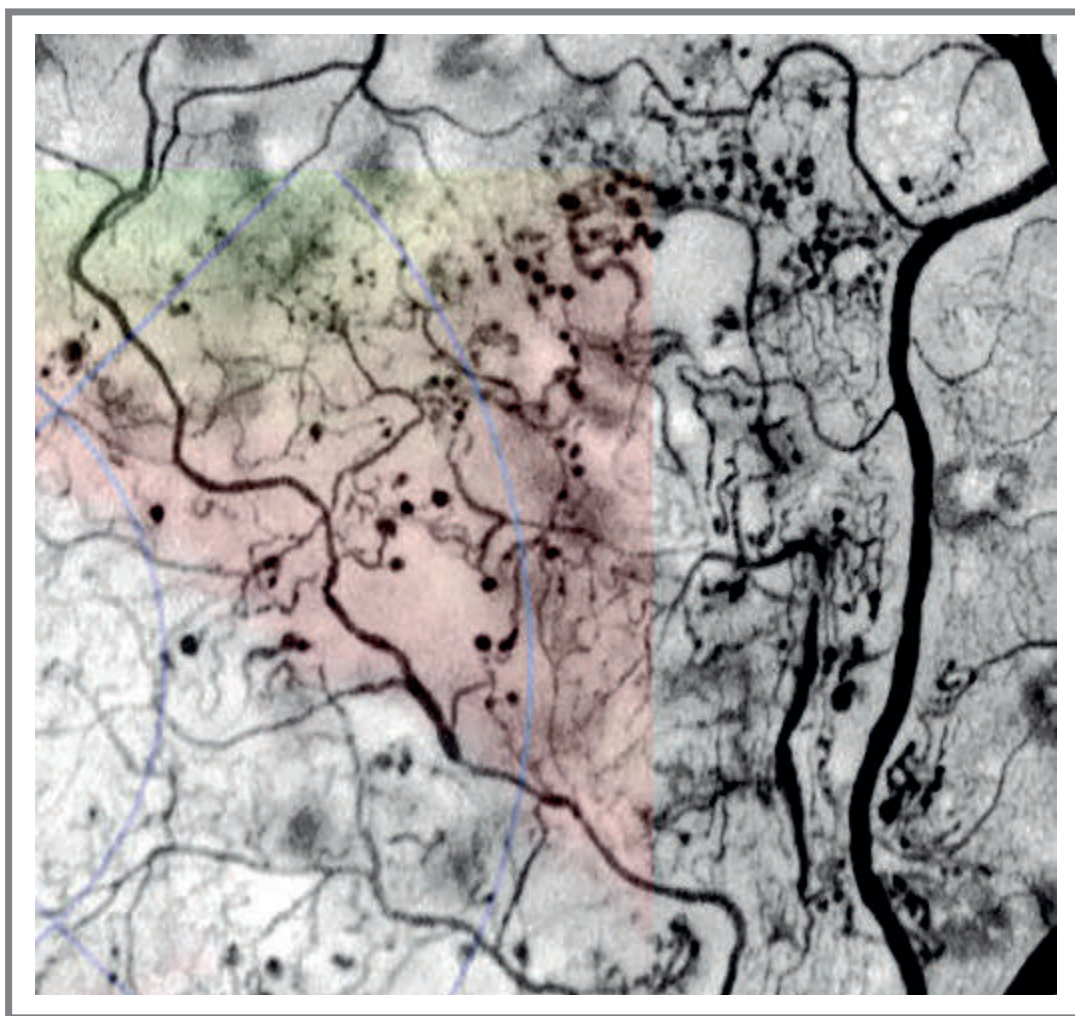


Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine ^{n°} 15



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



DMLA
exsudative

**moins de
7 JOURS
pour agir***

Selon les recommandations de la HAS, il est recommandé, en présence d'une perception déformée des lignes droites et des images, associée ou non à une baisse de l'acuité visuelle, de rechercher une pathologie maculaire et en particulier une DMLA **chez un sujet de plus de 50 ans**.

Les autres signes fonctionnels, plus difficiles à objectiver, sont l'apparition :

- d'un ou plusieurs scotomes (tache sombre perçue par le patient)
- d'une diminution de la perception des contrastes
- d'une gêne en vision nocturne
- de difficultés à la lecture
- d'une sensation d'éblouissement
- de modifications de la vision des couleurs.

*L'ophtalmologiste doit, **devant chacun de ces symptômes** chez un sujet de plus de 50 ans, faire entreprendre rapidement – **moins d'une semaine – un examen ophtalmologique clinique complet** comprenant une dilatation pupillaire avec examen approfondi du fond d'oeil et des examens complémentaires¹.

Éditorial

Tous les espoirs sont permis, mais pas tous aboutiront rapidement. Les progrès en imageries avaient laissé espérer que le suivi de la toxicité rétinienne des antipaludéens de synthèse pourrait être simplifié en n'incluant que les examens d'imageries plus largement disponibles. **Isabelle Audo**, qui connaît très bien le sujet, nous expose cet espoir déçu : les tests fonctionnels gardent, pour le moment, le dessus. Pour bien suivre ces patients en 2016, lisez son article clair et pratique comme tous ses exposés. "Grand chirurgien, grande incision" a laissé place à "petit instrument, grande précision", mais petit jusqu'à quelle limite ? Le 25G est bien établi, peut-on passer maintenant à plus petit : 27G ? La technologie existe, mais est-elle mature pour la majorité des chirurgies ? Un grand chirurgien, **Jean-Christophe Zech**, nous clarifie, comme il sait si bien le faire, l'état des lieux.



→ **R. TADAYONI**

Hôpital Lariboisière, AP-HP,
Université Paris 7 – Sorbonne,
PARIS.

Retour à l'imagerie avec **Frédéric Matonti** qui répond à une question bien pratique : faut-il un OCT systématique avant toute chirurgie de la cataracte ? La question est légitime. En effet, l'OCT est largement disponible, non invasif, et peut apporter des informations utiles. Mais est-il rationnel ou coût/efficace de le recommander systématiquement, tel un dépistage des maladies maculaires, avant la chirurgie la plus pratiquée qu'est celle de la cataracte ? Réponse dans son excellent article. Cette année a été riche pour l'œdème maculaire diabétique avec de nouvelles AMM de médicaments. D'un seul traitement, le laser, il y a quelques années, nous voilà avec plusieurs stratégies thérapeutiques, mais comment les intégrer dans la pratique ? C'est un des plus grands spécialistes internationaux, que nous avons la chance d'avoir en France, **Pascale Massin**, en personne qui nous offre ce travail de synthèse, en harmonie avec les recommandations de la SFO qu'elle a aussi dirigées.

Tout ophtalmologiste a, parmi ses patients, des personnes atteintes de rétinochoroïdite toxoplasmique. Il reste donc indispensable de connaître la prise en charge de référence pour cette parasitose toujours fréquente dans notre pays. **Marie-Hélène Errera**, nous présente un exposé on ne peut plus clair, allant des traitements classiques aux traitements modernes, de la phase aiguë à la prévention des récurrences. À lire absolument. "Last but not least" (enfin et surtout), nous ne tenons habituellement pas de "carnet des naissances" dans cette revue, mais aujourd'hui il y aura une exception : malgré ses congés maternités (félicitations !), **Sarah Mrejen** ne nous a pas oublié. Elle nous offre une mise au point magistrale sur un sujet chaud qu'est le traitement des CRSR chroniques : laser, anti-aldostérone ou photothérapie dynamique. Merci beaucoup et plein de bonheur pour le nouvel arrivant !

Sur cette bonne nouvelle, comme une bonne habitude de fin d'année, je souhaite remercier du fond du cœur, vous lecteurs, pour la confiance que vous accordez, les auteurs qui, numéro après numéro, partagent généreusement leur savoir, *Réalités Ophtalmologiques* pour leur aide et leur grand professionnalisme et enfin les sponsors, les laboratoires Bausch + Lomb, Bayer et Novartis, qui nous apportent leur soutien depuis le premier numéro.

Il ne me reste plus qu'à vous souhaiter d'excellentes fêtes de fin d'année et du plaisir à la lecture de ce numéro durant vos précieux temps libres.

