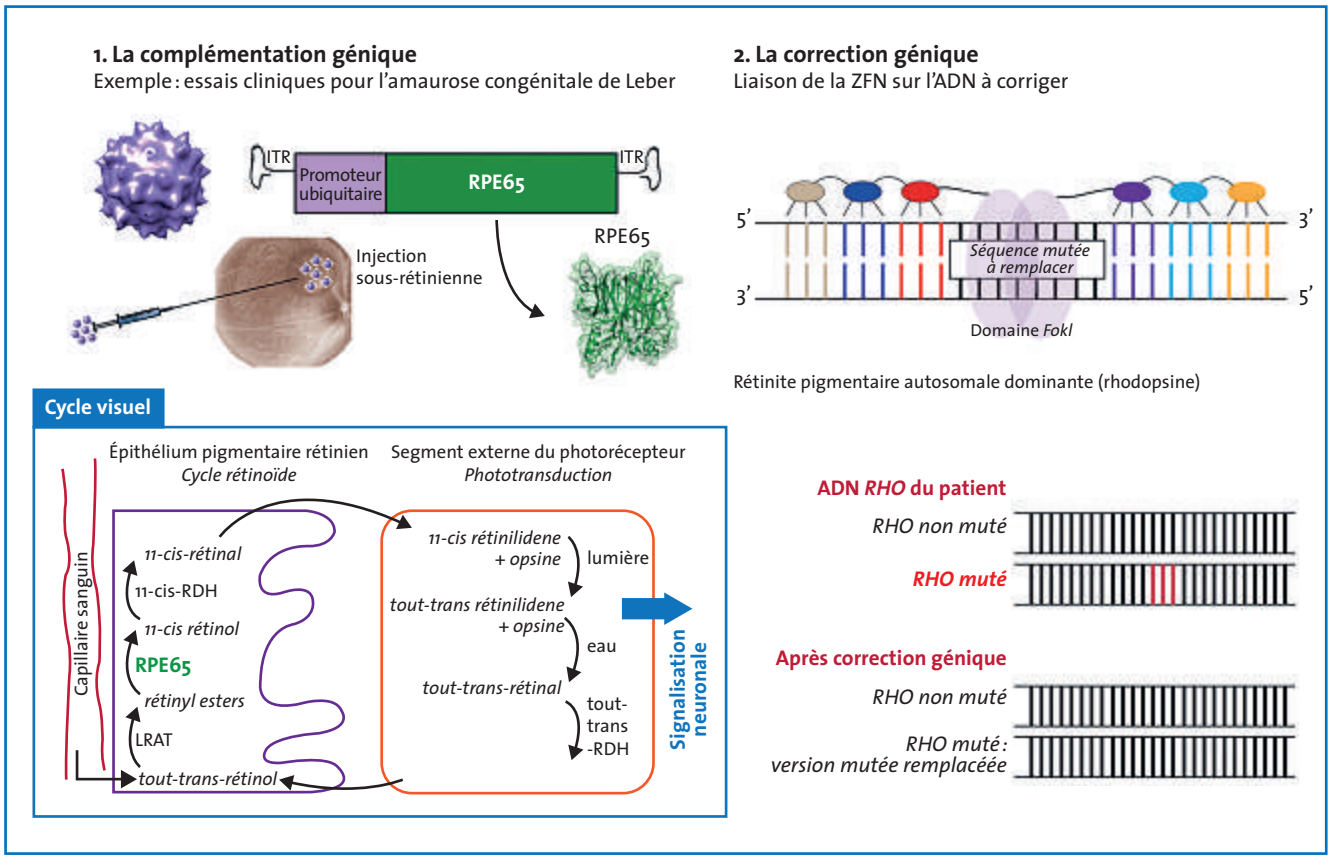


Fig. 2 : Les thérapies géniques dépendantes de mutations. 1. La complémentation génique : cas de l'amaurose congénitale de Leber. La RPE65, mutée chez les patients atteints d'ACL, est impliquée dans le cycle visuel. Son apport via l'AAV permet de restaurer la fonction visuelle des patients. **2.** La correction génique : exemple hypothétique du gène *RHO* (rhodopsine). Les nucléases ZFN reconnaissent des régions spécifiques autour de la séquence à corriger grâce à leurs motifs en doigts de zinc. Les ZFN permettent de remplacer la séquence mutée de *RHO* par une séquence correcte, permettant à nouveau une production de rhodopsine correcte.

La corrélation entre l'âge et les bénéfices du traitement diffèrent en fonction des études.

Même si les résultats de ces essais cliniques ne sont pas parfaits (par exemple pas d'amélioration à l'électrorétinogramme) et que certains paramètres pourront être améliorés, ils ont prouvé que la thérapie génique rétinienne peut restaurer de la vision et que la thérapie génique avec les AAV est sûre et stable. De nouveaux essais cliniques sont en cours, par exemple à Nantes (équipe du Pr Michel Weber avec le Dr Guylène Le Meur, CHU de Nantes et celle du Dr Fabienne Rolling et Dr Philippe Moullier, Unité Inserm 1089, Nantes) où est utilisé un sérotype d'AAV ayant un meilleur tropisme pour l'EPR. Dans de futures études, les cliniciens pourront améliorer plusieurs paramètres, notamment choisir des patients avec une dystrophie moins avancée, augmenter la dose virale injectée et peut-être choisir un promoteur plus spécifique de l'EPR pour augmenter l'expression de RPE65.

• *La choroïdérémie*

Il s'agit d'une dystrophie choroïdienne et rétinienne rare à progression lente dont la prévalence est de 1/50 000 environ. Elle se caractérise par la dégénérescence de l'EPR et de la choroïde ainsi que de la rétine. La perte de vision nocturne a lieu durant la première décennie, suivent alors une perte de la vision périphérique puis une cécité durant la 5e décennie [5].

La choroïdérémie est une pathologie monogénique à mode de transmission récessif lié à l'X, due à des mutations dans le gène *CHM* codant la protéine REP1, impliquée dans le trafic intracellulaire. Un essai clinique a été conduit sur 6 patients, avec injection sous-rétinienne rétro-fovéolaire d'environ 10^{10} particules virales AAV-*CHM*. Les résultats, 6 mois après chirurgie, ont montré une restauration de l'acuité visuelle à un niveau de base, mesurée grâce à la micropérimétrie qui reflète la sensibilité rétinienne centrale. Les observations à plus long terme sont attendues, notamment en ce qui concerne l'évolution de

la dégénérescence des photorécepteurs. Cette étude est très importante car elle montre qu'il est possible de restaurer la vision en traitant la zone maculaire sans effets négatifs liés à l'injection sous-rétinienne. Ce point n'était pas clairement établi après les résultats des essais cliniques pour le traitement de l'ACL.

Le succès de la thérapie génique rétinienne est donc bien une réalité et pourrait prochainement être appliquée à un plus grand nombre de patients atteints de ces pathologies, l'ACL et la choroïdérémie.

● ***Autres essais cliniques en cours pour le traitement des dégénérescences rétiniennes héréditaires***

Plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours (***tableau I***) pour d'autres dystrophies rétiniennes, à savoir : la DMLA (mais ce n'est pas une complémentation génique qui est utilisée pour cette maladie), le syndrome de Usher, la maladie de Stargardt, la neuropathie optique de Leber, la rétinite pigmentaire (RP) et le rétinoschisis lié à l'X. Les résultats de ces essais ne sont pas encore rendus publics. Grâce à l'efficacité prouvée de la thérapie génique, nous pouvons nous attendre à des résultats positifs pour ces nouveaux essais cliniques dans les années à venir.

4. Les limitations de la thérapie génique par complémentation génique

La complémentation génique, stratégie utilisée avec succès dans les cas exposés ci-dessus, est cependant une approche assez limitée puisqu'elle ne peut être appliquée à toutes les dégénérescences rétiniennes. En effet, elle ne peut être

Pathologie	Fréquence de la maladie	Gène	Protéine codée	Expression du gène	Vecteur	Lieux des essais cliniques	Numéro d'identification ClinicalTrials.gov
ACL2	1/1 000 000	*RPE65*	Isomérase RPE65 (65kDA)	EPR	AAV2	États-Unis, Royaume-Uni, Israël, France	NCT00516477 NCT00749957 NCT00821340 NCT01208389 NCT00999609 NCT00481546 NCT00643747
DMLA exsudative	1/2 000	1) *FLT1*	1) FMS-*like* tyrosine kinase	Soluble	AAV2	Australie, États-Unis	NCT01494805 NCT01024998
		2) *PLG* et *COL18A1*	2) Angiostatin et endostatin	Soluble	Lentivirus (EIAV)	États-Unis	NCT01301443 NCT01678872
Choroïdérémie	1/50 000	*CHM*	REP1	Ubiquitaire	AAV2	Royaume-Uni, Canada, États-Unis	NCT02077361 NCT01461213 NCT02341807
Syndrome de Usher (USH1B)	1/60 000	*MYO7A*	Myosine VIIa	Photorécepteurs	Lentivirus (EIAV)	États-Unis, France	NCT01505062 NCT02065011
Maladie de Stargardt	1/8-10 000	*ABCA4*	*Photoreceptor-specific adenosine triphosphate-binding cassette transporter*	Photorécepteurs	Lentivirus (EIAV)	États-Unis, France	NCT01367444 NCT01736592
Neuropathie optique de Leber	1/30-50 000	*ND4*	NADH déshydrogénase	Cellules ganglionnaires	AAV2	Chine, France	NCT01267422 NCT02064569
Rétinite pigmentaire (autosomale récessive)	Très rare	*MERTK*	Récepteur Mer tyrosine kinase	EPR	AAV2	Arabie Saoudite	NCT01482195
Rétinoschisis lié à l'X	1/5-25 000	*RS1*	Rétinoschisine	Rétine neurale	AAV8	États-Unis	NCT02317887

Tableau I : Essais cliniques actuels pour le traitement de dégénérescences rétiniennes. ACL2 : amaurose congénitale de Leber, type 2 ; DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge ; EIAV : virus de l'AIE, l'anémie infectieuse des équidés.

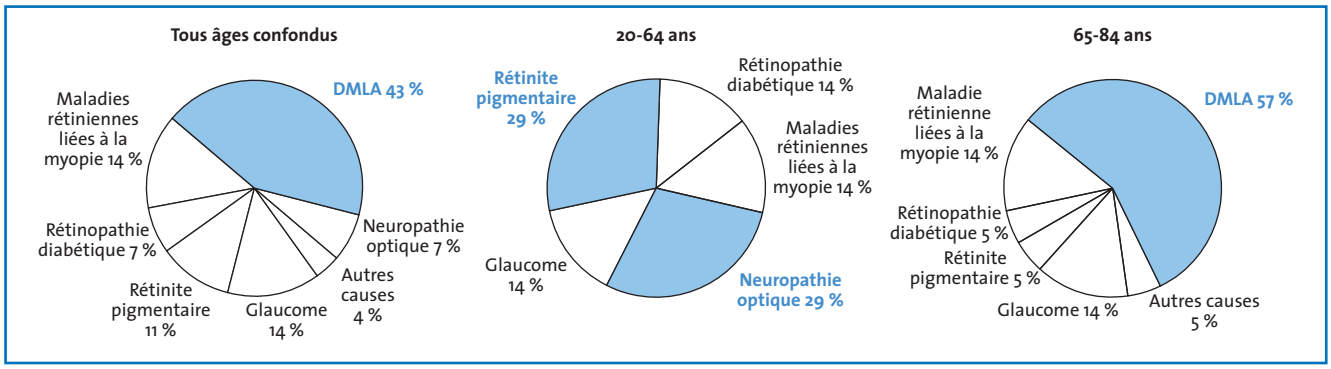


Fig. 3 : Distribution des maladies causant une cécité. L'accent est mis sur la maladie la plus répandue dans chaque tranche d'âge présentée (**en bleu**). DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge (d'après Buch *et al.* [14]).

appliquée que dans les cas où la maladie est monogénique et à mode de transmission récessif (l'apport d'une copie correcte du gène déficient peut alors être bénéfique) ou dominant avec haploinsuffisance. De plus, le développement de thérapies géniques ciblées pour chaque gène serait très chronophage et coûteux, puisque les dégénérescences rétiniennes sont nombreuses (***fig. 3***), souvent des maladies rares et particulièrement génétiquement hétérogènes (exemple de la RP, ***tableau II***) et complexes (***fig. 4***).

On dénombre ainsi plus de 184 loci causant environ 50 % des maladies rétiniennes avec dégénérescence des photorécepteurs (les formes monogéniques uniquement) [6] ! Dans le cas des RP, environ 50 % des gènes impliqués ont été découverts (***tableau II***), donc 50 % des gènes impliqués dans les autres cas restent à déterminer. En conséquence, des stratégies alternatives de thérapies géniques, applicables à un plus grand nombre de dystrophies rétiniennes, sont en cours de développement.

Les futures thérapies géniques

1. La correction génique

La complémentation génique est adaptée aux maladies récessives, ou dominantes avec haploinsuffisance ; mais elle ne l'est pas pour les maladies dominantes où la

Gènes impliqués dans les rétinites pigmentaires autosomales récessives (50 à 60 % des cas)			
Gènes inconnus (formes non syndromiques)	30 %	*RGR*	1 %
USH2A	17 %	*CERKL*	1 %
MASS1, USH2B, gènes inconnus (formes syndromiques)	10 %	*RLBP1*	1 %
ABCA4	5,6 %	*RHO*	1 %
PDE6B	4-5 %	*TULP1*	1 %
MYO7A	4%	*MERTK*	1 %
CDH23	4 %	*LRAT*	1 %
CNGB1	4 %	*CRB1*	1 %
PDE6A	3-4 %	*CNGA1*	1 %
BBS inconnu	3 %	*RP1*	< 1 %
BBS1	2,3 %	*NRL*	< 1 %
BBS10	2 %	*SAG*	< 1 %
USH3A	2 %	*USH1C*	0,7 %
RPE65	2 %	*USH1G*	0,7 %
PCDH15	1,1 %	*MKKS*	0,6 %
ARL6, BBS5, BBS7, TTC8, PTHB1	1,1 %	*NR2E3*	0,25 %
BBS2	1 %	*BBS4*	0,23 %
Gènes impliqués dans les rétinites pigmentaires autosomales dominantes (30 à 40 % des cas)			
Gènes inconnus	50 %	*PRPF8*	2 %
RHO (rhodopsine)	25 %	*IMPDH1*	2 %
RP1	5,5 %	*FSCN2, CA4, GUCA1B, RP9, SEMA4A*	2 %
PRPF31	5 %	*NRL*	1 %
PRPF3	4 %	*CRX*	1 %
RDS/ROM1	2,5 %		
Gènes impliqués dans les rétinites pigmentaires liées à l'X (5 à 15 % des cas)			
RPGR	70-80 %	*RP2*	7-10 %
RP6, RP23, RP24, gènes inconnus	10-23 %		

Tableau II : Gènes impliqués dans les différentes formes de rétinite pigmentaire. Nous prenons ici l'exemple de la rétinite pigmentaire pour illustrer l'hétérogénéité génétique des dégénérescences rétiniennes (source : Hartong *et al.* [15]).

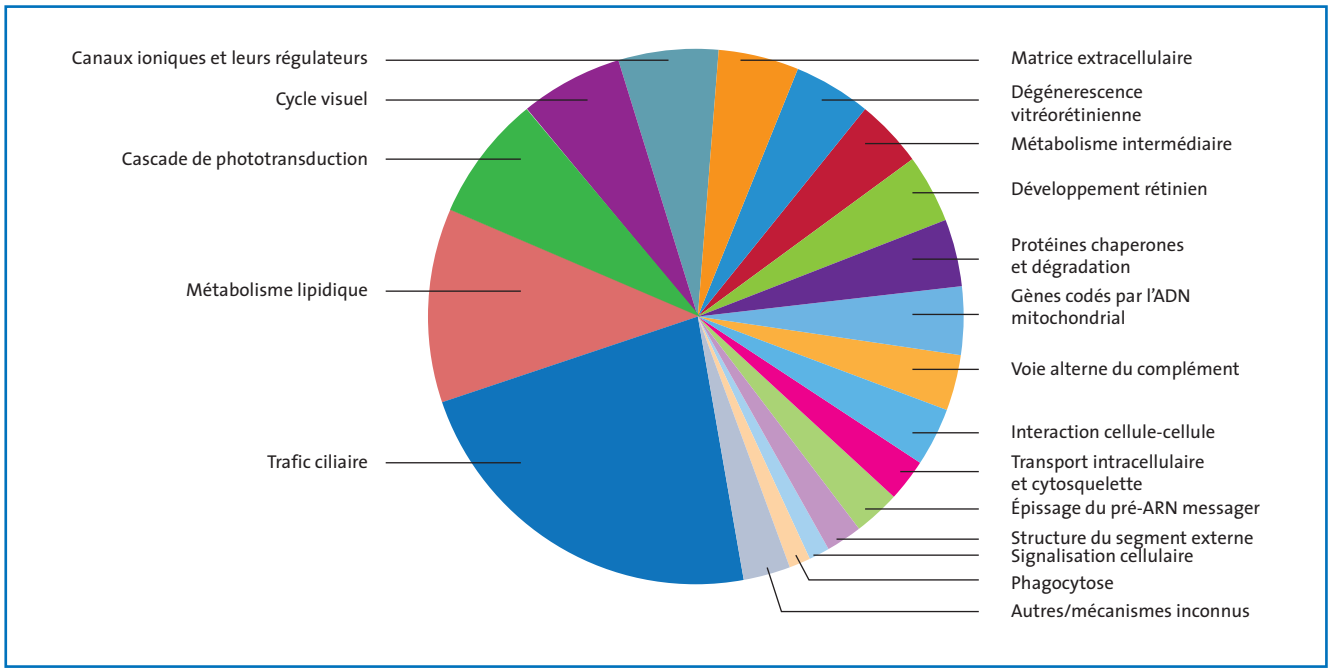


Fig. 4 : La complexité génétique des dystrophies rétiniennes héréditaires. Catégorisation fonctionnelle de 146 gènes impliqués dans les dystrophies rétiniennes associées à une dégénérescence des photorécepteurs (source : Wright *et al.* [6]).

protéine défectueuse peut avoir un effet toxique sur la cellule, par exemple dans le cas de certaines rhodopsines mutantes dans la RP. On pourra alors envisager une correction du défaut génétique dans la séquence d'ADN : cette stratégie consiste à utiliser des nucléases spécifiques de la séquence d'ADN à corriger, permettant de remplacer la séquence mutée par la séquence correcte (***fig. 2***). Ces nucléases sont appelées *Zinc-finger nucleases* (ZFN) ; il en existe maintenant une version plus récente permettant d'augmenter la spécificité, ce sont les TALEN [7]. Cette stratégie n'a pas encore été utilisée chez des patients atteints de dégénérescences rétiniennes ; néanmoins, les ZFN ont été appliquées avec succès dans un essai clinique luttant contre le VIH (NCT00842634, [8]). Un premier défi de la thérapie génique rétinienne sera donc d'appliquer ce type de stratégie aux dystrophies rétiniennes. Les développements technologiques dans le domaine d'édition génique tels que l'utilisation du système CRISPR/Cas9 [7], qui est une version encore plus récente que les TALEN, devraient permettre d'obtenir des résultats prometteurs dans les années à venir.

Ne pas connaître la mutation causative de la pathologie du patient, ou être confronté à une mutation ayant un effet toxique causant la mort neuronale empêche l'utilisation de la complémentation génique ou de la correction génique, car ce sont des thérapies géniques dépendantes de mutations. Alternativement, on pourra alors envisager une thérapie indépendante de mutations qui ne vise pas à corriger ou remplacer directement le défaut génétique, mais qui a pour but de pallier aux effets dus à ces mutations. L'avantage de ce type de thérapie est qu'il serait applicable à un grand nombre de dystrophies rétiniennes, puisqu'il ne requiert pas de connaissance du gène ou de la mutation en cause ; ou alors, même si elle est identifiée, elle ne peut être traitée par complémentation génique comme dans le cas des maladies dominantes.

2. Suppression et remplacement géniques

Cette approche a été développée pour combattre les dégénérescences rétiniennes qui ont comme cause des mutations à effet dominant négatif. Il s'agit d'intervenir, par des méthodes d'ARN interférence, pour neutraliser les transcrits de gènes mutés tels que la rhodopsine mutée et en même temps d'amener une copie saine du gène supprimé qui résistera à l'ARN interférence [9, 10]. Cette stratégie nécessite la maîtrise de deux systèmes complexes, et son adaptation à la clinique a été plus longue que pour les autres stratégies décrites ici.

3. La thérapie neurotrophique

Cette technique consiste à ralentir la dégénérescence neuronale (***fig. 5***). Elle a été beaucoup utilisée au cours de la dernière décennie dans des modèles animaux de RP. L'utilisation de facteurs de croissance à rôle neuroprotecteur comme

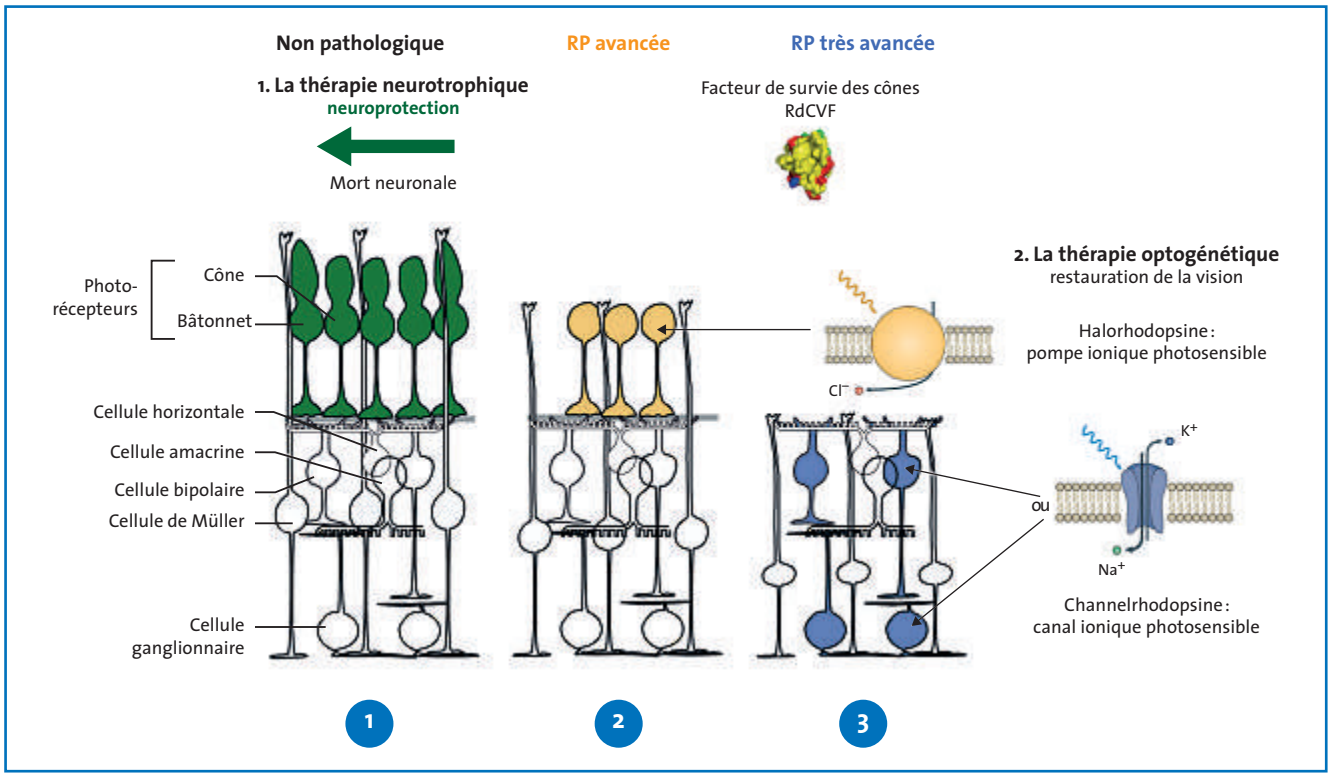


FIG. 5 : Les thérapies géniques indépendantes de mutations : cas de la rétinite pigmentaire. 1. Les bâtonnets dégénèrent, de très nombreuses mutations sont en cause (***fig. 3***). Les cônes dégénèrent aussi en conséquence, en commençant par une perte de leur segment externe. On pourra à ce stade envisager la thérapie neurotrophique, avant ou après le diagnostic du nystagmus. **2.** Une partie des patients RP conserve les corps cellulaires des cônes. Un remodelage de la rétine a aussi lieu. **3.** Les photorécepteurs sont perdus ; la rétine a subi un remodelage important. Dans les stades avancés (**2**) ou très avancés (**3**) de la RP, on pourra envisager la thérapie optogénétique. La halorhodopsine entraîne un flux entrant d'ions chlore, hyperpolarisant, permettant de restaurer l'activité électrique des cônes ayant perdu leur segment externe. La channelrhodopsine entraîne, quant à elle, une dépolarisation de la cellule, restaurant l'activité électrique des cellules bipolaires ou ganglionnaires.

le NGF, BDNF, CNTF, bFGF ou GDNF a été appliquée dans plusieurs modèles de RP chez le rongeur. Aucun essai clinique de thérapie génique n'a encore été publié avec ces facteurs, mais des essais cliniques avec pose d'un implant libérant du CNTF sont en cours d'essai pour la DMLA et la RP (NCT00447993, NCT00447980, NCT00447954). Les résultats de ces essais ne montrent aucun bénéfice thérapeutique pour la fonction visuelle. De plus, les facteurs neurotrophiques sont souvent pléiotropiques ; ils peuvent donc avoir des effets indésirables, et leur utilisation à long terme peut être problématique.

En revanche, un autre facteur serait particulièrement pertinent dans les cas de RP, et plus généralement dans les dystrophies à dégénérescence de cônes : le RdCVF (*Rod-derived cone viability factor*). Ce facteur trophique est spécifiquement exprimé par les bâtonnets et promeut la survie des cônes. Un vecteur AAV codant RdCVF est capable de ralentir la perte des segments externes de façon efficace dans des modèles animaux de RP [11]. La progression de la dégénérescence étant lente dans certaines pathologies comme la RP, cette capacité à protéger les cônes permettra peut-être de préserver la vision centrale chez les patients jusqu'à la fin de leur vie.

4. La thérapie optogénétique

Plus récemment, l'optogénétique a été testée avec succès pour restaurer la vision d'animaux aveugles *in vivo*, mais aussi sur des explants rétiniens issus de donneurs [12]. L'optogénétique est un nouveau domaine de la recherche associant l'optique à la génétique. Dans le cadre de la thérapie génique rétinienne, elle consiste à introduire des canaux ou pompes ioniques naturellement sensibles à la lumière dans les neurones rétiniens après la perte de segments externes de photorécepteurs (***fig. 5***). La rétine peut alors être réactivée à différents niveaux cellulaires, en fonction de l'avancée de la pathologie et donc de la dégénérescence des neurones rétiniens (***fig. 5***).

Ainsi, après la perte des bâtonnets, des cônes "dormants" (ayant perdu leur segment externe) subsistent dans la fovéa, et leur présence peut être visualisée par

POINTS FORTS

- La thérapie génique peut restaurer la vision chez des patients atteints de l'amaurose congénitale de Leber, une dystrophie rétinienne précoce et sévère.
- Les vecteurs AAV, issus du virus adéno-associé, sont actuellement les plus sûrs et efficaces pour les thérapies géniques rétiniennes.
- Les essais précliniques en cours mettent en avant de nombreux gènes candidats pour de futurs essais cliniques.
- L'approche de thérapie génique à appliquer doit être déterminée en fonction de l'avancement de la pathologie.

tomographie à cohérence optique. Ces cellules pourront être réactivées par traitement à l'halorhodopsine, une pompe ionique activable par la lumière. Au stade de RP très avancée, lorsqu'il n'est plus possible de réactiver les cônes car leur corps cellulaire a déjà disparu, on pourra envisager de réactiver le tissu rétinien restant, notamment au niveau des cellules bipolaires ou ganglionnaires. Il faut tout de même noter que la thérapie optogénétique devrait être associée au port de lunettes spéciales permettant d'amplifier l'intensité lumineuse reçue, car ces opsines requièrent des luminances plus élevées que les opsines naturelles pour être activées. Des prototypes de ces lunettes sont déjà en cours de développement.

5. Difficultés techniques de la thérapie génique

En dépit des améliorations de la fonction visuelle observées dans les essais cliniques pour l'ACL, il a été montré que la dégénérescence des photorécepteurs continue [13]. En fonction du moment de l'intervention, il est donc possible que la complémentation génique seule ne soit pas suffisante à long terme, et doive donc être associée à une thérapie neurotrophique par exemple. Nous devons alors continuer la recherche et développement de traitements applicables à un plus grand nombre de ces dystrophies. Concevoir des traitements adaptés à ces situations représente ainsi un challenge supplémentaire pour la thérapie génique rétinienne.

Un des facteurs clés de la réussite d'une thérapie génique est la qualité du vecteur de gène thérapeutique utilisé. Un souci constant de la thérapie génique est donc d'augmenter leur efficacité en :
– améliorant les méthodes d'administration de vecteurs et créant les vecteurs nécessaires et compatibles à une situation donnée. Par exemple développer des vecteurs capables d'infecter la rétine après une administration intravitréenne au lieu de sous-rétinienne, diminuant ainsi le risque chirurgical ;
– améliorer le transfert génique, par exemple en modifiant la capside du virus pour augmenter l'infectivité, ou encore sélectionner des promoteurs plus forts ou plus spécifiques afin d'augmenter l'expression du gène thérapeutique tout en maintenant une expression physiologique ;
– et développer d'autres vecteurs pour le transport de gènes de grande taille qui ne peuvent pas être délivrés par l'AAV.

En conclusion, les résultats importants à tirer des essais cliniques récents pour deux pathologies rares, l'ACL (une dystrophie rétinienne agressive) et la choroïdérémie, sont que la thérapie génique rétinienne est sûre et efficace et peut rétablir la fonction visuelle. En parallèle de ces essais cliniques, il est nécessaire d'améliorer notre connaissance des dystrophies rétiniennes en combinant les compétences d'équipes de médecine, génétique, physiopathologie, biologie moléculaire et vectorologie. Il nous faut encore attendre les résultats à long terme des essais cliniques pour valider définitivement cette approche thérapeutique comme nouvelle méthode de soins. Pendant ce temps, il sera important de préparer l'introduction de la thérapie génique en ophtalmologie. En pratique, il faut :
– en amont, bien caractériser le phénotype, documenter l'histoire naturelle de la maladie et insister sur le génotypage des patients atteints, avec un référencement si possible dans un des centres de référence maladies rares ;
– des unités hospitalières équipées du niveau de confinement adapté à la thérapie génique ;
– organiser le recrutement de patients ;
– et déterminer en conséquence la stratégie de thérapie génique la plus appropriée.

Bibliographie

1. Maguire AM *et al.* Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med,* 2008;358:2240-2248.
2. Bainbridge JW *et al.* Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*, 2008;358:2231-2239.
3. Hauswirth WW *et al.* Treatment of leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: short-term results of a phase I trial. *Hum Gene Ther*, 2008;19: 979-990.
4. Weleber RG *et al.* Leber Congenital Amaurosis, in GeneReviews(R), R.A. Pagon *et al.*, Editors. 1993: Seattle (WA).
5. MacLaren RE *et al.* Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial. *Lancet*, 2014;383:1129-1137.