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, M. Meissel

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 : 4^e trimestre 2015



Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine n° 15

Éditorial R. Tadayoni	3
Quels examens de dépistage pour le suivi des APS? I. Audo	7
Vitrectomie 27 gauge : enfin mature? J.-C. Zech	14
OCT systématique avant toute chirurgie de la cataracte? F. Matonti	17
L'œdème maculaire diabétique : intégration des nouvelles AMM P. Massin	21
Rétinochoroïdite toxoplasmique : quel traitement en 2016? M.-H. Errera	30
CRSR chronique : laser, anti-aldostérone ou photothérapie dynamique? S. Mrejen	35
Comment optimiser le traitement d'entretien des patients traités par aflibercept pour une DMLA néovasculaire V. Krivosic	39

Remaniements vasculaires en "décorations de Noël" suite à une occlusion veineuse ancienne. Détails d'une angiographie à la fluoresceïne d'un œil gauche après inversion de l'image, rotation horaire de 90° et calque de l'OCT rendu transparent à 90 %.
(Photo due à l'amabilité du Pr R. Tadayoni, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Université Paris 7 – Sorbonne Paris Cité).

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

■ Article pour tous ■ Article plus orienté rétinologues

Quels examens de dépistage pour le suivi des APS ?

RÉSUMÉ : Les antipaludéens de synthèse (APS) de la famille des 4-aminoquinolones, essentiellement chloroquine ou hydroxychloroquine, sont de loin la classe médicamenteuse à toxicité maculaire la plus fréquemment prescrite.

Ces dernières années, une meilleure connaissance des caractéristiques de la maculopathie aux APS ainsi que les progrès de tests d'évaluation de la fonction et de la structure maculaire en SD-OCT ont permis d'éditer des protocoles simplifiés et accessibles facilement, permettant un diagnostic précoce de la maculopathie. La mesure du seuil de sensibilité rétinien dans les 10 degrés centraux présente l'avantage d'un test simple et très accessible.

L'ERG multifocal reste cependant le test de référence, surtout pour confirmer des anomalies du champ visuel. La place du SD-OCT est maintenant reconnue pour documenter les altérations fonctionnelles. Le SD-OCT est cependant complémentaire, et ne saurait remplacer les tests de fonction maculaire dans le dépistage précoce d'une toxicité maculaire aux APS.

→ I. AUDIO

¹ INSERM, U968, PARIS.

² Sorbonne Universités, UPMC
Université Paris 06, UMR S 968,
Institut de la Vision, PARIS.

³ CNRS, UMR_7210, PARIS.

⁴ Centre Hospitalier National
d'Ophthalmologie des Quinze-Vingts,
DHU ViewMaintain,
INSERM-DHOS CIC 1423, PARIS.

⁵ University College London Institute
of Ophthalmology, 11-43 Bath Street,
LONDRES, Royaume-Uni.

chloroquine (HCQ, Plaquenil®). Initialement prescrite en prise transitoire, en prévention du paludisme, la CQ ainsi que son dérivé de synthèse – l'HCQ dont elle diffère par l'addition d'un groupe hydroxyle limitant son passage de la barrière hémato-rétinienne – sont maintenant largement prescrites dans diverses pathologies systémiques depuis la reconnaissance de leur action anti-inflammatoire. Ces pathologies incluent le lupus érythémateux disséminé ou cutané, la polyarthrite rhumatoïde et d'autres connectivites [1].

Dans l'arsenal thérapeutique disponible pour ces pathologies inflammatoires, les APS restent les composés les mieux tolérés à côté d'anti-inflammatoires ou d'immunosuppresseurs tels que les corticoïdes à fortes doses, le méthotrexate ou les anti-TNFα. L'action immunomodulatrice des APS est liée à différents mécanismes

incluant une action directe sur la fonction lysosomiale modifiant la présentation de l'antigène, une diminution de la production de cytokines par les macrophages, une inhibition de la phospholipase A2, avec effet antiprostaglandine, de la signalisation calcique au sein des lymphocytes B et T et de la voie des métalloprotéinases [1].

La toxicité rétinienne – essentiellement maculaire, secondaire à la prise au long cours de CQ – a été rapportée pour la première fois par Cambiaggi en 1957 [2], Hobbs *et al.* en 1959 [3] et plus tard par Shearer et Dubois en 1967 pour l'HCQ [4]. L'incidence de cette toxicité rétinienne est cependant faible, estimée entre 1 à 16 % pour la CQ [5] et 0,5 % à 2 % pour l'HCQ [6-8], voire jusqu'à 7,5 % depuis l'emploi plus systématique de l'imagerie haute résolution en *spectral domain optical coherence tomography* (SD-OCT) [9], avec un risque quasi nul avant 5 ans. Cependant, même si

Les antipaludéens de synthèse, appartenant à la classe médicamenteuse des 4-aminoquinolones, représentent de loin la classe médicamenteuse à toxicité rétinienne potentielle la plus largement prescrite. Ils concernent essentiellement le phosphate de chloroquine (CQ, Nivaquine®) et le sulfate d'hydroxy-

cette toxicité est rare, une fois installée elle peut continuer à évoluer pour son propre compte et entraîner un handicap visuel significatif sans thérapeutique, en dehors de l'arrêt du traitement.

Ainsi, tout l'enjeu de la surveillance ophtalmologique des APS repose sur un dépistage précoce, au stade pré-symptomatique, afin d'éviter au mieux l'évolution défavorable mais aussi sur l'adhésion du patient au suivi régulier par l'information et un accès facilité aux examens de dépistage. La surveillance s'attachera aussi à ne pas faire de diagnostic par excès, les APS étant, on le rappelle, un des traitements anti-inflammatoires les mieux tolérés sur le plan systémique. Depuis la première édition des recommandations sur la surveillance des patients sous APS par l'*American Academy of Ophthalmology* (AAO) en 2002 [10], la révision de 2011 [11] et les publications ultérieures insistent sur l'intérêt de la corrélation structure/fonction avec une part grandissante de l'imagerie en SD-OCT.

Caractéristiques cliniques

Un certain nombre de facteurs de risque au développement d'une maculopathie aux APS sont reconnus par plusieurs études et sont présentés dans le **tableau I**.

La toxicité aux antipaludéens de synthèse se caractérise par une atteinte bilatérale et relativement symétrique de la macula, avec des atteintes périphériques en général tardives mais rapportées par certains, notamment chez les patients d'origine asiatique [12].

Au stade débutant (**fig. 1**), le patient est totalement asymptomatique. Le fond d'œil est strictement normal, et seuls les examens paracliniques mettent en évidence des altérations qui prédominent dans l'aire maculaire inférieure (**fig. 1**): la mesure du seuil de sensibilité

rétinien dans les 10 degrés centraux en périmétrie statique retrouve une élévation focale du seuil fovéolaire aux environs des 2,5 degrés supérieurs du point de fixation [13]. En SD-OCT, on observe une atténuation ou un pincement de la ligne d'interdigitation, voire de la zone ellipsoïde, et de la nucléaire externe en inférieur de la fovéa, donnant en coupe verticale un aspect en soucoupe volante [14].