6. Wright AF *et al.* Photoreceptor degeneration: genetic and mechanistic dissection of a complex trait. *Nat Rev Genet*, 2010;11:273-284.
7. Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF 3rd. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol*, 2013;31:397-405.
8. Perez EE *et al.* Establishment of HIV-1 resistance in CD4+ T cells by genome editing using zinc-finger nucleases. *Nat Biotechnol*, 2008;26:808-816.
9. O'Reilly M *et al.* RNA interference-mediated suppression and replacement of human rhodopsin in vivo. *Am J Hum Genet*, 2007;81:127-135.
10. Millington-Ward S *et al.* Suppression and replacement gene therapy for autosomal dominant disease in a murine model of dominant retinitis pigmentosa. *Mol Ther*, 2011;19:642-649.
11. Byrne LC *et al.* Viral-mediated RdCVF and RdCVFL expression protects cone and rod photoreceptors in retinal degeneration. *J Clin Invest*, 2015;125:105-116.
12. Busskamp V *et al.* Genetic reactivation of cone photoreceptors restores visual responses in retinitis pigmentosa. *Science*, 2010;329:413-417.
13. Cideciyan AV *et al.* Human retinal gene therapy for Leber congenital amaurosis shows advancing retinal degeneration despite enduring visual improvement. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013;110:E517-E525.
14. Buch H *et al.* Prevalence and causes of visual impairment and blindness among 9980 Scandinavian adults: the Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology*, 2004;111:53-61.
15. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet*, 2006;368:1795-1809.

→ **H. KHABOU**

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

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

☐ oui, je m'abonne à ***Réalités Ophtalmologiques***

Médecin : ☐ **1 an : 60 €** ☐ **2 ans : 95 €**
Étudiant/Interne : ☐ **1 an : 50 €** ☐ **2 ans : 70 €**
(joindre un justificatif)
Étranger : ☐ **1 an : 80 €** ☐ **2 ans : 120 €**
(DOM-TOM compris)

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

Bulletin d'abonnement

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

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

Signature :

Évaluation de la fonction visuelle en cas de pathologies maculaires : méthodes et limites

RÉSUMÉ : Les pathologies maculaires compromettent le pouvoir séparateur de l'œil, et entraînent donc une baisse de l'acuité visuelle. Cependant, d'autres aspects de la fonction visuelle sont importants à prendre en compte avant de proposer une prise en charge médicale ou chirurgicale, ou encore pour évaluer les résultats d'une thérapeutique.

La vision des contrastes et, plus récemment, la micropérimétrie qui permet d'étudier la qualité de la fixation, pourraient constituer des outils complémentaires en pratique clinique. En effet, ces examens permettent de préciser la gêne visuelle ressentie par le patient au-delà de la baisse d'acuité visuelle, et aident ainsi à évaluer le déficit visuel pré ou post-thérapeutique.

→ C. DUBOIS-ROUSSEL[1], B. DUPAS[2]
[1] Fondation Rothschild, PARIS.
[2] Hôpital Lariboisière, PARIS.

Qu'il s'agisse d'une anomalie vasculaire ou inflammatoire, d'un œdème ou d'une anomalie de l'interface vitréorétinienne, la pathologie maculaire peut se traduire par l'apparition d'un syndrome maculaire regroupant baisse d'acuité visuelle centrale, métamorphopsies et/ou scotomes. S'il existe différents tests pour évaluer ce déficit visuel, nous ne disposons pas d'un moyen unique permettant d'évaluer l'ensemble de la fonction visuelle chez les patients atteints de maculopathie. En effet, la mesure de l'acuité visuelle monoculaire sur laquelle se base l'essentiel de notre pratique quotidienne, évalue le pouvoir séparateur de l'œil sans évaluer l'influence des variations de contraste, de couleur ou de stabilité de fixation.

Acuité visuelle

>>> **L'échelle de Monoyer,** employée en France en pratique clinique courante, est une échelle décimale qui note en fonction de l'inverse de l'angle minimal de résolution (AMR). Ces échelles à progression géométrique manquent de précision pour l'évaluation des acuités visuelles basses. Pour pallier ce défaut, les échelles d'acuité visuelle logarithmiques sont conçues de manière à ce que le gain entre chaque ligne soit le reflet d'une même progression en termes d'angle minimum de résolution.

>>> **L'échelle ETDRS** (*Early treatment diabetic retinopathy study*) (***fig. 1***) est la plus connue des échelles visuelles logarithmiques, et est reconnue comme le *gold standard* en recherche clinique. Dans l'échelle ETDRS, un gain de trois lignes correspond toujours à un doublement de l'acuité visuelle. Selon les études dont l'objectif principal est de montrer la reproductibilité de l'échelle ETDRS, des conditions de réalisation standardisées permettent de garantir une bonne reproductibilité avec une variabilité non significative (< 5 lettres) entre les examens [1].

1. Variabilité

En pratique clinique et sur des grandes séries de patients, il est parfois difficile de reproduire exactement les mêmes condi-

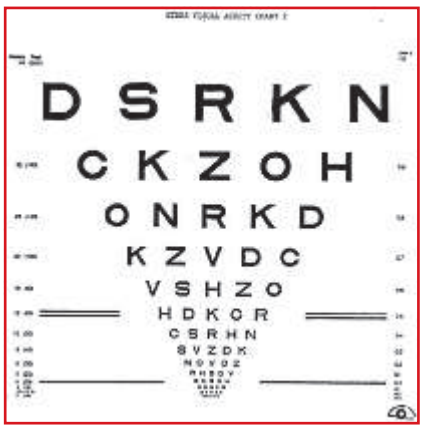


Fig. 1 : Échelle ETDRS.

tions d'un examen à l'autre. Il est cependant capital de pouvoir différencier une simple variabilité de mesure d'une amélioration ou d'une aggravation clinique liée à l'évolution de la maladie ou à son traitement. Pour une large série de patients, la variabilité de la mesure d'acuité visuelle peut aller jusqu'à 0,16 logMAR (8 lettres) chez des sujets sains [2]. Chez des patients présentant une baisse d'acuité visuelle, cette incertitude peut aller jusqu'à 0,2 logMAR [3] (10 à 15 lettres).

Dans une étude récente portant sur 90 yeux atteints de dégénérescence maculaire (drusen, atrophie géographique ou cicatrice fibreuse rétrofovéolaire) sans signe d'activité objectivé par les examens morphologiques (OCT, angiographie), 28 yeux (31 %) montraient une modification supérieure à 5 lettres entre deux examens réalisés à une semaine d'intervalle. Cette variabilité était encore plus importante (17 lettres) dans le sous-groupe des cicatrices fibreuses rétrofovéolaires avec des acuités visuelles basses [4].

2. Correction optique optimale

Il est capital que l'acuité visuelle soit mesurée avec une réfraction optimale. En effet, une étude a montré qu'une différence de correction sphérique de 0.50D et 1D induit une variabilité de 18 et 25 lettres ETDRS, respectivement [5].

3. Luminosité

Il est aussi important de conserver un degré de luminosité constant dans la salle d'examen. En effet, une étude montre une différence de 5 lettres ETDRS entre une ambiance scotopique et une ambiance mésopique chez des patients atteints de maculopathie liée à l'âge [6].

4. Durée de présentation des optotypes

L'acuité visuelle mesurée par l'échelle ETDRS dépend aussi de la durée de présentation des optotypes. En effet, elle est deux fois meilleure (gain de 3 lignes) pour une durée de 1 seconde comparativement à une durée de 0,1 seconde. Une présentation des optotypes pendant une durée de 10 secondes améliore encore l'acuité visuelle de 5 lettres en moyenne [7].

Du fait de cette variabilité des mesures d'acuité visuelle par l'échelle ETDRS, certains auteurs suggèrent que le seuil de variation significative d'acuité visuelle ETDRS serait plutôt de 10 lettres et non de 5 lettres pour conclure à une aggravation de la maladie ou à une amélioration sous traitement [4, 8], et ce d'autant plus que l'acuité visuelle initiale est basse. **Les mêmes facteurs d'erreur influent sur l'échelle de Monoyer dont les conditions de réalisation sont moins standardisées que l'ETDRS.**

Grille d'Amsler

Vers 1945, Marc Amsler (1891-1968), ophtalmologiste suisse, développa cette grille de 10 cm de côté (***fig. 2***) en s'inspirant du travail d'Edmund Landolt (1846-1926). Vue à 30 cm, elle explore les 20 degrés autour du point de fixation. Elle permet de quantifier scotomes, métamorphopsies, micro- et macropsies, et sert surtout aujourd'hui au dépistage ainsi qu'à l'autosurveillance des pathologies maculaires telles que la DMLA.

Vision des couleurs

La vision des couleur est le plus souvent évaluée par les tests 15 Hue et 100 Hue de Farnsworth, ou le test 15 Hue désaturé de Lanthony. Les pathologies maculaires acquises sont responsables de dyschromatopsie d'axe tritan (bleu/jaune), à l'exception de la maladie de Stargardt qui peut être responsable initialement d'une dyschromatopsie paradoxale d'axe rouge/vert. La vision des couleurs est peu utilisée en pratique clinique courante pour le diagnostic ou le suivi des pathologies maculaires, et sert surtout comme examen de dépistage. À noter que le test d'Ishihara est incapable de dépister les dyschromatopsies bleu/jaune, pour lesquelles il n'a pas été conçu.

Sensibilité aux contrastes

La sensibilité aux contrastes est basée sur la capacité du système visuel à détecter des différences de luminances entre l'objet et le fond. L'acuité visuelle est mesurée par l'intermédiaire d'optotypes noirs sur fond blanc dont le contraste est proche de 100 %. Elle n'explore donc qu'un paramètre de la perception visuelle qui ne se limite pas à la perception du minimum séparable. Certaines études ont montré que la sensibilité aux contrastes serait mieux corrélée au

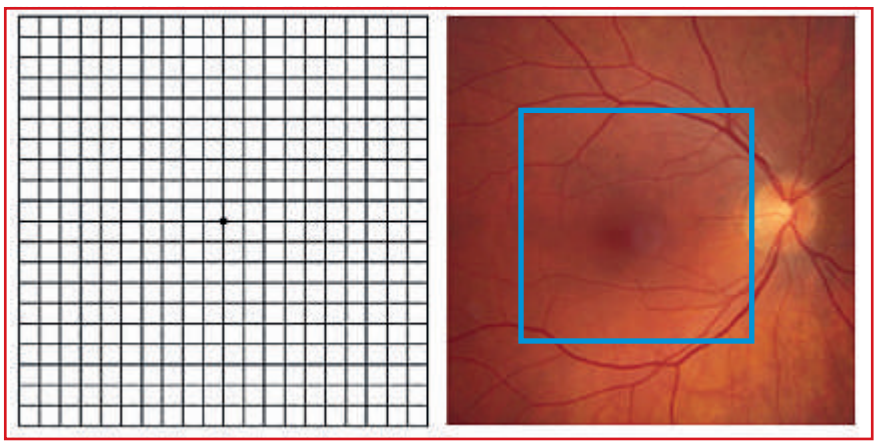


Fig. 2 : Grille d'Amsler.

retentissement fonctionnel et à la qualité de vie que l'acuité visuelle [9]. En effet, l'acuité visuelle nous renseigne peu sur les performances visuelles lors de la conduite automobile nocturne ou la lecture en atmosphère peu lumineuse.

Une évaluation complète de la sensibilité au contraste, pour 5 à 10 fréquences spatiales différentes, dure de 30 à 60 minutes par patient. Cette durée d'examen a diminué le nombre de travaux sur l'évaluation de la sensibilité au contraste et a empêché sa diffusion en pratique clinique courante. Une méthode décrite récemment, *the quick contrast sensitivity function method*, permettrait d'obtenir une évaluation de la sensibilité au contraste après un examen durant de 2 à 10 minutes. Une application pour tablette numérique a même été créée à partir de ce nouveau protocole d'examen, qui pourrait relancer l'intérêt pour la sensibilité au contraste dans l'évaluation clinique de la fonction visuelle [10]. L'échelle de Pelli-Robson (***fig. 3***), la plus couramment utilisée, montre des variations du niveau de sensibilité au contraste pour une seule fréquence spatiale fixe.

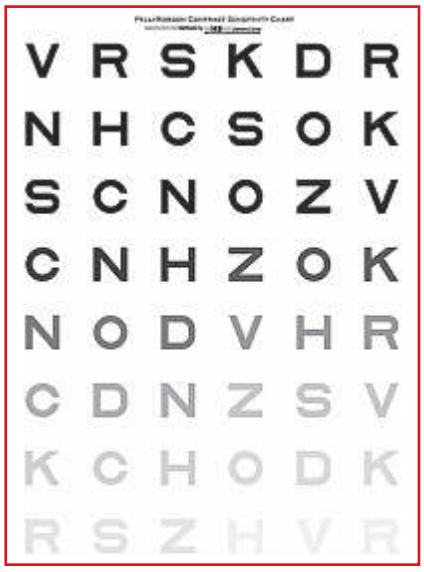


Fig. 3 : Échelle de vision des contrastes de Pelli-Robson.

Micropérimétrie

Les recherches sur la micropérimétrie ont débuté il y a plusieurs dizaines d'années, et s'intéressaient initialement à la réhabilitation de personnes malvoyantes dans le cadre de la rééducation basse vision. L'examen micropérimétrique combine, dans un même examen, la mesure de la sensibilité rétinienne et l'analyse de la fixation (***fig. 4***). Les appareils actuellement disponibles sont le MAIA (CenterVue, Padoue, Italie), le MP-3 (Nidek, Padoue, Italie) et l'Optos OCT SLO system (Optos, Dunfermline, Écosse)

Un degré d'angle de vision correspond à deux points séparés de 300 microns sur la rétine. La macula, mesure 6 mm de diamètre environ ; elle couvre ainsi 20 degrés du champ visuel central. Lors d'un champ visuel automatisé classique, la sensibilité rétinienne relevée en un point donné représente en fait la moyenne de sensibilité d'une zone rétinienne pouvant mesurer plus de 5 degrés de diamètre. Lors d'un examen micropérimétrique, la sensibilité rétinienne en un point rend compte de la fonction rétinienne sur une zone rétinienne de diamètre inférieur à 0,5 degré. En effet, lors de l'examen, les stimuli sont projetés directement sur la rétine avec un système d'*eye tracking* (oculométrie) qui permet de retester précisément un même point du fond d'œil. Cependant, la majorité des études ne montrent pas de corrélation forte entre la sensibilité maculaire à l'acuité visuelle. Le système d'*eye tracking* permet aussi de calculer et de compenser en temps réel les mouvements et pertes de fixation oculaires. Le *Preferred retinal locus* (PRL) correspond au barycentre des points de fixation utilisés par le patient tout au long de l'examen.

1. Évaluation de l'excentricité de la fixation

La perte de la vision centrale, entraînée par les pathologies maculaires, conduit à des phénomènes d'adaptation qui surviennent rapidement après l'atteinte maculaire pour tenter

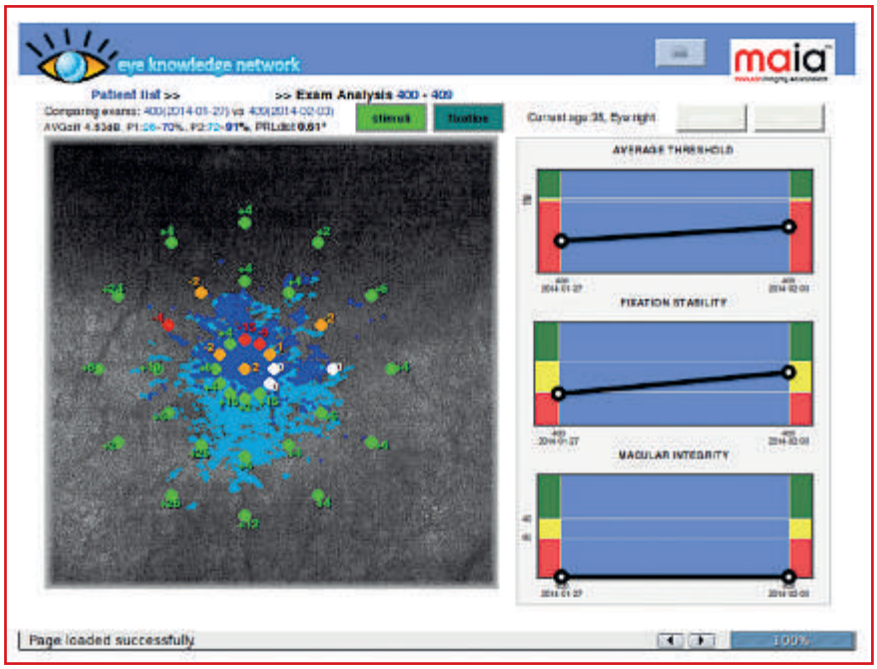


Fig. 4 : Suivi de la sensibilité maculaire et de la fixation en micropérimétrie.

de compenser la perte fonctionnelle en optimisant la vision résiduelle. Un de ces phénomènes d'adaptation est le développement de zones de fixation préférentielles (PRL) extrafovéolaires. Une fixation excentrique apparaît de façon naturelle et fiable lorsque la fovéa n'est plus fonctionnelle dans les deux yeux et que le patient présente un scotome central bilatéral. Lorsqu'il existe une différence d'acuité visuelle, le système visuel utilise le PRL du meilleur œil, et le PRL de l'œil dominant en cas d'isoacuité. La majorité des PRL retrouvés chez des patients atteints de DMLA étaient localisés dans le quadrant supérieur droit de la rétine, correspondant au champ visuel inférieur gauche quel que soit l'œil atteint [11]. Cette situation préférentielle du PRL serait due à l'importance du champ visuel inférieur dans les déplacements et au sens habituel de lecture de gauche à droite des populations étudiées. Dans la maladie de Stargardt comme dans d'autres dystrophies maculaires, le PRL est aussi le plus souvent situé dans la partie supérieure de la rétine [12].

2. Évaluation de la stabilité de la fixation

L'autre aspect de la fixation évaluée par la micropérimétrie est sa stabilité. Elle est mesurée par la surface de dispersion des points de fixation autour du PRL. Une relation directe entre une meilleure acuité visuelle et une fixation plus stable a été montrée après chirurgie de trou maculaire [13] et après traitement d'une DMLA par anti-VEGF [14]. Les appareils récents donnent automatiquement une estimation précise de la stabilité de la fixation en calculant le pourcentage de points situés dans les 2 et 4 degrés autour du PRL. La ***figure 5*** montre l'amélioration de la stabilité de la fixation avant (points bleus clairs) et après traitement d'un œdème maculaire diabétique (points bleus foncés). Il a été montré qu'en l'absence de vision binoculaire, la fixation du moins bon œil est plus instable que la fixation du meilleur œil. Lorsqu'elle est préservée, la binocularité améliore la stabilité du mauvais œil sans compromettre la stabilité de fixation du meilleur œil.

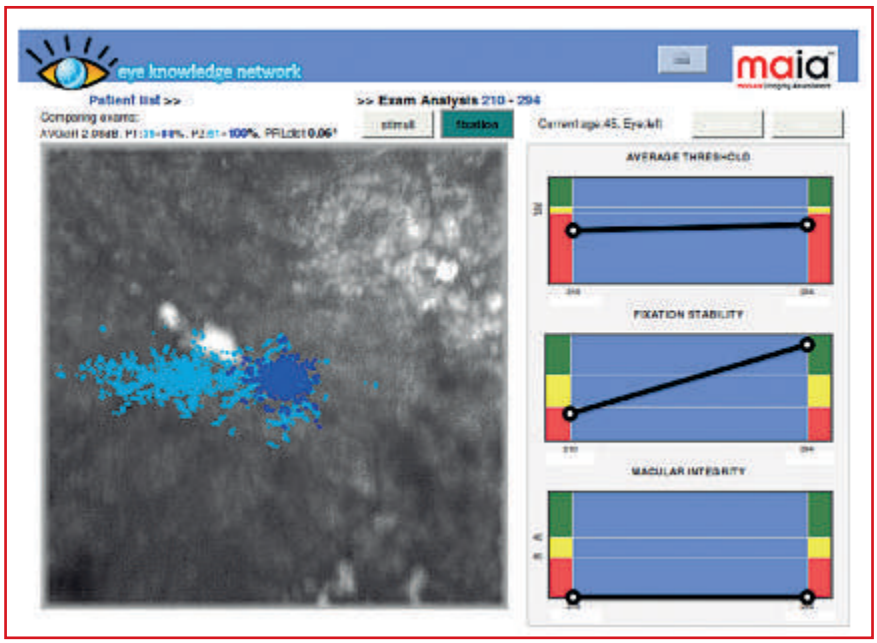


Fig. 5 : Représentation de la stabilité de fixation avant (**bleu clair**) et après (**bleu foncé**) traitement de l'OMD.

De plus en plus de services d'ophtalmologie sont équipés de micropérimètres. La micropérimétrie a longtemps été réservée à la recherche, mais elle pourrait gagner bientôt notre pratique clinique quotidienne même si l'examen dure encore environ 6 à 8 minutes par œil.

>>> En rétine médicale, des études ont montré son utilité dans le suivi de nombreuses pathologies, avec l'amélioration de la fixation lors du traitement d'une DMLA exsudative ou d'un œdème maculaire diabétique, et la diminution de la sensibilité maculaire malgré une amélioration de l'acuité visuelle après guérison d'une choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC) [15].

>>> En chirurgie rétinienne, l'étude précise de la sensibilité maculaire et de la stabilité de la fixation permet de mieux documenter la gêne visuelle du patient et de la relier, ou non, aux lésions rétiniennes et prérétiniennes visualisées au fond d'œil et à l'OCT en préopératoire. En postopératoire, la micropérimétrie permet dans un certain nombre de cas d'expliquer une mauvaise récupération et de proposer alors à ces patients des exercices visant à améliorer leur fixation en développant un nouveau PRL, ou en améliorant la stabilité autour de celui-ci.

Les échelles de qualité de vie

Au-delà de l'évaluation du handicap visuel, il est important de mesurer le retentissement de la pathologie maculaire sur la qualité de vie du patient. En effet, une revue de la littérature récente a montré que l'œdème maculaire diabétique était associé à une diminution significative de la qualité de vie [16].

Les questionnaires de qualité de vie les plus utilisés pour évaluer le retentissement des pathologies maculaires sur la vision sont le *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25) et le *Visual Function*

Questionnaire-14 (VF-14). Les questionnaires non spécifiques à l'ophtalmologie peuvent parfois manquer de sensibilité pour mettre en évidence le handicap induit par la pathologie oculaire.

Conclusion

Si la mesure de l'AV reste l'indicateur principal de l'altération de la fonction maculaire, d'autres tests peuvent être utiles pour objectiver une gêne fonctionnelle. Des paramètres comme la vision des contrastes, les métamorphopsies et la qualité de la fixation évaluée en micropérimétrie semblent influer grandement sur la qualité de vision. Ainsi, l'acuité visuelle ne devrait pas constituer l'unique critère d'évaluation pour décider ou évaluer une thérapeutique, qu'elle soit médicale ou chirurgicale.

POINTS FORTS

- Un grand nombre de facteurs peuvent faire varier la mesure de l'acuité visuelle, même en l'absence d'évolution de la pathologie maculaire.
- Les échelles d'acuité visuelle peuvent manquer de reproductibilité, et n'évaluent pas l'ensemble de la gêne visuelle ressentie par le patient.
- La micropérimétrie apporte des informations complémentaires sur la qualité de la fixation, et pourrait être utilisée en pratique clinique pour juger de l'évolution d'une pathologie maculaire.
- L'acuité visuelle peut ne pas être le seul critère de décision avant de poser une indication thérapeutique, médicale ou chirurgicale.

Bibliographie

1. Klein R, Klein BE, Moss SE *et al.* Inter-observer variation in refraction and visual acuity measurement using a standardized protocol. *Ophthalmology,* 1983;90:1357-1359.
2. Raasch TW, Bailey IL, Bullimore MA. Repeatability of visual acuity measurement. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*, 1998;75:342-348.
3. Kiser AK, Mladenovich D, Eshraghi F *et al.* Reliability and consistency of visual acuity and contrast sensitivity measures in advanced eye disease. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*, 2005;82:946-954.
4. Patel PJ, Chen FK, Rubin GS *et al.* Intersession repeatability of visual acuity scores in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008;49:4347-4352.
5. Rosser DA, Murdoch IE, Cousens SN. The effect of optical defocus on the test-retest variability of visual acuity measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004;45:1076-1079.
6. Puell MC, Barrio AR, Palomo-Alvarez C *et al.* Impaired mesopic visual acuity in eyes with early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:7310-7314.
7. Heinrich SP, Krüger K, Bach M. The effect of optotype presentation duration on acuity estimates revisited. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol,* 2010;248:389-394.
8. Rosser DA, Cousens SN, Murdoch IE *et al.* How sensitive to clinical change are ETDRS logMAR visual acuity measurements? *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44:3278-3281.
9. Bansback N, Czoski-Murray C, Carlton J *et al.* Determinants of health related quality of life and health state utility in patients with age related macular degeneration: the association of contrast sensitivity and visual acuity. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*, 2007;16:533-543.
10. Dorr M, Lesmes LA, Lu ZL *et al.* Rapid and reliable assessment of the contrast sensitivity function on an iPad. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 2013;54:7266-7273.
11. Tarita-Nistor L, González EG, Markowitz SN *et al.* Fixation characteristics of patients with macular degeneration recorded with the mp-1 microperimeter. *Retina Phila Pa*, 2008;28:125-133.
12. Messias A, Reinhard J, Velasco e Cruz AA *et al.* Eccentric fixation in Stargardt's disease assessed by Tübingen perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 2007;48:5815-5822.
13. Tarita-Nistor L, González EG, Mandelcorn MS *et al.* Fixation stability, fixation location, and visual acuity after successful macular hole surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009;50:84-89.
14. González EG, Tarita-Nistor L, Mandelcorn ED *et al.* Fixation control before and after treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 2011;52:4208-4213.
15. Ozdemir H, Karacorlu SA, Senturk F *et al.* Assessment of macular function by microperimetry in unilateral resolved central serous chorioretinopathy. *Eye Lond Engl*, 2008;22:204-208.
16. Sharma S, Oliver-Fernandez A, Liu W *et al.* The impact of diabetic retinopathy on health-related quality of life. *Curr Opin Ophthalmol,* 2005;16:155-159.

→ **C. DUBOIS-ROUSSEL**

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

Implants luxés et leur gestion

RÉSUMÉ : La luxation d'implant cristallinien est une affection sévère dont le pronostic est conditionné par la réussite de son traitement chirurgical. Une vitrectomie à la *pars plana* la plus complète possible avec ablation ou, plus rarement, repositionnement de l'implant luxé est indiquée pour prévenir la survenue de complications.

À ce jour, le choix du moyen idéal de correction de l'aphaquie en l'absence de support capsulaire reste controversé. De nombreuses techniques d'implantation ont été décrites, certaines de réalisation délicate et non dénuées de risque de complications. L'implant à fixation irienne "clippée" à la face postérieure de l'iris semble être actuellement une solution séduisante dans cette indication.

Cependant, à ce jour, il n'existe pas d'étude portant sur une large population de patients comparant la place de l'implant à fixation irienne par rapport à l'implant de chambre postérieure à fixation sclérale suturée ou collée, voire à l'implant de chambre antérieure à appui angulaire.

→ **P.-L. CORNUT**
Centre Ophtalmologique Pôle Vision, Clinique du Val d'Ouest, LYON.

La malposition d'implant cristallinien est une complication possible de la chirurgie de cataracte, qui va du simple décentrement à la luxation complète (en passant par la subluxation lorsque l'optique ne recouvre qu'une partie de l'aire pupillaire, ***fig. 1***).

La luxation d'implant concerne 0,5 à 1,5 % des opérés. Sa survenue peut être précoce ou retardée (> 3 mois).

Bilan préthérapeutique

1. Interrogatoire

La date d'apparition et les circonstances de survenue (traumatisme récent ou ancien, complication chirurgicale) ainsi que les facteurs de risque (antécédent de rupture capsulaire, de capsulotomie, de vitrectomie, notion de syndrome pseudo-exfoliatif, de myopie forte, d'anomalies du tissu conjonctif) sont précisées lors de l'interrogatoire.

2. Examen clinique

Le retentissement sur l'acuité visuelle peut être variable selon le type de déplacement lenticulaire et son importance. Une hypertonie intraoculaire est systématiquement recherchée. Son mécanisme peut être lié à une fermeture de l'angle iridocornéen, lors d'une luxation antérieure, à des synéchies angulaires en cas d'inflammation sur atteinte chronique, à une récession traumatique, à une issue de vitré ou à un syndrome pseudo-exfoliatif parfois jusqu'alors méconnu.

L'examen du segment antérieur recherche d'éventuelles anomalies associées, notamment en cas de traumatisme. Un donésis est recherché en cas de subluxation. La présence d'anomalies endothéliales, d'un œdème de

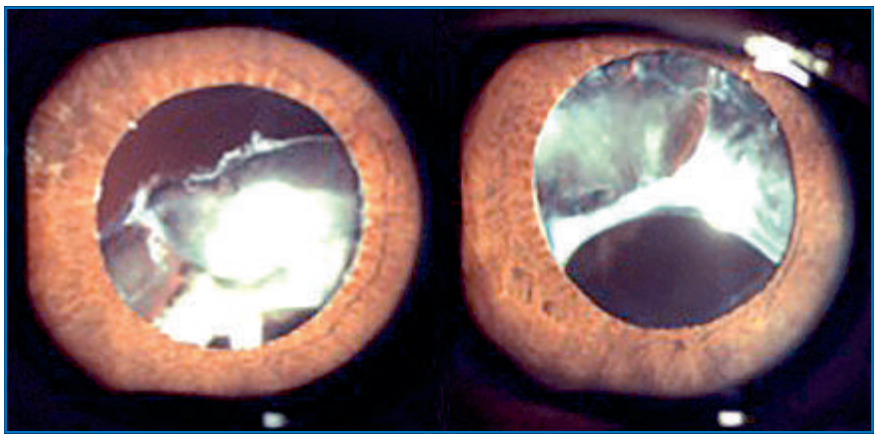


Fig. 1 : Subluxation bilatérale du sac et de l'implant dans le cadre d'une pseudo-exfoliation capsulaire.

cornée favorisée par une hypertonie, par une réaction inflammatoire et/ou par les manipulations mises en œuvre en cas de phacoémulsification compliquée récente, peut compromettre la visualisation correcte du segment postérieur et imposer un délai entre le diagnostic initial et le traitement chirurgical.

L'examen du segment antérieur évalue également les possibilités d'implantation secondaire, par l'analyse de la profondeur de la chambre antérieure, de l'intégrité et de la réactivité de l'iris et de l'éventuel support capsulaire résiduel après dilatation pupillaire. La gonioscopie recherche une atteinte angulaire traumatique, et précise l'état du support zonulocapsulaire.

L'examen du fond d'œil recherche systématiquement des déchirures ou un décollement de rétine associés, et apprécie l'existence ou non d'un décollement postérieur du vitré. En cas de visibilité médiocre du fond d'œil, une échographie en mode B est réalisée.