Ce stade initial est l'objectif du dépistage précoce, et précède le stade symptomatique en l'absence d'arrêt du traitement. Parmi la gêne, le patient perçoit alors de vagues scotomes para-centraux avec des difficultés à la lecture puis, avec l'évolution de la toxicité, une baisse de l'acuité visuelle centrale, la photophobie, des troubles de vision nocturne et des photopsies étant plutôt caractéristiques des stades tardifs. À ce stade symptomatique, l'examen du fond d'œil peut révéler de discrets remaniements maculaires bilatéraux, prédominants en inférieur de la fovéa avec perte du reflet fovéolaire (**fig. 2A**). Avec l'évolution, s'installe une atrophie maculaire, souvent prédominante en inférieur de la fovéa, avec épargne fovéolaire, donnant l'aspect classique de maculopathie en "œil de bœuf", qui

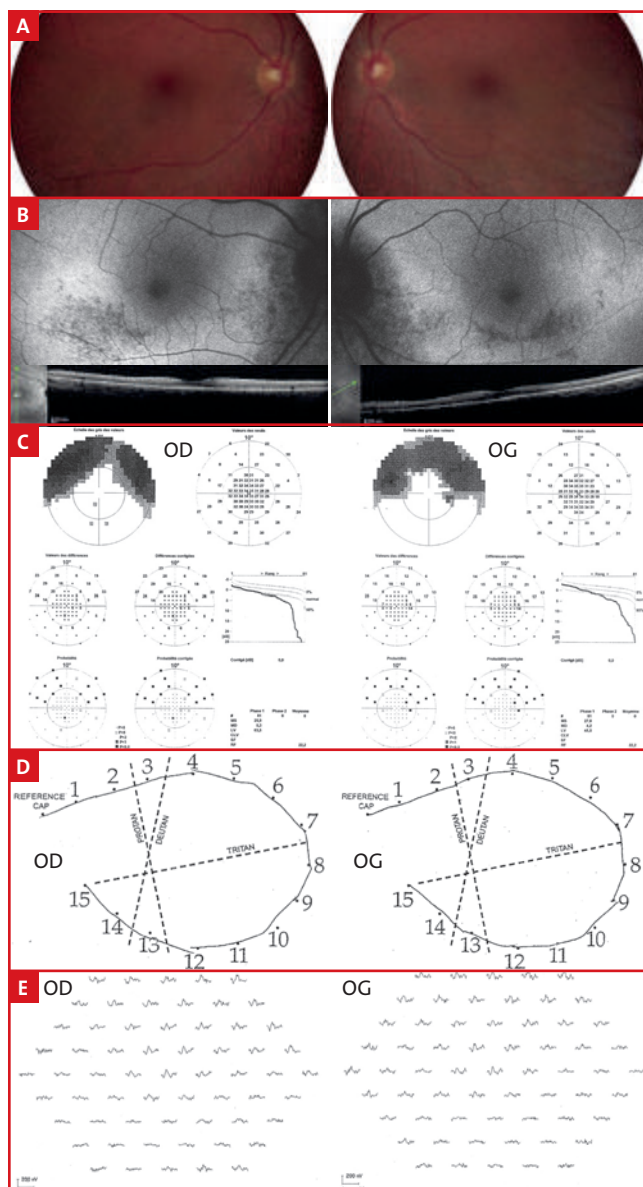
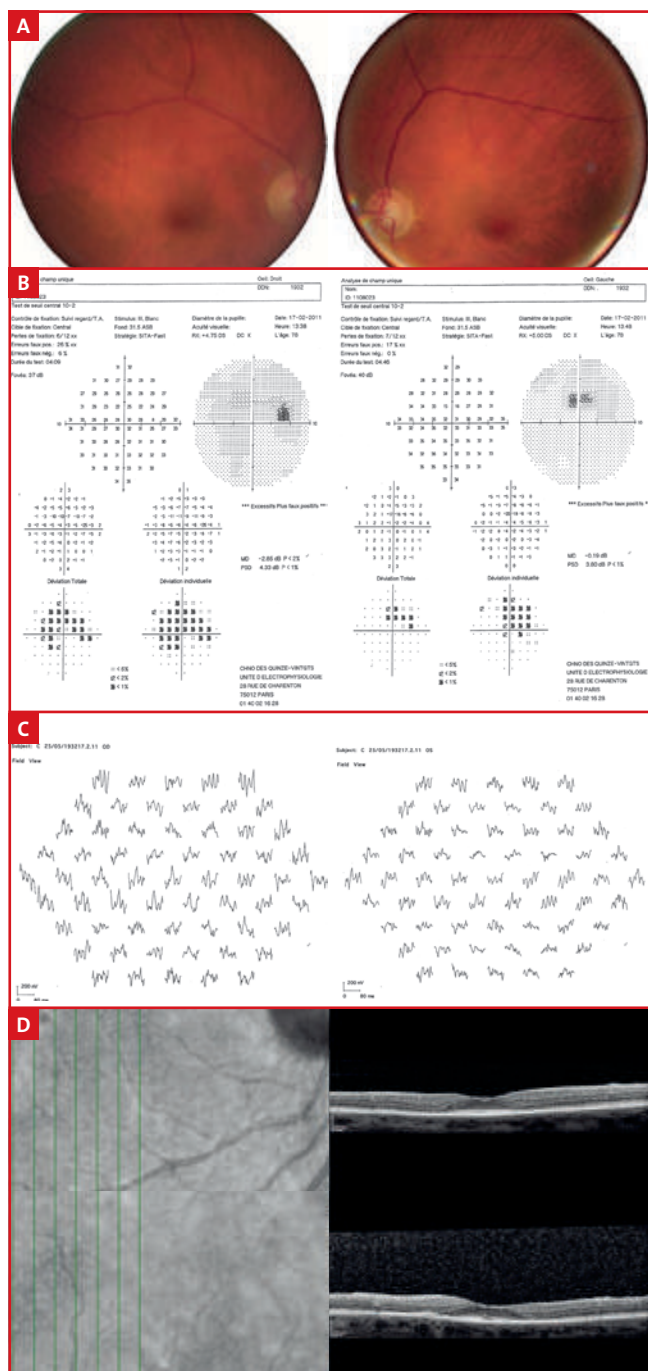
se complète avec l'évolution et qui est mieux visible en autofluorescence du fond d'œil (**fig. 2B**).

Au stade ultime, outre l'atteinte en "œil de bœuf", des altérations de remaniement de l'épithélium pigmenté rétinien en périphérie, prédominantes en inférieur, avec migration pigmentaire, papille pâle et rétrécissement vasculaire posent le problème du diagnostic différentiel avec une dystrophie rétinienne d'origine génétique. Même en cas d'altérations visibles au fond d'œil, l'acuité visuelle peut être encore conservée, de même que la vision des couleurs (**fig. 2D**) en raison de l'épargne fovéolaire. Le champ visuel central montre une élévation des seuils de sensibilité rétinienne prédominante en supérieur, avec une possible relative conservation du seuil fovéolaire (épargne fovéolaire) [13] (**fig. 2C**). De la même façon, l'électrorétinogramme multifocal (ERGmf) montre une diminution d'amplitude des réponses avec retard de temps de culmination pour les hexagones se projetant en inférieur du point de fixation, zones privilégiées d'atteinte toxique aux APS (**fig. 2E**) [15-18]. On note qu'au stade préclinique ou au stade symptomatique, sauf formes évoluées, l'électrorétinogramme (ERG)

Facteurs de risques de toxicité rétinienne aux APS

- Prise de CQ > HCQ.
- Durée de la prise > 5 ans pour l'HCQ, probablement moins pour CQ (2 ans).
- Dose cumulée totale:
 - HCQ > 1 000 g ;
 - CQ > 460 g.
- Dose journalière (à calculer en tenant compte du poids idéal) :
 - HCQ > 400 mg/j ou > 6,5 mg/kg ;
 - CQ > 250 mg ou > 3 mg/kg.
- Âge > 60 ans.
- Dysfonction rénale, insuffisance hépatique (plus controversée).
- Surcharge pondérale (importance de rapporter la dose à la masse maigre).
- Prise concomitante de tamoxifène [9].
- Certains polymorphismes sur le gène *ABCA4* (gène muté dans la maladie de Stargardt) [30].
- Maculopathie ou atteinte rétinienne préexistante (plus par argument de prudence).

TABEAU I : Facteurs de risque de la maculopathie aux APS, basés sur les travaux rapportés par l'*American Association of Ophthalmology* [11] ou plus récents [31]. HCQ: hydroxychloroquine ; CQ: chloroquine. Pour information, un comprimé de Plaquenil® est dosé à 200 mg et un comprimé de Nivaquine® est dosé à 100 mg.



global ainsi que l'électro-oculogramme (EOG) sont normaux, et ne sont donc pas de bons tests de dépistages.