3. Biométrie et calcul d'implant

Les données de la biométrie, réalisée avant la chirurgie de la cataracte, sont utilisées lorsqu'elles sont disponibles. La réalisation d'une nouvelle biométrie est souhaitable lorsqu'elle est possible. Le calcul d'implant sera effectué en mode aphaque en cas de luxation complète. L'examen est systématiquement réalisé sur l'œil adelphe à visée comparative. Les constantes sont adaptées aux différents types d'implants et aux sites d'implantation envisagés lors de l'impression du calcul. Une profondeur de chambre inférieure à 3 mm contre-indique enfin l'implantation en chambre antérieure.

4. Comptage cellulaire endothélial

Un comptage cellulaire endothélial de référence doit systématiquement être réalisé en préopératoire sur les deux yeux. Il est parfois impossible lorsque la luxation est responsable d'un important œdème de cornée. La présence d'un déficit cellulaire endothélial préopératoire doit être indiquée au patient et doit faire préférer une implantation à distance de l'endothélium, en chambre postérieure. Le comptage devra être renouvelé tous les ans en cas d'implantation en chambre antérieure.

5. Autres examens d'imagerie

Un examen maculaire en OCT est recommandé pour éliminer la présence d'un œdème maculaire ou d'un trouble de l'interface préexistants dont il conviendra d'informer le patient.

Des photographies comparatives d'une subluxation bien tolérée, un examen OCT de l'angle iridocornéen ou UBM du plan zonulocapsulaire pourront dans certains cas compléter le bilan initial.

Traitement

Une simple observation peut être indiquée en cas de décentrement, de subluxation mineure sans retentissement anatomique et fonctionnel, ou en cas de contre-indication chirurgicale. Une surveillance régulière doit alors être observée, et l'utilisation de myotiques au long cours peut parfois être utile pour limiter la gêne visuelle. Une chirurgie visant à traiter la luxation et à corriger l'aphaquie est indiquée dans les autres cas (idéalement sous anesthésie générale), afin de rétablir la vision et de limiter les risques classiques de complication à type de décollement de rétine, d'œdème maculaire cystoïde, d'inflammation, de décompensation endothéliale, de blocage pupillaire et d'hypertonie. À noter que la mise en place d'un second implant pour corriger l'aphaquie sans explanter l'implant luxé est bien évidemment contre-indiquée pour les mêmes raisons.

Un traitement préopératoire anti-inflammatoire topique plus ou moins hypotonisant, adapté à l'importance de la réaction inflammatoire et de l'éventuelle hypertonie, est systématique. L'utilisation de cycloplégiques ou de myotiques est indiquée au cas par cas. Une antibioprophylaxie par lévofloxacine 500 mg 12 à 16 heures avant et 2 à 4 heures avant l'intervention est administrée, sauf contre-indication en cas d'implantation secondaire prévue conformément aux recommandations de l'ANSM [1]. Le consentement éclairé du patient est recueilli avant l'intervention.

1. La vitrectomie postérieure

Le geste doit être réalisé par un opérateur habitué à ce type de prise en charge et à la gestion de ses complications peropératoires potentielles. Une simple vitrectomie antérieure est insuffisante. L'intervention débute par une vitrectomie postérieure trois voies complète sous système panoramique, à la fois antérieure et postérieure, centrale et périphérique. S'il n'est pas préexistant, le décollement postérieur du vitré est créé ou complété de façon systématique, afin de libérer le matériel luxé de toute adhérence vitréenne et de pouvoir entreprendre son extraction sans aucune traction vitréorétinienne résiduelle. L'injection en segment postérieur plus ou moins en chambre antérieure de "colorants vitréens" type cristaux de corticoïdes est utile pour s'assurer de l'absence de vitré résiduel, et une attention particulière est portée à la recherche d'éventuelles incarcérations vitréennes au niveau des incisions cornéennes de phacoémulsification. Le développement des vitrectomies transconjonctivales et les avancées dans l'instrumentation ont permis d'étendre leurs applications à ces indications.

À l'issue de la vitrectomie, la périphérie rétinienne est contrôlée sous indentation sclérale, et un examen soigneux

de l'éventuel support capsulaire résiduel est conduit, afin de s'assurer de l'absence de résidus corticaux éventuels et de statuer sur le choix de la technique de correction de l'aphaquie. L'absence d'incarcération vitréenne dans les tubes guides est également contrôlée en vérifiant la présence d'un reflux spontané de BSS au niveau de leur orifice avant d'introduire toute pince ou canule utiles à l'explantation.

2. La suppression de la luxation

L'implant luxé, libre de toute adhérence vitréenne, capsulaire ou zonulaire et gisant au niveau du pôle postérieur, peut alors être saisi à l'aide d'une pince à membrane, soit directement à la surface de la rétine, soit indirectement après avoir été ventousé au niveau de son optique à l'aide d'une canule aspirante à embout siliconé (***fig. 2***). L'injection préalable de PFCL, préconisée par certains auteurs – à l'issue de la vitrectomie pour protéger la macula d'un éventuel traumatisme lors des manœuvres de mobilisation de l'implant – n'est pas nécessaire en l'absence de décollement de rétine associé, et expose à un risque d'ablation incomplète source de microbulles résiduelles gênantes.

Si l'implant est intègre et adapté à une mise en place dans le *sulcus* (ce qui est de plus en plus rare depuis l'avènement des implants monoblocs), il peut être remis en place et fixé selon une des méthodes décrites plus bas. Si l'explantation est indiquée, une incision cornéenne limbique tunnelisée de 3 mm est réalisée en supérieur, et du gel viscoélastique est injecté en chambre antérieure. La pression de perfusion intraoculaire est modulée pour que le gel ne soit pas immédiatement refoulé vers l'extérieur de l'œil. L'implant est ensuite remonté en direction de la chambre antérieure à l'aide de la pince.

Un implant souple monobloc peut être alors facilement refoulé en avant de l'iris en s'aidant de l'endolumière pour être découpé à l'aide de micro-ciseaux en chambre antérieur puis extrait à travers l'incision cornéenne supérieure non élargie (***fig. 3***). Un implant souple trois pièces peut être extrait selon la même technique avec davantage de risques de dommages endothéliaux induits, du fait de la rigidité de ses haptiques. On pourra dans ce cas préférer une extraction directe à travers une incision cornéenne élargie à 6 ou 7 mm (qui plus est s'il est ensuite prévu de mettre en place un implant rigide clippé à l'iris de même diamètre) : l'implant présenté par la pince à membrane est directement saisi au niveau du plan pupillaire par une pince de Bonn, introduite à travers l'incision cornéenne élargie.

Cette méthode est également adaptée à l'extraction des implants rigides. Une

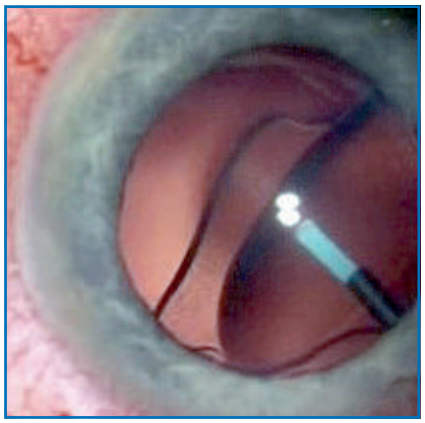


Fig. 2 : "Ventousage" de l'optique de l'implant à l'aide d'une canule aspirante à embout siliconé.

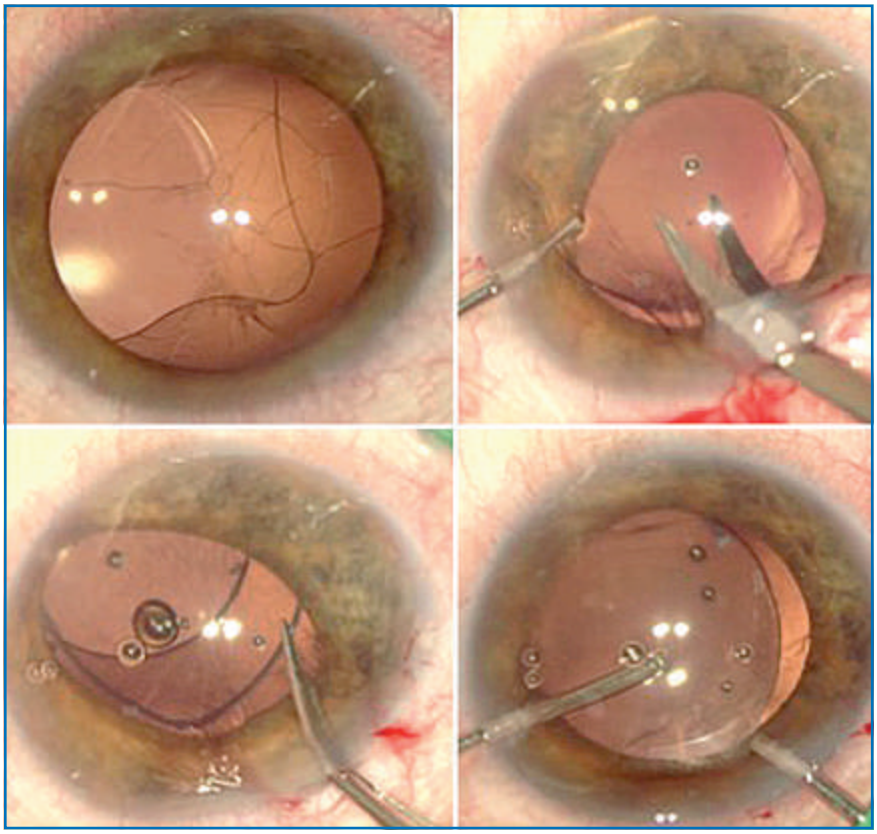


Fig. 3 : La taille de l'incision nécessaire à l'explantation d'un implant souple peut être limitée par la découpe de l'implant à l'aide de micro-ciseaux. L'implantation peut ensuite être effectuée dans le *sulcus*. Le lavage du gel viscoélastique est réalisé en fin d'intervention à l'aide du vitréotome en aspiration et de l'infusion de vitrectomie introduits en chambre antérieure.

incision sclérale offre une alternative, avec les avantages d'une incision plus facilement étanche et moins astigmatogène, mais avec les inconvénients d'un risque de saignement et de déchirure rétinienne fortement majoré. La sclère est, dans ce cas, incisée sur 7 mm parallèlement au limbe, jusqu'à l'espace supraciliaire, à partir du bord d'une des sclérotomies débarrassée de son tube guide. Les sutures sclérales de monofilament 8,0 sont préplacées, et l'incision est complétée à partir de la sclérotomie à travers les fibres longitudinales du muscle ciliaire lorsque l'implant est prêt à être extrait.

Jadis préconisée en cas de déficit endothélial, l'incision sclérale est de moins en moins utilisée du fait de ses lourdes complications potentielles et des progrès des techniques de greffe endothéliale.

3. La correction de l'aphaquie

Lorsqu'une implantation secondaire n'est pas envisageable, ou que le patient non implanté lors de la chirurgie de vitrectomie-explantation initiale refuse une nouvelle intervention, la correction par verres correcteurs en lunettes en cas d'aphaquie bilatérale ou le port de lentilles de contact peuvent être indiqués. Dans tous les autres cas, l'implantation intraoculaire est la solution préférentielle pour corriger l'aphaquie. Elle sera idéalement réalisée en même temps que l'explantation. Le choix du type d'implant à utiliser est débattu, et les pratiques diffèrent selon les opérateurs.

Cependant, il est nécessaire dans tous les cas de bannir l'utilisation d'implants en silicone, étant donné la possibilité de survenue d'un décollement de rétine pouvant nécessiter l'usage d'huile de silicone, avec des risques d'adhésion de l'huile à la surface de ce type d'implant source d'irrégularités et de réfraction médiocre persistantes après l'ablation du tamponnement.

• *Correction par implants placés dans le sulcus*

En cas de support zonulocapsulaire utilisable, une implantation en chambre postérieure dans le *sulcus* est toujours préférée pour corriger l'aphaquie. La puissance de l'implant calculée pour une mise en place dans le sac est alors réduite de 0,5 à 1 dioptrie [2]. Le capsulorhexis doit être intact et de taille idéalement inférieure au diamètre de l'optique de l'implant pour permettre sa capture : l'optique est placée derrière le capsulorhexis par pression douce pour assurer une stabilité et un centrage optimaux.

La discussion intervient principalement lorsque le support capsulaire est insuffisant. Dans ce cas, les implants de chambre antérieure à appui angulaire et les implants de chambre postérieure, suturés à l'iris ou à la sclère, ont été pendant plusieurs décennies les méthodes de référence. Les études réalisées à l'époque ne permettaient pas de démontrer la supériorité d'une technique par rapport aux autres [3]. On observe en parallèle, depuis quelques années, un intérêt croissant pour les implants clippés à la face postérieure de l'iris et pour les implants à fixation sclérale collée.

• *Correction par implants de chambre antérieure à appui angulaire*

D'importants changements sont intervenus dans la conception des implants de chambre antérieure. Il s'agit d'implants à anses flexibles dont le principal avantage est la facilité d'implantation. Ces modifications pourraient justifier, pour certains opérateurs, la poursuite de leur utilisation, entre autres, lors les luxations lenticulaires. Le taux inacceptable de complications associées aux implants de chambre antérieure d'ancienne génération, incluant les décompensations cornéennes et le syndrome uvéite-glaucome-hyphéma, explique que cette option reste malgré tout délaissée par la plupart des opérateurs en première intention.

• *Correction par implants de chambre postérieure à fixation sclérale*

Il existe de nombreuses techniques afin d'assurer la fixation sclérale d'un implant de chambre postérieure, avec de nombreuses variations dans le choix de la méthode pour arrimer les haptiques à la sclère, du matériel de suture, de la façon de passer l'aiguille (*ab interno* ou *ab externo*), ou d'enfouir le nœud. De nombreux implants élaborés spécialement pour être suturés sont disponibles (pliables ou non, avec 1, 2 ou 4 œillets pour la suture, avec substitut irien).

Toutes ces techniques chirurgicales sont complexes, souvent longues et associées à un taux élevé de complications per et postopératoires : hémorragie intravitréenne ou du corps ciliaire, déchirures géantes et décollement de rétine, hématome choroïdien, œdème maculaire cystoïde, érosions conjonctivale et infection ou lâchage des sutures.

L'absence d'encapsulation fibreuse des haptiques au niveau du *sulcus*, constatée lors d'études *postmortem*, explique que le lâchage fréquent des sutures soit à l'origine d'une récidive de la luxation lenticulaire. Ce risque peut être réduit par la réalisation de volets scléraux protégeant les sutures [4] par la mise en place de suture en Z sans nœud, ou par le recours à des techniques plus récentes au recul plus limité de fixation sans suture consistant à fixer l'implant par incarcération permanente des haptiques dans un tunnel scléral parallèle au limbe [5], ou à l'aide de colle chirurgicale injectée sous les volets scléraux [6].

Le résultat réfractif peut être assez aléatoire : la position exacte de l'optique étant difficilement prédictible malgré les différentes techniques utilisées pour repérer au mieux le *sulcus* ciliaire

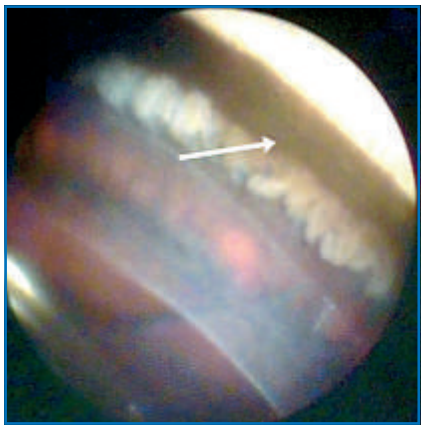


Fig. 4 : *Sulcus* ciliaire vu en endoscopie (situé entre la racine de l'iris en avant et les procès ciliaires en arrière) (photo du Dr Muriel Poli).

(positionnement théorique des sutures 0,8 mm en arrière du limbe sur les méridiens verticaux et 0,5 mm en arrière sur les méridiens horizontaux ou guidage par endoscopie, ***fig. 4***).

• *Correction par implants à fixation irienne suturée*

La suture d'un implant à la face postérieure de l'iris est une méthode relativement complexe, principalement utilisée dans le cadre d'une implantation durant une kératoplastie perforante voire pour le repositionnement d'implants de chambre postérieure subluxés et, plus rarement, pour la correction secondaire d'une aphaquie. Les techniques de suture, nécessitant un opérateur expérimenté, utilisent la technique de McCannel, décrite en 1976, ou des dérivés de celle-ci [7]. Les principales complications inhérentes à cette technique sont le risque de rupture des sutures, la survenue d'un hyphéma retardé par érosion d'un vaisseau irien par les sutures, le développement de synéchies angulaires en regard des haptiques, ou d'une dispersion pigmentaire.

• *Correction par implants à fixation irienne clippée*

Depuis la première mise en place d'un implant clippé à l'iris en 1972 par Worst, la conception de ce type d'implants s'est considérablement améliorée. La fixation de l'implant à la moyenne périphérie de l'iris permet de conserver une dilatation pupillaire indispensable à la surveillance rétinienne. Ces implants monobloc en PMMA s'introduisent par une incision cornéenne de 5,5 à 6 mm et s'attachent facilement à l'iris par leurs clips en forme de pince de homard disposés de part et d'autre de l'optique, au niveau desquels un petit pli de tissu irien est enclavé à l'aide d'une aiguille, d'un micromanipulateur, d'une pince ou d'un système aspirant. Plusieurs études rétrospectives évoquent sa supériorité par rapport à la fixation sclérale d'un implant de chambre postérieure, par un nombre moindre de complications postopératoires, voire un meilleur résultat visuel [8].

En dehors des rares cas de clippage imparfait, source de subluxation en postopératoire immédiat, les complications des implants clippés à la face antérieure de l'iris (***fig. 5***) sont la survenue d'une déformation pupillaire et/ou d'un centrage imparfait (5 à 20 % des cas), d'un hyphéma peropératoire (5 %), de lésions iriennes (5 %), d'un œdème maculaire cystoïde, de dépôts de pigments sur l'implant (5 à 20 %), d'une hypertonie postopératoire (5 à 15 %), d'une inflammation (5 %). La survenue d'une luxation de l'implant à distance ou d'un contact

POINTS **FORTS**

- Une vitrectomie postérieure la plus complète possible avec ablation ou, plus rarement, repositionnement de l'implant luxé est indiquée pour prévenir la survenue de complications.
- Afin de limiter le risque de déchirure rétinienne, aucune manipulation de l'implant ne doit être entreprise avant la libération de toute adhérence sur l'ensemble du trajet emprunté pour mobiliser l'implant.
- Toutes les précautions doivent être prises pour limiter le traumatisme endothélial.
- La correction de l'aphaquie (idéalement obtenue par implantation en chambre postérieure) peut être réalisée en l'absence de support capsulaire par :
  - implants fixés à la sclère, limitant la taille de l'incision cornéenne grâce au recours possible à des implants pliables mais exposant au risque d'un saignement peropératoire important et à la survenue d'une nouvelle luxation par lâchage de la fixation ;
  - implant clippés à l'iris, nécessitant une large incision cornéenne de 6 mm mais techniquement très facile à mettre en place avec un risque limité de saignement et de nouvelle luxation.
- Les risques de complications immédiates et retardées doivent être bien identifiés par le patient.

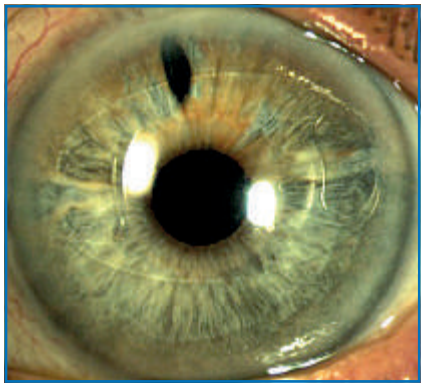


Fig. 5 : Implant clippé à la face antérieure de l'iris.

avec l'endothélium cornéen est rare, et la décompensation cornéenne est exceptionnelle en dehors d'une atteinte préexistante à une intervention bien conduite.

L'implant peut également être clippé à la face postérieure de l'iris en retournant l'implant et en adaptant la constante pour le calcul biométrique (constante A à 117 au lieu de 115,3 en cas de localisation postérieure). Cette technique d'implantation (***fig. 6***) a les avantages d'une implantation en chambre postérieure. L'implant – plus proche du point nodal – améliorerait les résultats optiques, et l'augmentation de la distance par rapport au trabéculum et à l'endothélium cornéen pourrait réduire le risque de glaucome, d'inflammation et de décompensation cornéenne (en particulier en cas de survenue d'un décollement de rétine nécessitant un tamponnement interne gazeux).

Une étude prospective portant sur un faible échantillon de 11 yeux retrouve une supériorité de l'implantation rétropupillaire d'un implant clippé à l'iris par rapport à la fixation sclérale d'un implant de chambre postérieure, en réduisant la durée de la chirurgie et la survenue de complications, sans compromettre le résultat visuel [9].

Les complications potentielle de cette technique sont l'ovalisation pupillaire présente dans 10 à 25 % des cas (souvent temporaire et réversible), l'œdème maculaire (5-10 %), la luxation de l'implant

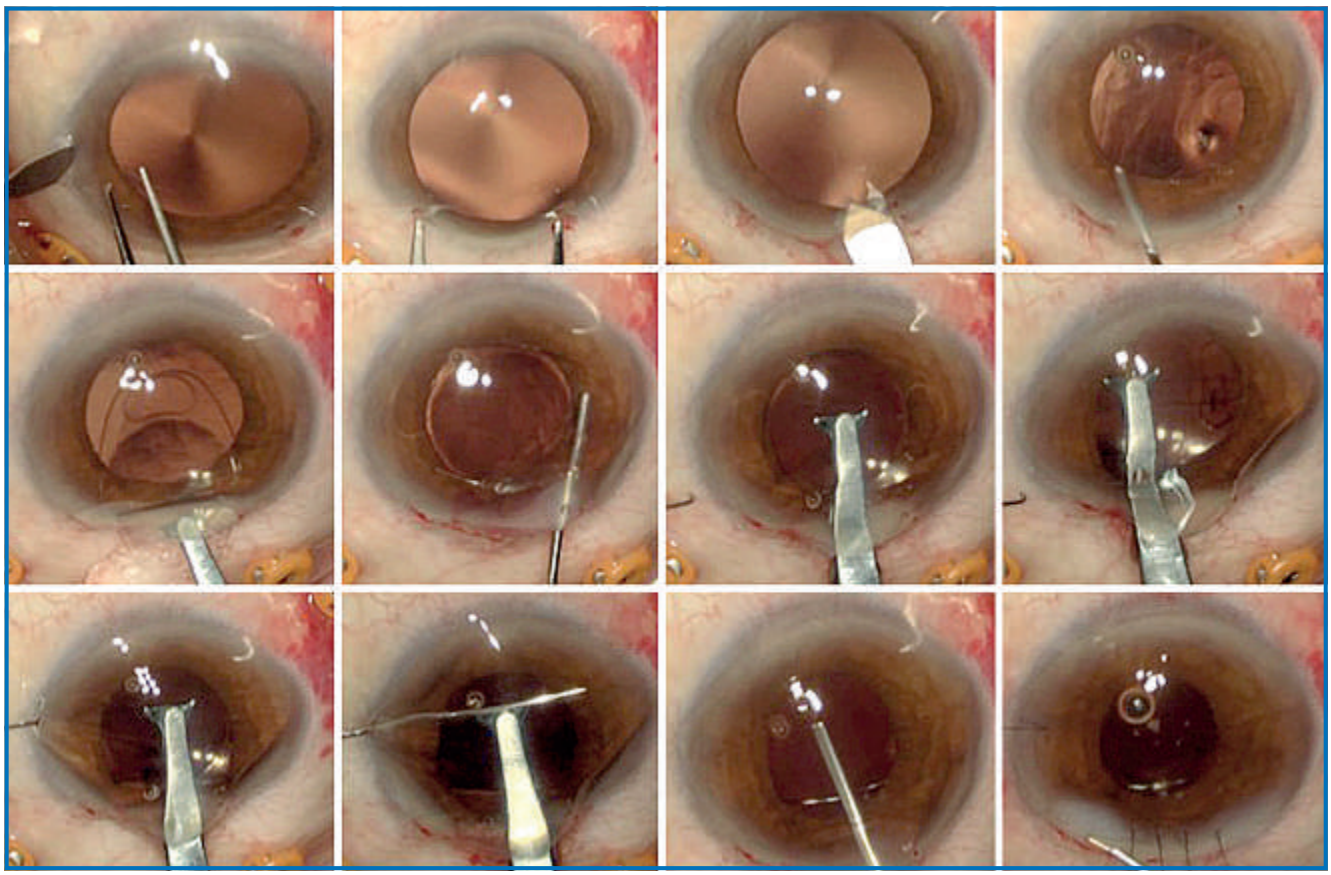


Fig. 6 : Technique de mise en place d'un implant clippé à la face postérieure de l'iris (sensiblement comparable à celle des implants clippés à la face antérieure de l'iris) : une fois introduit à travers une incision cornéenne de 6 mm dans la chambre antérieure préalablement remplie d'un agent myotique et de gel viscoélastique, le grand axe de l'implant est positionné selon l'axe 3 h-9 h, puis l'optique est saisie à l'aide de la pince (ARTISAN Implantation Forceps, Ophtec) tenue par une main et repoussée à travers l'orifice pupillaire, puis centrée en arrière de l'iris avant que le clippage soit effectué successivement au niveau des deux points d'attache à l'aide d'un micromanipulateur tenu par l'autre main et introduit par une contre-incision sur l'axe du méridien horizontal (idéalement effectuée avant l'incision principale source d'hypotonie).
Une iridectomie périphérique supérieure peut être réalisée au vitréotome ou aux micro-ciseaux. Certains opérateurs ne la réalisent pas afin de limiter le risque de saignement, considérant que le risque de blocage pupillaire est négligeable après vitrectomie complète. Le fond d'œil est vérifié sous système grand champ, et toute lésion rétinienne à risque est traitée. La chambre antérieure est lavée de tout produit viscoélastique en fin d'intervention à l'aide du vitréotome en aspiration. Les incisions cornéennes sont suturées à l'aide de points de monofilament 10-0. Les sutures cornéennes sont retirées après 2 à 3 mois. Un traitement AINS local est maintenu 3 mois pour prévenir le risque fréquent d'OMC (souvent retardé et transitoire). Les corticoïdes locaux complètent la prescription dans le 1er mois suivant l'intervention.

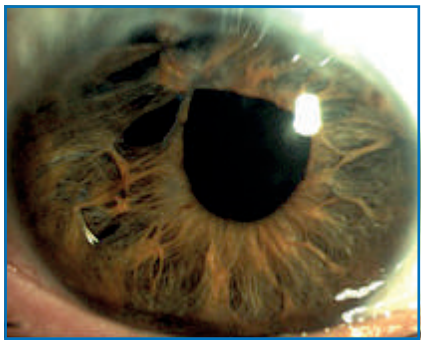


Fig. 7 : Implant clippé à la face postérieure de l'iris après plastie irienne. À noter la visibilité d'une haptique transfixiante.

(1-10 %), l'hypertonie (4 %), l'hyphéma (2 %). Certains patients peuvent décrire des variations réfractives positionnelles, probablement en lien avec un déplacement du bloc iridolenticulaire autour de sa position d'équilibre dans le plan antéropostérieur lors des changements de position de la tête. À noter que la version pliable de ces implants, qui comporte une optique en silicone, n'est pas adaptée à la correction de l'aphaquie pour les raisons décrites plus haut. Enfin, la présence d'une rupture du sphincter de l'iris nécessitant une plastie irienne, à l'aide de Prolène 10.0, ne contre-indique pas l'implantation clippée (***fig. 7***).

Évolution

Toutes étiologies de luxation lenticulaire confondues, environ 70 % des patients obtiennent une acuité visuelle postopératoire de 5/10 [10]. Les principales complications postopératoires à craindre sont le décollement de rétine (moins fréquent qu'après luxation cristallinienne), l'œdème maculaire, l'hypertonie, la membrane épirétinienne, l'endophtalmie, la décompensation endothéliale et la récidive de la luxation.

Bibliographie

1. Recommandations de Bonnes Pratiques : antibioprophylaxie en chirurgie oculaire, ANSM, Mai 2011.
2. Suto C, Hori S, Fukuyama E *et al.* Adjusting intraocular lens power for sulcus fixation. *J Cataract Refract Surg*, 2003;29:1913-1917.
3. Wagoner MD, Cox TA, Ariyasu RG *et al.* Intraocular lens implantation in the absence of capsular support: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 2003;110:840-859.
4. Hoffman RS1, Fine IH, Packer M. Scleral fixation without conjunctival dissection. *J Cataract Refract Surg*, 2006;32:1907-1912.
5. Scharioth GB, Prasad S, Georgalas I *et al.* Intermediate results of sutureless intrascleral posterior chamber intraocular lens fixation. *J Cataract Refract Surg*, 2010;36:254-259.
6. Kumar DA, Agarwal A. Glued intraocular lens: a major review on surgical technique and results. *Curr Opin Ophthalmol*, 2013;24:21-29.
7. McIntyre DJ. The McCannel suture: a bimanual technique. *J Am Intraocul Implant Soc*, 1979;5:151-153.
8. Farrahi F, Feghhi M, Haghi F *et al.* Iris Claw versus Scleral Fixation Intraocular Lens Implantation during Pars Plana Vitrectomy. *J Ophthalmic Vis Res*, 2012;7:118-124.
9. Hara S, Borkenstein AF, Ehmer A *et al.* Retropupillary fixation of iris-claw intraocular lens versus transscleral suturing fixation for aphakic eyes without capsular support. *J Refract Surg*, 2011;27:729-735.
10. Labeille E, Burillon C, Cornut PL. Pars plana vitrectomy combined with iris-claw intraocular lens implantation for lens nucleus and intraocular lens dislocation. *J Cataract Refract Surg*, 2014;40:1488-1497.

→ P.-L. CORNUT

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

Consensus d'experts
À propos de la prise en charge de l'œdème maculaire associé aux occlusions veineuses rétiniennes

RÉSUMÉ : Cet article propose le résumé d'un consensus d'experts sur la prise en charge de l'œdème maculaire (OM) associé aux occlusions veineuses rétiniennes (OVR) dont le texte intégral est publié dans le *Journal Français d'Ophtalmologie* [1]. Des recommandations sont proposées à partir de l'analyse de la littérature sur les traitements ayant l'AMM et remboursés en France et de l'expérience clinique des experts.
Le ranibizumab, l'implant de dexaméthasone et l'aflibercept sont des traitements de première intention de la baisse visuelle due à l'OM associé à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). Le choix de l'un ou l'autre de ces médicaments peut être guidé par le profil du patient.