Physiopathologie de la toxicité

Le mécanisme de toxicité de la CQ et de l'HCQ reste mal compris. Une altération de la fonction lysosomale intracellulaire dans l'épithélium pigmenté rétinien et des neurones rétiens jouerait un rôle majeur dans cette toxicité [19]. Des anomalies précoces détectées dans les modèles animaux ont été décrites au niveau des cellules ganglionnaires [20]. D'autres études, incluant l'analyse de coupes histologiques de rétines humaines, ont démontré une atteinte plus importante des photorécepteurs paracentraux, alors que les autres neurones rétiens et les cellules de l'épithélium pigmenté rétinien seraient moins sévèrement atteints [20-22]. La localisation maculaire prédominante, avec un début des lésions en inférieure de la fovéa, pourrait indiquer que l'absorption lumineuse et/ou la physiologie spécifique des cônes maculaires pourraient être en cause dans cette toxicité. Par ailleurs, l'affinité des APS pour la mélanine, avec son accumulation et son relargage progressif de cette source, pourraient expliquer la progression des atteintes rétiennes malgré la discontinuation du traitement [23, 24].

Traitement

Aucun traitement n'est actuellement disponible pour limiter l'évolution de la toxicité maculaire une fois celle-ci installée, hormis l'arrêt des APS qui devra être organisé en collaboration avec le médecin prescripteur. Par analogie aux dystrophies maculaires, une protection solaire adaptée, type ORMART3, de même qu'un régime enrichi en antioxydants (lutéine et

oméga-3) pourraient être conseillés sans qu'aucune donnée ne soit disponible sur leur efficacité réelle. La prise en charge spécifique de la basse vision devra être encouragée si nécessaire.

Stratégies de dépistage

Comme mentionné précédemment, les protocoles de dépistages se sont récemment affinés à l'initiative des recommandations de l'AAO [11], qui ont bénéficié d'une meilleure connaissance de la toxicité maculaire des APS et l'amélioration de l'imagerie haute résolution. Les stratégies de dépistage relèvent de plusieurs enjeux. D'une part, elles doivent prendre en compte en particulier la relative faible incidence des toxicités rétiennes aux APS mais aussi le caractère dramatique de ces conséquences visuelles si méconnues. D'autre part, la nécessité d'encourager la bonne observance du patient à la surveillance, qui doit donc être facilement accessible et reposer sur des protocoles les mieux tolérés par les patients, sans oublier leur moindre coût en termes de santé publique. Enfin, les stratégies de dépistage essaieront de tendre vers les meilleurs scores de sensibilité et de spécificité pour éviter des arrêts de traitement inutiles. On reconnaîtra cependant que le consensus n'est pas toujours facile à établir selon les données de la littérature et les expériences personnelles.

Certains tests sont maintenant écartés en première ligne du dépistage – tels le test de la vision des couleurs du fait de l'épargne fovéolaire, ainsi que la grille d'Amsler pour son manque de sensibilité – et ne peuvent être recommandés en dépistage. Il en est de même pour la photographie du fond d'œil ou l'angiographie, l'aspect étant normal aux stades précoces ciblés. L'OCT *time domain* n'apporte pas non plus une résolution suffisante par rapport au *spectral domain*. Enfin, concernant

les tests électrophysiologiques, l'ERG global et l'électro-oculogramme (EOG) ne seront pas appropriés, car ne testant pas la fonction maculaire et pouvant être perturbés (notamment pour l'EOG) par la pathologie inflammatoire sous-jacente. De même, l'ERG damier, test de fonction maculaire global, ne sera pas assez sensible pour dépister une toxicité débutante.

Le test de choix proposé par l'AAO, après l'examen du fond d'œil, repose sur le champ visuel de seuil dans les 10 degrés centraux (Humphrey 10-2), avec une vigilance particulière pour les 2-3 degrés en supérieur du point de fixation, choix motivé par sa disponibilité et sa simplicité de réalisation. Toutefois, des tests objectifs tels que l'ERG multifocal, l'imagerie en autofluorescence ou en SD-OCT étaient encouragés. Concernant l'autofluorescence du fond d'œil, des études ultérieures ont souligné la nature tardive des altérations par rapport aux autres tests recommandés, et n'est donc plus considérée comme un outil de dépistage précoce [25].

La place de l'ERG multifocal dans la surveillance des APS est toujours matière à débat : pour certains, cet examen serait plus sensible que le champ visuel pour le dépistage précoce des altérations [26]. Il n'est pas placé en première ligne dans les recommandations de l'AAO en raison de la complexité du test nécessitant une expertise particulière, avec une moindre accessibilité au patient par rapport au champ visuel. De plus, il faut souligner que bon nombre de patients traités par APS présentent un syndrome sec, ce qui rend le test très inconfortable, avec une coopération parfois difficile pouvant altérer la qualité des tracés et donc leur interprétation. Par ailleurs, la place du SD-OCT est également sujet à controverse : au moins deux études rapportent des altérations fonctionnelles sans altérations

structurelles au SD-OCT [27, 28]. On peut cependant critiquer ces études par l'absence d'illustration en coupes verticales de SD-OCT, pour les cas considérées comme ayant une discordance structure/fonction à l'ERG multifocal et/ou au champ visuel. De plus, les auteurs insistent sur les altérations de la zone ellipsoïde, mais peu ou pas sur l'analyse de la ligne d'interdigitation.

Quelques communications orales (du Dr Mauguet-Fajssse en particulier) suggèrent une meilleure sensibilité des altérations sur le SD-OCT en face. Il semble en tout cas qu'en l'état actuel de la résolution et des connaissances du SD-OCT, celui-ci ne remplace pas le test fonctionnel, mais vient en complément intéressant. Il est indispensable en cas d'altérations fonctionnelles, afin d'exclure les autres causes d'anomalies maculaires. Par ailleurs, le SD-OCT peut être un soutien indispensable chez certains patients dont la coopération est difficile pour obtenir une bonne fiabilité des tests fonctionnels. Nous recommandons, si le SD-OCT en face n'est pas envisageable, de réaliser des coupes maculaires verticales en analysant précisément la zone paravésolaire inférieure.

Le rythme de la surveillance est annuel après 5 ans de prise. L'AAO recommande, avant 5 ans, un test dans la première année de l'introduction du traitement, puis rien pendant les 5 premières années en raison du risque exceptionnel de toxicité rapportée durant cette période. Une publication récente souligne cependant le manque d'observance à la surveillance des patients sous APS [29] : on peut suspecter que cet allègement dans les 5 premières années pourrait être un facteur de mauvaise adhérence du patient au protocole de suivi. De plus, on soulignera le phénomène d'apprentissage de certains tests comme le champ visuel, essentiel pour en garan-

POINTS FORTS

- ➞ La vision des couleurs, la rétinophotographie, l'autofluorescence, l'angiographie, l'ERG global ou l'EOG ne sont pas des tests suffisamment sensibles ou spécifiques pour le dépistage précoce des toxicités aux antipaludéens de synthèse.
- ➞ La mesure du seuil de sensibilité rétinienne dans les 10 degrés centraux ou l'ERG multifocal sont les examens clés de la détection précoce d'une toxicité, et seront systématiquement complétés par le SD-OCT en cas d'altération.
- ➞ le SD-OCT prend une place croissante dans la surveillance des traitements par APS. Il vient cependant en complément des tests fonctionnels, les études actuelles suggérant les préséances des altérations fonctionnelles.

tir leur fiabilité. Ainsi, une surveillance dans les 5 premières années, même si allégée par exemple tous les 18 mois, nous paraît recommandée pour améliorer le dépistage.

Ainsi, en pratique, dans la première année du traitement, un examen ophtalmologique avec examen du fond d'œil, champ visuel de seuil dans les 10 degrés centraux et, idéalement mais selon sa disponibilité, un ERG multifocal sont recommandés. La surveillance est ensuite basée sur l'examen ophtalmologique et le champ visuel dans les 10 degrés centraux (ou l'ERG multifocal selon l'habitude de l'ophtalmologiste), qui sera au moins annuel après 5 ans de traitement et peut être réalisé tous les 18 mois avant. Nous attirons cependant l'attention d'une surveillance plus vigilante en cas de facteurs de risque (**tableau 1**). En cas d'altération au champ visuel, si celui-ci est pris comme test de base, on n'hésitera pas à le répéter pour en augmenter sa fiabilité et à le compléter par un ERG multifocal et SD-OCT de façon systématique. De même, un complément par SD-OCT de tout ERG multifocal est essentiel pour documenter les altérations avant de préconiser une modification de traitement.