→ **H. MASSÉ[1], J.-F. GIRMENS[2], A. GLACET-BERNARD[3], L. KODJIKIAN[4], S. NGHIÊM-BUFFET[5], É. FOURMAUX[6], B. WOLFF[7], W. ROQUET[8], D. GAUCHER[9], S. BAILLIF[10], R. TADAYONI[11]**

[1] Centre hospitalier universitaire de NANTES.
[2] Centre hospitalier national d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, PARIS.
[3] Centre hospitalier intercommunal de Créteil Université Paris XII, CRÉTEIL.
[4] Centre hospitalier universitaire de LYON.
[5] Centre d'Imagerie et de Laser, PARIS et Hôpital Avicenne, BOBIGNY.
[6] Centre ophtalmologique Gallien, BORDEAUX.
[7] Fondation ophtalmologique Rothschild, PARIS.
[8] Centre d'Ophtalmologie Blatin, CLERMONT-FERRAND.
[9] Hôpitaux universitaires de Strasbourg et Université de STRASBOURG.
[10] Centre hospitalier universitaire de NICE.
[11] Hôpital Lariboisière et Université Paris 7 – Sorbonne, PARIS.

Trois nouveaux médicaments ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ces dernières années dans l'OM secondaire à une OVR : un implant intravitréen de dexaméthasone et deux anti-VEGF, le ranibizumab et l'aflibercept.

La prise en charge de l'OM secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou à une occlusion de veine centrale de la rétine (OVCR) est sensiblement différente.

Prise en charge de l'œdème maculaire associé à une OBVR (*tableau I*)

1. Quand traiter ?

L'apparition d'un OM en cas d'OBVR n'est pas une urgence ophtalmologique. Il existe une possibilité d'amélioration spontanée (37 % à 3 ans selon *the Branch Vein Occlusion Study* [2]). L'étude HORIZON suggère qu'un délai de 6 mois avant traitement par injection de ranibizumab pour les OM secondaires à une OBVR n'aboutit pas à une AV différente 2 ans plus tard comparativement aux patients traités précocement, mais la récupération visuelle est beaucoup plus lente [3]. Un délai de 1 mois à partir de l'apparition des symptômes semble raisonnable pour évaluer la récupération spontanée.

Pour toute AV ≤ 6/10e après le 1er mois d'apparition des symptômes, un traitement par IVT peut être envisagé. Pour permettre une récupération rapide et maximale, le traitement doit idéalement débuter avant 3 mois d'évolution.

2. Comment traiter ?

Deux traitements par IVT ont obtenu l'indication remboursée dans l'OM secondaire à une OBVR : le **ranibizu-**

Bilan initial	AV, fond d'œil, tension oculaire, OCT, angiographie à la fluorescéine.
Initiation du traitement :	• Si AV > 6/10e : observation. • Si AV ≤ 6/10e : observation possible pendant 1 mois. En l'absence de récupération spontanée, envisager un traitement par IVT. • En cas d'occlusion **> 6 mois** : laser maculaire associé possible.
Suivi du traitement	**Implant de dexaméthasone** • après la 1re IVT : tous les mois ; • à partir de la 2e IVT (si besoin, souvent vers le 4e mois) : tous les 2 mois. **Ranibizumab** • Un mois après la 3e IVT (= phase d'induction habituelle) puis mensuel avec injection à la demande. Une **angiographie** peut être répétée en cas d'œdème maculaire récidivant à la recherche d'anévrismes diffusants ou pour déceler l'apparition de territoires de non perfusion.
OBVR : occlusion de branche veineuse rétinienne ; AV : acuité visuelle ; OCT : tomographie par cohérence optique ; IVT : injection intravitréenne.	

Tableau I : Prise en charge de l'œdème maculaire dans les OBVR.

mab et **l'implant de dexaméthasone.** Une comparaison directe de l'efficacité et de la tolérance de ces traitements n'est aujourd'hui pas disponible. L'étude COMRADE B est une étude comparative entre le ranibizumab et l'implant de dexaméthasone. Elle ne montre pas de différence d'efficacité entre les deux médicaments à 2 mois, mais confirme une baisse de l'acuité moyenne à 3 mois pour l'implant de dexaméthasone probablement liée à une récidive de l'OM à 3 mois. La survenue d'une cataracte peut aussi contribuer à diminuer les gains d'AV obtenus avec l'implant de dexaméthasone. En attendant des données détaillées sur les différences entre ces traitements, la mise en place d'un traitement peut être décidée selon le **profil du patient** (patient phaque ou non, risque de néovascularisation prérétinienne, hypertonie oculaire initiale, activités socioprofessionnelles, disponibilité…). Par exemple en présence d'une hypertonie cortisonique ou d'un glaucome, les anti-VEGF sont à préférer. Le manque de compliance du patient peut être un argument pour proposer l'implant de dexaméthasone bien qu'un suivi régulier soit nécessaire.

3. Comment surveiller ?

Après la première IVT de dexaméthasone, des visites de suivi sont programmées aux 1er et 2e mois et au cours du 3e et 4e mois pour le diagnostic de récidive. Une nouvelle IVT peut alors être envisagée lorsqu'une réponse initiale sans événement indésirable significatif a été obtenue. Après cette 2e IVT, les visites de suivi doivent avoir lieu au 2e et 4e mois (ou au moment de la récidive lors de la première injection), puis tous les mois pour un diagnostic précoce de la récidive.

En cas de prise en charge par le ranibizumab, le traitement est administré une fois par mois et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives. Par la suite, l'AV doit être contrôlée une fois par mois. En cas de nouvelle baisse de l'AV due à l'OM, le traitement peut être renouvelé. Des injections mensuelles doivent alors être réalisées jusqu'à ce que l'AV soit à nouveau stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives. L'intervalle entre deux IVT ne doit pas être inférieur à 1 mois. D'autres modalités de traitement permettant d'espacer les visites sont discutées, mais leur bénéfice n'est pas encore démontré.

Le laser est à considérer dans les OBVR de plus de 6 mois et en cas d'AV < 5/10e, en particulier en cas de suivi difficile. Un cas particulier concerne les OM secondaires à des macroanévrismes avec diffusion angiographique qui sont d'excellentes indications au laser : le traitement par laser de l'anévrisme peut traiter définitivement l'OM.

Enfin, l'ischémie rétinienne des OBVR n'est habituellement pas suffisamment étendue pour provoquer l'apparition de néovaisseaux prépapillaires ou d'un glaucome néovasculaire. En revanche, une hémorragie du vitré due à la présence de néovaisseaux prérétiniens peut compliquer une OBVR. Elle peut être prévenue par photocoagulation en cas d'ischémie étendue avant l'apparition des néovaisseaux. Cette photocoagulation peut aussi être différée au moment de l'apparition des néovaisseaux en cas de suivi approprié.

Prise en charge de l'œdème maculaire associé à une OVCR (*tableau II*)

1. Quand traiter ?

La baisse d'acuité visuelle varie en fonction de la forme clinique et de la sévérité de l'OVCR : une acuité visuelle effondrée < 1/10e traduit le plus souvent une forme ischémique sévère. Les délais prolongés

avant la mise en place du traitement des OM secondaires à une OVCR peuvent avoir un effet délétère sur la vision même au long cours [3]. **Pour toute AV ≤ 6/10e après le 1er mois d'apparition des symptômes, un traitement par IVT doit être envisagé.**

2. Comment traiter ?

Trois traitements par IVT sont aujourd'hui remboursés dans cette indication : **le ranibizumab, l'implant de dexaméthasone et l'aflibercept.** Une comparaison directe de l'efficacité et de la tolérance de ces traitements n'est aujourd'hui pas disponible. Comme pour les OBVR, il faut tenir compte du profil du patient (patient phaque ou non, hypertonie oculaire, risque de rubéose irienne et GNV, diabète, activité socio-professionnelle, disponibilité…)

Les anti-VEGF sont préférables devant un début de néovascularisation du segment antérieur : leur administration en urgence permet de stopper l'extension des néovaisseaux dans l'angle pendant la réalisation de la photocoagulation panrétinienne [4, 5].

Le laser maculaire ne doit pas être considéré dans la prise en charge des OM secondaires à une OVCR.

3. Comment surveiller ?

La surveillance et le suivi de l'OM sont similaires à ceux détaillés dans les OBVR. Le développement d'une rubéose irienne est la complication la plus redoutée des OVCR de type ischémique en raison du risque d'évolution rapide vers un glaucome néovasculaire (GNV). Lorsque l'OVCR est d'emblée ischémique, la rubéose irienne peut survenir en quelques semaines et être responsable d'un GNV dès le 3e mois.

La "conversion" ischémique concerne 30 à 50 % des formes initialement bien perfusées. Ce risque est plus fréquent au cours des 4 premiers mois de l'occlusion, mais persiste tout au long de l'évolution. Une AV < 1/10e au cours d'une OVCR évoluant depuis moins de 4 mois doit faire rechercher une ischémie rétinienne étendue et un début de rubéose irienne, ce d'autant qu'il existe des facteurs de risque vasculaires (le diabète est un facteur aggravant avec un taux de conversion en forme ischémique sévère proche de 100 %) [5].

L'influence du traitement sur l'évolution vers une forme ischémique périphérique, en particulier l'influence favorable des anti-VEGF qui a été suggérée [6, 7], demeure encore discutée. La baisse de l'AV reste un bon signe d'alarme de conversion ischémique. Si une rubéose est notée au moment du diagnostic, une panphotocoagulation doit être débutée immédiatement associée au traitement par anti-VEGF.

L'angiographie est plus rentable si elle est réalisée après régression des hémorragies. En effet, au moment du diagnostic, la sensibilité et spécificité de l'angiographie est faible [8]. Une angiographie à 2 mois pour juger de l'aggravation de la composante ischémique permet de démarrer un traitement par photocoagulation panrétinienne avant la fin de la durée d'action du traitement anti-VEGF ou stéroïdien [9]. L'efficacité d'une photocoagulation panrétinienne préventive avant l'apparition d'une rubéose reste discutée par certains. Si une photocoagulation n'est pas décidée, un suivi rapproché doit être assuré.

Bilan initial	AV, fond d'œil, tension oculaire, OCT, angiographie à la fluorescéine qui peut être différée de 1-2 mois pour augmenter sa sensibilité.
Initiation du traitement	• Si AV > 6/10e : observation. • Si AV ≤ 6/10e : observation possible pendant 1 mois. En l'absence de récupération spontanée, envisager un traitement par IVT.
Suivi du traitement	**Implant de dexaméthasone** • après la 1re IVT : tous les mois ; • à partir de la 2e IVT (si besoin, souvent vers le 4e mois) : tous les 2 mois. **Ranibizumab** Un mois après la 3e IVT (= phase d'induction habituelle) puis mensuel avec injection à la demande. **Aflibercept** Un mois après la 3e IVT (= phase d'induction habituelle) puis mensuel avec injection à la demande.
Prévention et dépistage des complications néovasculaires	• Suivi régulier (dépistage d'une rubéose). • Angiographie, en particulier à l'arrêt du traitement par anti-VEGF. • Photocoagulation des territoires de non perfusion rétinienne.
OVCR : occlusion de veine centrale de la rétine ; AV : acuité visuelle ; OCT : tomographie par cohérence optique ; IVT : injection intravitréenne ; VEGF : *Vascular endothelial growth factor* ; BAV : baisse d'acuité visuelle.	

Tableau II : Prise en charge de l'œdème maculaire dans les OVCR.

POINTS FORTS

- Le ranibizumab, l'implant de dexaméthasone et l'aflibercept sont des traitements de première intention de la baisse visuelle due à l'OM secondaire à une OVCR.
- Le choix de l'un ou l'autre de ces médicaments peut être guidé par le profil du patient.
- Pour toute AV ≤ 6/10e après le 1er mois d'apparition des symptômes, un traitement de l'OM par IVT peut être envisagé.
- Les anti-VEGF sont préférables devant un début de néovascularisation du segment antérieur.
- Les complications néovasculaires des OVCR ischémiques peuvent être retardées par l'utilisation des anti-VEGF, un suivi régulier demeure donc indispensable.

Les complications néovasculaires des formes ischémiques peuvent maintenant être retardées par les anti-VEGF utilisés pour le traitement de l'OM des OVR. À l'arrêt du traitement par anti-VEGF, une angiographie doit être réalisée au moindre doute. Lors de la prise en charge par implant de dexaméthasone, le suivi est indispensable, les corticoïdes prévenant moins efficacement le risque de rubéose irienne.

Il faut noter que 50 % des OBVR et 44 % des OVCR sont consolidés et ne nécessitent pas d'injections après 50 mois, laissant supposer un arrêt définitif du traitement [10].

Conclusion

Trois traitements par IVT à l'efficacité validée sont disponibles et remboursés dans le traitement des OM secondaires aux OVCR : le ranibizumab, l'implant de dexaméthasone et l'aflibercept. Ce dernier n'est pour l'instant pas remboursé dans les OBVR. Leur choix se fait avant tout selon le profil du patient. Ces traitements, bien que symptomatiques, ont considérablement amélioré le pronostic visuel des patients atteints d'OVR.

Bibliographie

1. Girmens JF, Glacet-Bernard A, Kodjikian L *et al.* Management of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *J Fr Ophtalmol*, 2015;38:253-263.
2. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch retinal occlusion. *Am J Ophthalmol*, 1984;98:271-282.
3. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L *et al.* Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions. Long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*, 2012;119:802-809.
4. Epstein D, Algvere P, von Wendt G *et al.* Benefit from Bevacizumab for Macular Edema in Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Results of a prospective, randomized study. *Ophthalmology*, 2012;119:2587-2591
5. Simha A, Braganza A, Abraham L *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;10:CD007920.
6. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM *et al.* Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther*, 2008;16:791-799.
7. Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H *et al.* Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2013;120:795-802.
8. Hayerh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural History of Visual Outcome in Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*, 2011;118:119-133.
9. Glacet-Bernard A, Coscas G, Pournaras CJ. Occlusions Veineuses Rétiniennes. *Bull Soc Ophtalmol Fr*, Rapport annuel, Édition L-Groupe Ciel ; Novembre 2011, 324 pages.
10. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J *et al.* RETAIN Study Group. Long-term Outcomes in Patients with Retinal Vein Occlusion Treated with Ranibizumab: The RETAIN Study. *Ophthalmology*, 2013; 121:209-219.

Remerciements : issu des travaux d'un comité d'experts réuni par Novartis Pharmaceuticals.

→ H. MASSÉ

Conflits d'intérêts : Le Dr Hélène Massé a déclaré être consultant pour Novartis, Bayer, Allergan. Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Hyperréflectivités de la rétine externe : signe de récidive des néovaisseaux choroïdiens

RÉSUMÉ : La recherche d'une récidive exsudative de néovaisseaux choroïdiens (NVC) de la DMLA repose sur la mesure de l'acuité visuelle et sur l'examen du fond d'œil (ou de rétinographies) et de l'OCT maculaire. Les signes OCT de récidive néovasculaire sont classiquement la présence de fluide intra- ou sous-rétinien (décollement séreux rétinien, micrologettes d'œdème intrarétinien) et l'épaississement rétinien.
Le "gris", ou hyperréflectivité sous-rétinienne exsudative, est un nouveau signe sémiologique d'activité des NVC en OCT. Il peut apparaître isolément, avant l'installation des autres signes habituels. En l'absence de traitement, le "gris" augmente d'épaisseur et les autres signes exsudatifs apparaissent ou se majorent. En revanche, après traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGF, le "gris" régresse ou disparaît, en même temps que les autres signes exsudatifs. Il représente de ce fait un signe précoce de récidive, justifiant la mise en place d'un traitement lors de sa découverte au cours du suivi.

→ **V. CAILLAUX, E.-H. SOUIED**
Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal, CRÉTEIL.

Les essais thérapeutiques et l'expérience clinique ont démontré que la détection des néovaisseaux choroïdiens (NVC) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) à un stade précoce permettait, par l'instauration d'un traitement précoce, de préserver la vision. Il en est de même pour le diagnostic des récidives exsudatives chez un patient suivi pour une DMLA néovasculaire. Il est ainsi essentiel de bien reconnaître les signes cliniques et paracliniques de récidive afin de poser au plus tôt l'indication d'un retraitement par anti-VEGF.