Dans la **figure 3**, est proposé en exemple le protocole de dépistage que nous appliquons aux Quinze-Vingts, et qui se calque sur les recommandations actuelles de l'AAO. Il est par ailleurs important de souligner que, dans l'objectif de prévention des toxicités maculaires aux APS, il est important que les ophtalmologistes sensibilisent leurs confrères généralistes, internistes, dermatologues ou rhumatologues à la nécessité d'un dépistage régulier et à l'intérêt de rechercher une dose minimale efficace pour diminuer la dose cumulée d'APS, associée au risque de toxicité.

Conclusion

Les altérations maculaires induites par le traitement à long terme par antipaludéens demeurent un événement rare mais suffisamment invalidant pour justifier un protocole de surveillance simple, sensible et régulier, basé sur des mesures fonctionnelles, privilégiant le champ visuel dans les 10 degrés centraux, avec une place grandissante du complément par SD-OCT. L'objectif est de permettre un arrêt précoce des composés et de limiter les conséquences visuelles de

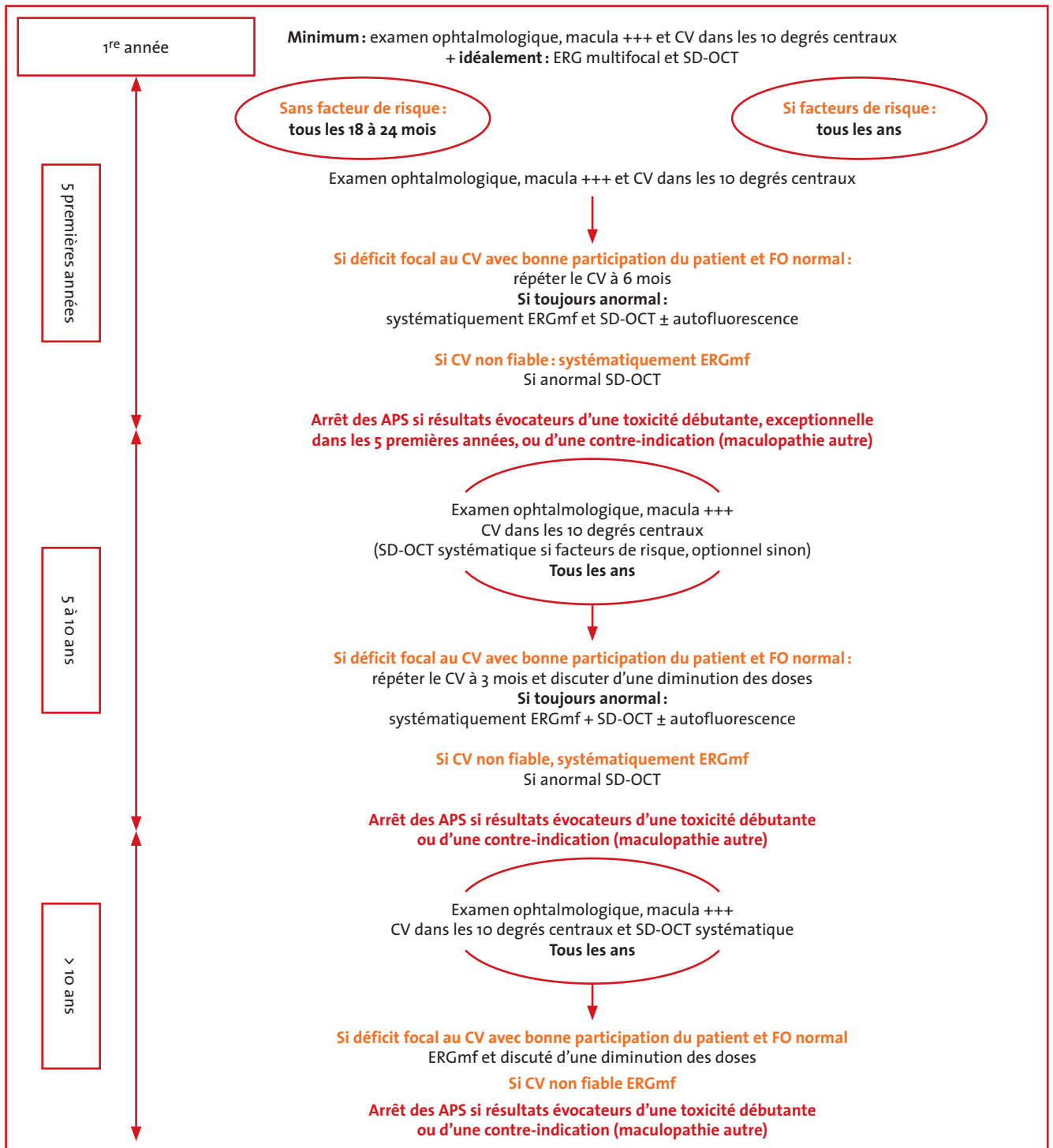
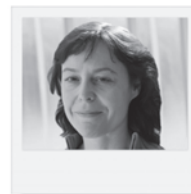


FIG. 3 : Exemple de protocole de suivi basé essentiellement sur le champ visuel de seuil dans les 10 degrés centraux, l'ERG multifocal étant systématique en cas d'altération du champ visuel ou de non-fiabilité de celui-ci. Selon l'habitude de l'investigateur, un ERG multifocal peut remplacer le champ visuel. On souligne la place grandissante du SD-OCT maculaire au mieux en coupe verticale ou en *en face*, dans le suivi des APS, systématique en cas d'altération du CV bien conduit et de l'ERG multifocal, que nous préconisons de façon systématique après 10 ans et probablement intéressant en complément du champ visuel entre 5 et 10 ans de prise (CV : champ visuel ; FO : fond d'œil ; ERG : électrorétinogramme ; SD-OCT : *spectral domain optical coherence tomography*).

la toxicité. Le développement de nouvelles techniques d'imagerie très haute résolution paraît intéressant dans les stratégies de dépistage, mais nécessitent des études complémentaires pour préciser les altérations structurales les plus précoces avant l'apparition d'anomalies fonctionnelles.