Lors des récidives, les altérations structurelles de la rétine précèdent souvent l'apparition de signes fonctionnels (baisse d'acuité visuelle, métamorphopsies, scotome central ou paracentral). L'imagerie rétinienne occupe ainsi une place primordiale dans la surveillance de ces patients. L'OCT *spectral domain* (OCT-SD) est devenu l'outil de référence pour le suivi des DMLA exsudatives, une angiographie n'étant réalisée que rarement au cours du suivi. Cet appareil permet de détecter des variations très subtiles au sein des couches rétiniennes en comparant avec précision une même coupe d'un examen à un autre. Les signes reconnus d'activité néovasculaire (et donc de récidive exsudative) en OCT-SD sont le décollement séreux rétinien (DSR), les micrologettes d'œdème intrarétinien et l'épaississement rétinien. Il s'agit d'ailleurs des signes utilisés dans les études cliniques [1-3].

Récemment, une nouvelle entité, signe de récidive exsudative, a été décrite en OCT-SD, dénommée lésion hyperréflective sous-rétinienne exsudative [4] ou exsudation hyperréflective sous-rétinienne [5] ou encore "gris" devant son aspect grisâtre.

Le "gris" – hyperréflectivité sous-rétinienne exsudative

Le "gris" est un signe sémiologique d'activité néovasculaire en OCT-SD. Il correspond à une accumulation de matériel homogène, modérément hyperréflectif, localisé entre la rétine neurosensorielle et l'épithélium pigmentaire. Ses contours sont souvent flous et mal définis. Sa réflectivité est supérieure à celle du fluide sous-rétinien, mais moindre que celle de la fibrose sous-rétinienne, des hyperplasies pigmentaires ou des exsudats lipidiques. Il s'accompagne d'une interruption ou d'une irrégularité de la ligne ellipsoïde en regard. Le "gris" est difficile à identifier au fond d'œil, il peut passer inaperçu ou se traduire par

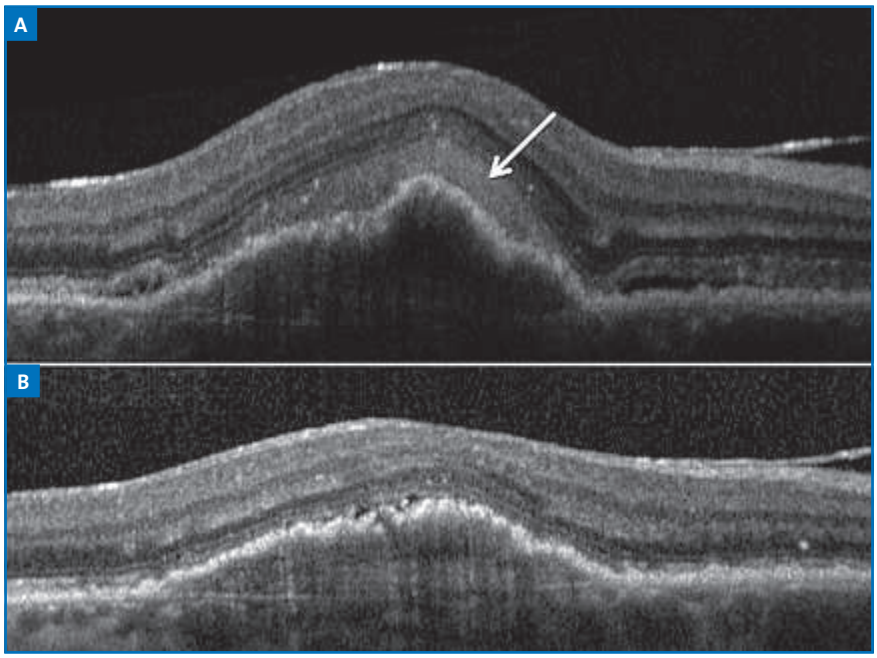


Fig. 1 : "Gris" associé à des néovaisseaux choroïdiens occultes. Coupe d'OCT-SD mettant en évidence un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) surmonté d'une hyperréflectivité grise sous-rétinienne (**A**, **flèche**). On note également la présence d'un fin décollement séreux rétinien en bordure du DEP. Après injections intravitréennes d'anti-VEGF (**B**), le DSR a disparu, de même que le "gris". Le DEP persiste, mais il n'y a plus de signe exsudatif (Remerciements à Raphaëlle Orès).

une discrète coloration jaunâtre sous-rétinienne. Sur les clichés en autofluorescence, il apparaît généralement iso ou hypoautofluorescent. Il est le plus souvent silencieux en angiographie à la fluorescéine et hyperfluorescent en angiographie au vert d'indocyanine.

Le "gris" peut se rencontrer dans tous les sous-types de DMLA exsudatives : NVC occultes ou de type 1 (***fig. 1***), NVC visibles ou de type 2 (***fig. 2***), anastomose choriorétiniennes ou NVC de type 3, vasculopathie polypoïdale choroïdienne, NVC développés en bordure d'une plage d'atrophie choriorétinienne (***fig. 3***). De plus, ce signe n'est pas propre à la DMLA mais peut également se rencontrer dans d'autres situations compliquées de NVC telle que la myopie forte.

Le "gris" est un signe utile pour le diagnostic de récidive exsudative. Dans une proportion non négligeable de cas (environ 20 %), ce signe très précoce d'activité néovasculaire est isolé sans aucun

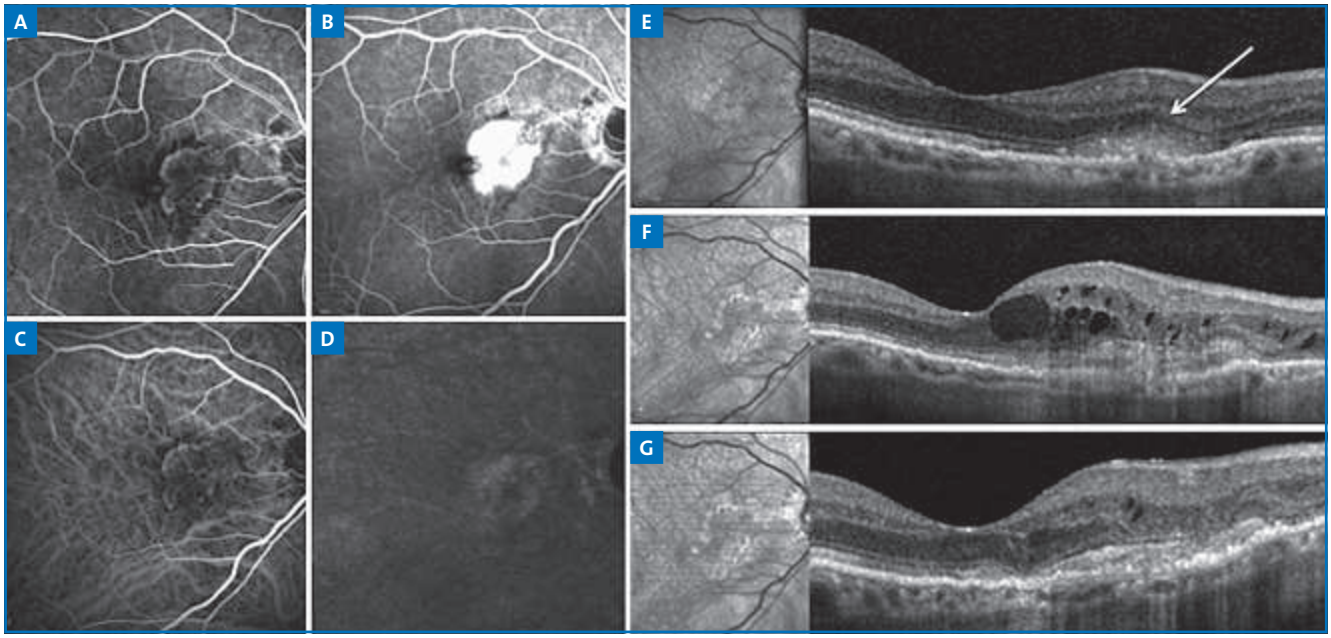


Fig. 2 : "Gris" associé à des néovaisseaux choroïdiens visibles. L'angiographie à la fluorescéine (**A** et **B**) met en évidence la membrane néovasculaire visible sous la forme d'un lacis hyperfluorescent (**A**) qui diffuse intensément aux temps tardifs (**B**). En angiographie au vert d'indocyanine (**C** et **D**), la membrane néovasculaire est bien identifiable sur le cliché aux temps précoces (**C**) puis s'atténue sur les temps tardifs lié à un phénomène de *washout* (**D**). En OCT-SD, on observe du "gris" sous-rétinien (**E**, **flèche**) sans autre signe exsudatif. Après un mois d'évolution sans traitement (**F**), on note l'apparition de signes exsudatifs francs. Un mois après une injection intravitréenne d'anti-VEGF (**G**), les signes exsudatifs et le "gris" ont régressé. (Remerciements à Raphaëlle Orès).

autre signe exsudatif en OCT-SD (DSR, logettes). Dans ces situations, il ne doit pas être méconnu car sa présence est une indication à un traitement rapide.

Le "gris" peut également se rencontrer chez un patient naïf de tout traitement, lors de la découverte des NVC. Dans ce contexte, son utilité diagnostique est moindre car il s'y associe souvent des signes typiques d'activité néovasculaire (hémorragie rétinienne, liquide intra ou sous-rétinien).

Le "gris", tout comme les signes exsudatifs classiques (DSR, logettes), régresse complètement ou partiellement après injections intravitréennes d'anti-VEGF. Plusieurs injections consécutives peuvent être nécessaires. Sa disparition s'accompagne d'une diminution de l'épaisseur rétinienne et d'une reconstitution de la ligne ellipsoïde en regard. En revanche, en l'absence de traitement, l'évolution naturelle se fait rapidement (en quelques jours ou semaines) vers l'augmentation de l'épaisseur du "gris" et vers l'apparition ou la majoration d'autres signes exsudatifs (DSR, logettes) (***fig. 2 F***).

Sur le plan histopathologique, le "gris" ne correspond pas à la membrane néovasculaire elle-même mais à une réaction exsudative secondaire. Il pourrait correspondre à de la fibrine ou à du tissu inflammatoire issu du processus néovasculaire.

POINTS **FORTS**

- Le "gris", hyperréflectivité sous-rétinienne exsudative, est à considérer comme un signe d'activité des néovaisseaux choroïdiens en OCT, justifiant un traitement par anti-VEGF.
- En l'absence de traitement, l'épaisseur du "gris" augmente et d'autres signes exsudatifs apparaissent ou se majorent (fluide intra ou sous-rétinien).
- Le "gris" régresse voire disparaît après injections intravitréennes d'anti-VEGF.
- Le "gris" constitue un signe précoce de récidive exsudative des NVC de la DMLA, parfois isolé, permettant la mise en place d'un traitement à un stade précoce.

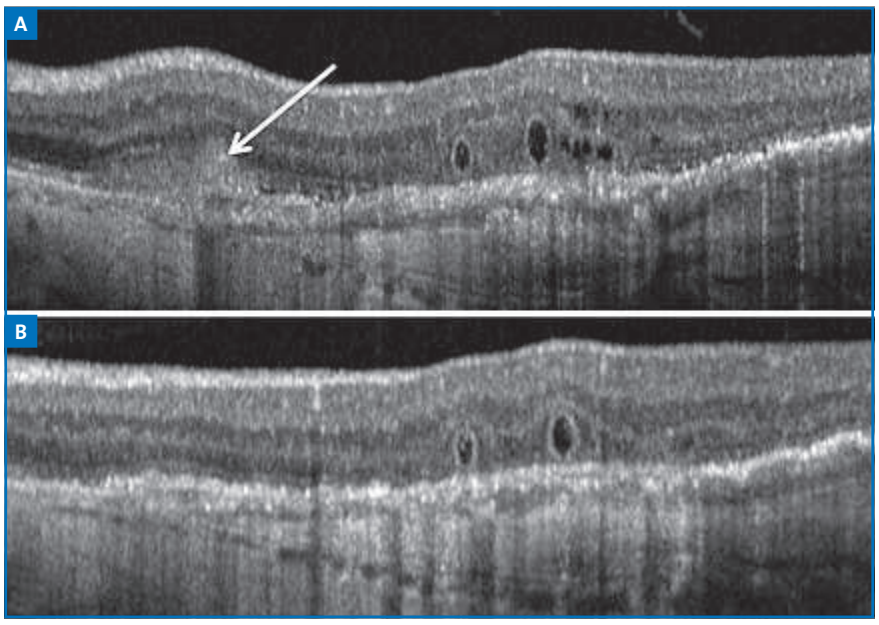


Fig. 3 : Néovaisseaux choroïdiens développés en bordure d'une plage d'atrophie. Coupe d'OCT-SD mettant en évidence du "gris" sous-rétinien (**A**, **flèche**) en bordure d'une plage d'atrophie surmontée de tubulations rétiniennes externes et quelques logettes. Après une injection intravitréenne d'anti-VEGF (**B**), le gris a complètement disparu, il n'y a plus de signe d'activité néovasculaire (Remerciements à Raphaëlle Orès).

Diagnostics différentiels

La découverte de lésions hyperréflectives sous-rétiniennes en OCT-SD est fréquente dans la DMLA exsudative et dans de nombreuses affections rétiniennes maculaires. En effet, de multiples autres structures peuvent se traduire par une hyperréflectivité localisée entre la rétine neurosensorielle et l'épithélium pigmentaire : hémorragie sous-rétinienne, migration de pigments, matériel pseudo-vitelliforme, exsudats lipidiques, fibrine, fibrose sous-rétinienne, membrane néovasculaire visible préépithéliale. Distinguer ces lésions du "gris" est essentiel pour ne pas aboutir à un traitement excessif ou inutile. L'imagerie multimodale apporte des informations intéressantes pour les différencier. Il est ainsi habituellement aisé de reconnaître une hémorragie rétinienne, des exsudats lipidiques, du pigment ou de la fibrose sur un cliché couleur du fond d'œil. Les clichés en autofluorescence mettent en évidence le matériel pseudo-vitelliforme, hyperautofluorescent. L'angiographie à la fluorescéine peut être réalisée au moindre doute, et permet d'identifier une membrane néo-

vasculaire visible précocement hyperfluorescente et qui diffuse intensément sur les temps tardifs, alors que le "gris" est silencieux en angiographie.

Conclusion

Le "gris", hyperréflectivité sous-rétinienne exsudative, apparaît comme un nouveau signe sémiologique d'activité néovasculaire en OCT-SD, incontournable dans la surveillance des NVC. Sa reconnaissance est essentielle car il apparaît comme un signe précoce d'activité, pouvant se rencontrer isolément, sans aucun autre signe exsudatif habituel. Il doit être considéré comme un critère qualitatif de récidive. Sa découverte doit conduire à un traitement rapide par injections intravitréennes d'anti-VEGF.

Bibliographie

1. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ *et al.* An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:566-583.
2. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE *et al.* A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular agerelated-macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol,* 2009;148:43-58.
3. CATT Research Group: Martin DF, Maguire MG, Ying G *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for neovascular agerelated macular degeneration. *N Engl J Med,* 2011;364: 1897-1908.
4. Ores R, Puche N, Querques G *et al.* Gray hyperreflective subretinal exudative lesions in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2014;158:354-361.
5. Shah VP, Shah SA, Mrejen S *et al.* Subretinal hyperreflective exudation associated with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2014;34:1281-1288.

→ V. CAILLAUX

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

DMLA Indiqué en **1ère 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 Indiqué en **1ère 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'écarter 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

EYLEA®

(aflibercept 40 mg/ml, solution injectable)

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 14/07/687957O1/PM/010 - 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.

LUCENTIS® Un nouveau schéma posologique pour une prise en charge individualisée[1]

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

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

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

NOVARTIS PHARMACEUTICALS

* concernant le schéma posologique de Lucentis®

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

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

C65365 - 14/10/63629490/PM/009. Déc. 2014