Bibliographie

1. BEN-ZVI I, KIVITY S, LANGEVITZ P *et al.* Hydroxychloroquine: From Malaria to Autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2012;42:145-153.
2. CAMBIAGGI A. Unusual ocular lesions in a case of systemic lupus erythematosus. *AMA Arch Ophthalmol*, 1957;57:451-453.
3. HOBBS HE, SORSBY A, FREEDMAN A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet*, 1959;2:478-480.
4. SHEARER RV, DUBOIS EL. Ocular changes induced by long-term hydroxychloroquine (plaquenil) therapy. *Am J Ophthalmol*, 1967;64:245-252.
5. BERNSTEIN HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. *Am J Med*, 1983;75:25-34.
6. LEVY GD, MUNZ SJ, PASCHAL J *et al.* Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum*, 1997;40:1482-1486.
7. MAVRIKAKIS I, SFIKAKIS PP, MAVRIKAKIS E *et al.* The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology*, 2003;110:1321-1326.
8. WOLFE F, MARMOR MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010;62:775-784.
9. MELLES RB, MARMOR MF. The Risk of Toxic Retinopathy in Patients on Long-term Hydroxychloroquine Therapy. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:1453-1460.
10. MARMOR MF, CARR RE, EASTERBROOK M *et al.*; Ophthalmology AA. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy – A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 2002;109:1377-1382.
11. MARMOR MF, KELLNER U, LAI TYY *et al.*; Ophthalmology AA. Revised Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy. *Ophthalmology*, 2011;118:415-422.
12. LEE DH, MELLES RB, JOE SG *et al.* Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients. *Ophthalmology*, 2015;122:1252-1256.
13. ELDER M, RAHMAN AM, MCLAY J. Early paracentral visual field loss in patients taking hydroxychloroquine. *Arch Ophthalmol*, 2006;124:1729-1733.
14. CHEN E, BROWN DM, BENZ MS *et al.* Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the "flying saucer" sign). *Clin Ophthalmol*, 2010;4:1151-1158.
15. MATURI RK, YU M, WELEBER RG. Multifocal electroretinographic evaluation of long-term hydroxychloroquine users. *Arch Ophthalmol*, 2004;122:973-981.
16. CHANG WH, KATZ BJ, WARNER JE *et al.* A novel method for screening the multifocal electroretinogram in patients using hydroxychloroquine. *Retina*, 2008;28:1478-1486.
17. LYONS JS, SEVERNS ML. Using multifocal ERG ring ratios to detect and follow Plaquenil retinal toxicity: a review: Review of mfERG ring ratios in Plaquenil toxicity. *Doc Ophthalmol*, 2009;118:29-36.
18. NEBBIOSO M, GRENGA R, KARAVITIS P. Early detection of macular changes with multifocal ERG in patients on antimalarial drug therapy. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2009;25:249-258.
19. MAHON GJ, ANDERSON HR, GARDINER TA *et al.* Chloroquine causes lysosomal dysfunction in neural retina and RPE: implications for retinopathy. *Curr Eye Res*, 2004;28:277-284.
20. ROSENTHAL AR, KOLB H, BERGSMAN D *et al.* Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1978;17:1158-1175.
21. BERNSTEIN HN, GINSBERG J. The Pathology Of Chloroquine Retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 1964;71:238-245.
22. WETTERHOLM DH, WINTER FC. Histopathology Of Chloroquine Retinal Toxicity. *Arch Ophthalmol*, 1964;71:82-87.
23. EHRENFELD M, NESHER R, MERIN S. Delayed-onset chloroquine retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 1986;70:281-283.
24. THORNE JE, MAGUIRE AM. Retinopathy after long term, standard doses of hydroxychloroquine. *Br J Ophthalmol*, 1999;83:1201-1202.
25. MARMOR MF. Fundus autofluorescence is not the best early screen for hydroxychloroquine toxicity. *JAMA Ophthalmol*, 2013;131:1487-1488.
26. MARMOR MF, KELLNER U, LAI TY *et al.* Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*, 2011;118:415-422.
27. MARMOR MF, MELLES RB. Hydroxychloroquine and the Retina. *JAMA Am Med Assoc*, 2015;313:847-848.
28. MARMOR MF, MELLES RB. Disparity between visual fields and optical coherence tomography in hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*, 2014;121:1257-1262.
29. AU A, PARIKH V, MODI YS *et al.* Hydroxychloroquine screening practice patterns within a large multispecialty ophthalmic practice. *Am J Ophthalmol*, 2015;160:561-568 e2.
30. SHROYER NF, LEWIS RA, LUPSKI JR. Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: is retinal toxicity by chloroquine and hydroxychloroquine related to Stargardt disease? *Am J Ophthalmol*, 2001;131:761-766.
31. MELLES RB, MARMOR MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:1453-1460.



→ I. AUDOIN

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

Vitrectomie 27 gauge : enfin mature ?

RÉSUMÉ : La chirurgie transconjonctivale s'est imposée maintenant comme un standard pour la chirurgie vitréorétinienne. La diminution de la taille des instruments apporte une évolution bénéfique pour le patient avec une chirurgie de moins en moins iatrogène.

L'apport du nouveau système 27 gauge est indiscutablement une prouesse technique autant pour les plateformes de vitrectomie que pour le développement d'une instrumentation de petit diamètre. L'utilisation en pratique quotidienne est possible, mais nécessite un temps d'adaptation à la souplesse des instruments.

→ J.-C. ZECH
Cabinet d'Ophtalmologie, LYON.

De façon générale, le principe des différentes techniques chirurgicales utilisées actuellement a été à ce jour décrit depuis plusieurs années. Aussi, comment aujourd'hui faire évoluer et progresser la chirurgie ?

Un des grands principes de cette évolution est d'arriver à un but précis en étant le moins agressif possible. Ce but a été rendu possible par une évolution technologique permanente, et c'est elle qui a permis les progrès que nous connaissons. En effet, l'apparition d'incisions plus petites – que ce soit en chirurgie viscérale, orthopédique, urologique, pneumologique, ophtalmologique ou autres – a transformé la prise en charge chirurgicale. Cela a été rendu possible par une miniaturisation avancée de l'instrumentation grâce à des progrès

optiques (cœlioscopie, endoscopie), évolution des matériaux et biomatériaux (implants souples, résistance des métaux), apparition d'une instrumentation à usage unique à coût maîtrisé.

Le retentissement de cette évolution a touché toutes les disciplines chirurgicales. Il a été considérable sur plusieurs aspects. Pour le patient, les petites incisions entraînent des suites chirurgicales plus simples, moins de douleurs et moins de complications postopératoires. Le développement de la chirurgie ambulatoire a donc été possible. Pour le chirurgien, la chirurgie s'est simplifiée et est à présent plus rapide, limitant les complications pour des patients souvent âgés et fragiles.

Historique

L'ophtalmologie est, nous le savons tous, fortement impliquée dans ce processus évolutif. La vitrectomie a été décrite pour la première fois par Robert Machemer en 1971 [1]. Vous pouvez d'ailleurs consulter sur Internet une vidéo très instructive concernant

un des premiers prototypes de vitrectomie dans le cadre d'une hémorragie intravitréenne chez un patient diabétique (<https://vimeo.com/34759350>, 1972). Il s'agissait alors du système VISC (*Vitreous infusion suction cutter*) avec une vitrectomie 16 gauge, une seule voie, une vitesse de coupe de un coup par seconde et aspiration manuelle. Une diminution de la taille des instruments est arrivée quelques années après, en 1977. Ensuite, le système 20 gauge est resté le standard pendant de très nombreuses années, 25 ans en fait !

En 2002, une révolution a eu lieu. C'est l'arrivée de la chirurgie transconjonctivale [2]. En effet, Fujii *et al.* ont apporté un tout nouveau concept concernant la vitrectomie : disparition de la dissection conjonctivale, disparition de la fixation des muscles droits, utilisation de trocars pour le passage transconjonctival et transscléral, suppression des sutures avec – comme corollaire – une simplification incroyable en 2002 de la vitrectomie. Cependant, il y a toujours un revers de médaille, et celui-ci correspondait en fait à une souplesse des instruments bien plus importante

par rapport à ce dont on avait l'habitude avec le 20 gauge.

En 2005, pour combattre cette gêne, il y a eu le développement du système 23 gauge qui permettait de garder le caractère transconjunctival de la vitrectomie avec des instruments présentant une rigidité comparable aux instruments 20 gauge [3]. Par la suite, un épaississement à la base des pinces, ciseaux, vitréotomes a permis une rigidification du système 25 gauge.

Ces deux systèmes, 23 et 25, sont devenus comparativement très similaires dans leur utilisation [4]. Quelques années plus tard, en 2010, les instruments se sont encore miniaturisés avec l'arrivée du système 27 gauge [5].

Évolution du 27 gauge

Toujours plus petit peut commencer à poser des problèmes d'ordre technique (fig. 1 et 2). En effet, sur les premiers

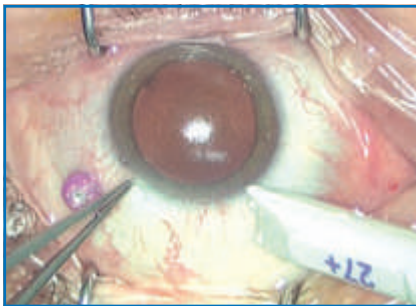


FIG. 1: Positionnement des trocars à 4 mm du limbe.



FIG. 2: Insertion des trocars.

instruments 27 gauge, l'infusion et l'aspiration étaient respectivement réduites de 62 et 80 % en comparaison avec le système 25 gauge. Ainsi, si l'on conserve les mêmes constantes des systèmes précédents, 23 et 25 gauge, au système 27 gauge, on observera alors une diminution du débit en 27 gauge.

En fait, il faut considérer l'apparition du 27 gauge sous plusieurs aspects qui sont intimement liés pour que la qualité de la vitrectomie soit efficace :

>>> D'abord, il est nécessaire que les machines de vitrectomie évoluent pour permettre une capacité de vide importante. Il faut donc aspirer plus fort pour compenser la diminution de taille de la lumière des instruments. Les machines d'aujourd'hui peuvent obtenir un vide supérieur à 650 mmHg, ce qui est considérable.

>>> Ensuite, il y a l'évolution de toute l'instrumentation 27 gauge et surtout du vitréotome qui est, encore plus qu'avant, un produit extrêmement technologique (fig. 3). À ce jour, les vitesses de coupe sont très élevées ($\geq 7\,500$ coups par minute), et peuvent couper le vitré finement pour être le moins iatrogène possible. Il est en effet important que le vitré soit le plus "liquéfié" par la coupe pour que les tractions vitréorétiniennes soient les plus faibles possibles.

Cependant, plus la vitesse de coupe est élevée, plus le temps d'ouverture du vitréotome est faible et moins la vitrectomie est efficace. Il faut donc bien connaître la notion de "duty cycle". Cela correspond à la durée d'ouverture du vitréotome rapportée à la durée complète du processus de coupe. C'est une mesure qui s'exprime en pourcentage. Le temps d'ouverture du vitréotome doit donc être le plus élevé possible. Le dessin des vitréotomes a donc aussi évolué. Certains présentent une double guillotine, permettant une ouverture du vitréotome proche de 92 %. L'ouverture



FIG. 3: Vitrectomie 27 gauge au pôle postérieur.

quasi permanente permet alors au vitré finement sectionné de progresser dans le vitréotome et assurer ainsi un débit très régulier.

La petitesse des instruments présente cependant l'inconvénient de la souplesse. Il faut noter que les chirurgiens sont familiarisés avec cette souplesse depuis la chirurgie transconjunctivale. En 27 gauge, celle-ci est plus sensible, et il est important d'intégrer cette variable pendant l'intervention. Il est fondamental de ne pas forcer sur les trocars pendant l'intervention pour garder l'instrument droit, et ne pas gêner un pelage de membrane par exemple. De plus, une courbure du vitréotome peut générer des frottements internes et altérer les constantes et performances de la coupe et du vide influant directement sur le débit. Il y a donc un petit temps d'adaptation incitant au début à une certaine prudence.

Les indications

À ce jour, on peut "théoriquement tout faire" avec cette nouvelle instrumentation (fig. 4, 5 et 6). Les quelques laboratoires qui ont élaboré ce système ont développé également une nouvelle instrumentation complète: trocars, vitrectomie, fibres optiques avec éclairage LED, endolaser, endodiathermie, backflush, pinces, ciseaux, canule d'extrusion.

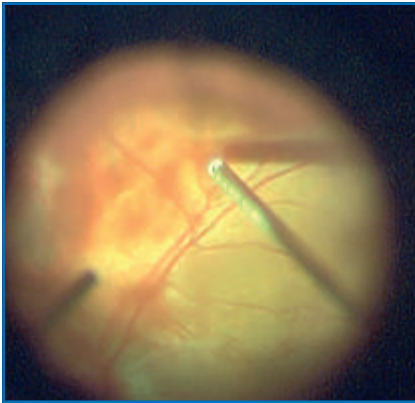


FIG. 4: Ablation d'une hémorragie intravitréenne en 27 gauge.

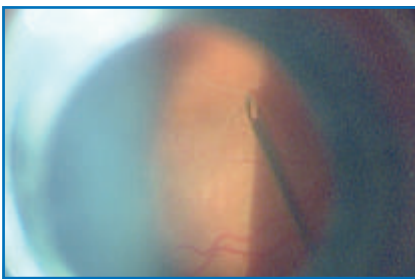


FIG. 5: Ablation d'une membrane épimaculaire en 27 gauge.

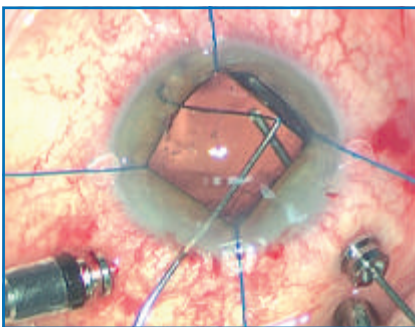


FIG. 6: Repositionnement d'un implant luxé en 27 gauge.

Sur le plan pratique, pour débiter en 27 gauge, la chirurgie du pôle postérieur comme les membranes épimaculaires représente une excellente indication. En effet, la chirurgie est rapide et très similaire aux autres systèmes 23 et 25 gauge. Pour les interventions nécessitant une vitrectomie complète, le temps d'intervention peut être un peu allongé par rapport à sa

technique habituelle et nécessiter un petit apprentissage.

Conclusions

Vitrectomie 27 gauge: enfin mature? Une réponse simple au titre de cet article n'est pas si facile, car elle soulève plusieurs analyses possibles. En effet, pour les fabricants, il paraît très difficile de fabriquer le système transconjonctival 27 gauge après les systèmes 23 et 25 gauge. C'est une technologie qui est très exigeante et dont la maîtrise doit être parfaite pour permettre d'effectuer une vitrectomie de qualité en 27 gauge tout en conservant les avantages des instruments de plus grand diamètre. À ce jour, peu de firmes en France ont une gamme complète d'instruments permettant une chirurgie vitréorétinienne totale.

Ce système est donc mature à ce jour pour certains, et il est vrai que d'autres vont présenter leur système en 2016. Sur le plan chirurgical, les plateformes de vitrectomie et l'instrumentation en 27 gauge font tout pour que la chirurgie soit la plus proche de ce que l'on connaît, mais en petit diamètre. Dans l'avenir, il y a aura certainement d'autres évolutions qui vont faire pro-

gresser le 27 gauge pour le rendre de plus en plus incontournable pour notre pratique chirurgicale.

POINTS FORTS

- ➞ Le développement de la chirurgie transconjonctivale a permis une simplification de la chirurgie limitant les complications pour des patients souvent âgés et fragiles et favorisant la chirurgie rétinienne ambulatoire.
- ➞ Le système 27 gauge a bénéficié d'une évolution technique importante des machines de vitrectomie (augmentation du vide et de la vitesse de coupe, notion de *duty cycle*) et de l'apparition d'une instrumentation 27 gauge complète.
- ➞ À ce jour, il existe encore des fabricants qui sont en phase de développement de leur plateforme 27 gauge, et il est certain que d'autres innovations sont à venir courant 2016.

Bibliographie

1. MACHEMER R, BUETTNER H, NORTON EW *et al.* Vitrectomy: a pars plana approach. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1971;75:813-820.
2. FUJII GY, DE JUAN E, HUMAYUN M *et al.* A new 25-gauge instrument system for transconjunctival sutureless vitrectomy surgery. *Ophthalmology*, 2002;109:1807-1812.
3. ECKARDT C. Transconjunctival sutureless 23-gauge vitrectomy. *Retina*, 2005;25:208-211.
4. HUBSCHMAN JP. Comparison of different vitrectomy systems. *J Fr Ophthalmol*, 2005;28:606-609.
5. OSHIMA Y, WAKABAYASHI T, SATO T *et al.* A 27-gauge instrument system for transconjunctival sutureless microincision vitrectomy surgery. *Ophthalmology*, 2010;117:93-102.



→ J.-C. ZECH

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

OCT systématique avant toute chirurgie de la cataracte ?

RÉSUMÉ : La chirurgie de la cataracte par phacoémulsification (PKE) est l'intervention la plus pratiquée chaque année en France (700 000). L'absence d'anomalie du segment postérieur est un préalable indispensable à la bonne récupération visuelle. Certaines situations nécessitent donc, en plus de l'examen clinique, une imagerie par OCT maculaire, sans que cela ne devienne systématique (coût trop important) en préopératoire de PKE.

Ainsi, lorsqu'un patient est connu pour avoir une pathologie maculaire évolutive ou non, présente un syndrome maculaire ou une baisse d'acuité visuelle (BAV) trop rapide, un OCT maculaire sera systématiquement réalisé afin de s'assurer de l'absence de processus évolutif rétinien. Cet examen pourra également être réalisé au moindre doute devant une atypie du pôle postérieur ou des symptômes.

En revanche, l'OCT ne sera pas recommandé devant un patient sans antécédent, sans anomalie maculaire visible et pour lequel l'opalescence cristallinienne explique la BAV.

→ **F. MATONTI¹, P. GASCON¹, V. SOLER²,**

¹ Service d'Ophtalmologie, Hôpital Nord, université d'Aix-Marseille, MARSEILLE.

² Unité de Rétine, consultation d'Ophtalmologie, Hôpital Pierre-Paul Riquet, CHU de Toulouse-Purpan, TOULOUSE.

Initée il y a 4 000 ans, la chirurgie de la cataracte a connu une évolution technologique fulgurante au cours des dernières décennies. La première extraction du cristallin "moderne" (auparavant était pratiqué l'abaissement postérieur du cristallin) est réalisée en 1750 par un chirurgien français, Jacques Daviel [1]. En 1949, Harold Ridley réalise la première implantation d'un cristallin artificiel [2]. Charles David Kelman, ophtalmologiste américain, invente en 1967 la phacoémulsification (PKE), qui permet

de fragmenter et d'extraire le cristallin par micro-incisions [3], améliorant ainsi le pronostic postopératoire.

La chirurgie de la cataracte est l'intervention la plus pratiquée dans le monde, et représente près de 700 000 interventions en France chaque année [4]. La démocratisation de cette pratique est en partie liée à son efficacité et sa sécurité pour les patients. Les résultats en termes de réfraction s'améliorent constamment. Cependant, pour obtenir un résultat visuel optimal, l'absence d'anomalie ophtalmologique sous-jacente est un préalable indispensable, en particulier les anomalies du segment postérieur.

[OCT maculaire

L'examen maculaire au verre contact puis non contact a été la référence pendant des décennies. Cependant, depuis les années 1990, le développe-

ment de la tomographie par cohérence optique (*Optical coherence tomography* [OCT]) tend de plus en plus à surpasser cette pratique en termes de précision.

La source lumineuse est une diode superluminescente émettant une longueur d'onde dans le proche infrarouge (840 nm environ) pour le *spectral domain* OCT (SD-OCT), et aux alentours de 1050 nm pour le *swept source* OCT (SS-OCT).

Chez l'enfant, le cristallin absorbe les longueurs d'ondes inférieures à 310 nm et supérieures à 2500 nm. Avec l'âge et le développement de la cataracte, tous les rayonnements inférieurs à 400 nm sont absorbés sans qu'il n'y ait de modification dans le domaine de l'infrarouge.

Par ailleurs, avec les OCT de dernière génération, du fait de leur rapidité d'acquisition, il est possible d'améliorer le rapport signal/bruit par la répétition

des coupes sur une même zone d'intérêt (processus d'*overlapping*) [5]. Ainsi, par sa capacité à franchir des milieux opaques à la lumière blanche et sa précision, l'OCT permet une analyse beaucoup plus fine de la région maculaire en situation d'opacité cristallinienne avancée. De telle manière que l'OCT est devenu le *gold standard* pour l'analyse des pathologies maculaires, permettant une analyse quasi histologique de la rétine et donc la capacité de détecter des anomalies maculaires non visibles en biomicroscopie.

Du fait du nombre de chirurgies réalisées, de la nécessité d'optimiser nos résultats mais aussi du coût temporel et financier, il est donc intéressant de nos jours de se poser la question de la place de l'OCT en préopératoire de PKE.

Situations cliniques

Après un examen clinique standard (mesure de l'acuité visuelle, examen à la lampe à fente, examen du fond d'œil dilaté) chez un patient se plaignant de baisse d'acuité visuelle (BAV) et pour lequel une cataracte pouvant expliquer cette plainte visuelle a été mise en évidence, plusieurs situations s'offrent à nous pour discuter la réalisation ou non d'un OCT maculaire en préopératoire.

Tout d'abord, lorsqu'il existe une cataracte obturante (blanche, brune), il est illusoire de vouloir réaliser un examen OCT. Une échographie oculaire en mode B sera utile dans ce cas pour s'assurer de l'absence de décollement de rétine, ou de toute autre anomalie majeure du segment postérieur nécessitant alors d'informer le patient des traitements associés à prévoir, mais surtout du pronostic incertain en postopératoire.

À l'opposé, certaines situations cliniques imposent la réalisation systéma-

tique d'un OCT en préopératoire d'une PKE. Ainsi, lorsque le patient est connu pour avoir une pathologie maculaire évolutive ou non (DMLA, pathologie uvéitique...), un OCT maculaire sera obligatoirement réalisé. Il s'attellera à rechercher une reprise évolutive de la maladie sous-jacente, et aidera à faire un état précis de la situation maculaire permettant alors d'informer plus précisément le patient sur le pronostic fonctionnel postopératoire. Par ailleurs, s'il existe une atteinte maculaire active confirmée par l'OCT, la chirurgie de la cataracte pourra alors être décalée ou sera associée à un geste complémentaire (IVT de corticostéroïde ou d'anti-VEGF, vitrectomie pour cure de membrane épimaculaire...).

Par ailleurs, les situations les plus fréquentes correspondent au cas où un patient présente une BAV disproportionnée par rapport à l'importance de sa cataracte, ou une évolution rapide de sa BAV sans que celle-ci puisse être expliquée par l'opacification cristallinienne, ou encore lorsque la BAV est associée à un syndrome maculaire (métamorphoses, scotome...).

Une atteinte maculaire pourra et devra donc être évoquée. L'examen biomicroscopique pouvant ne pas déceler de manière formelle certaines atteintes rétinienne modérées ou non, visibles du fait de l'opacité cristallinienne, il s'agira alors d'une situation de choix pour la réalisation d'un OCT maculaire préopératoire (**fig. 1**).

Enfin, lorsque le patient est connu pour un contexte pathologique systémique ou local à risque (drusen, diabète, myopie forte...) et qu'une cataracte est associée à l'apparition d'une BAV,

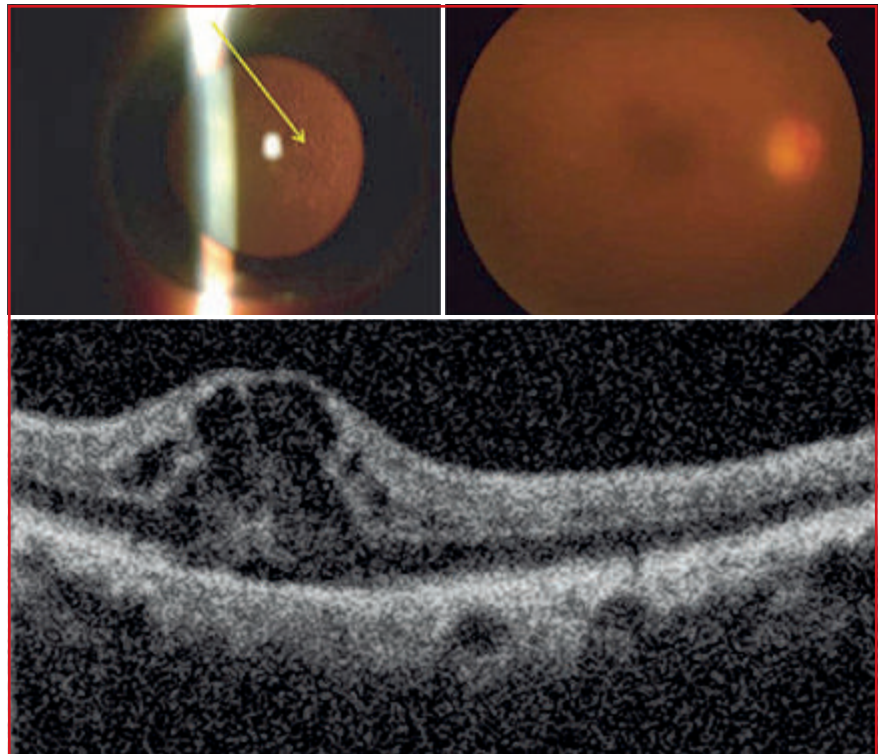


FIG. 1 : Femme de 68 ans, avec BAV OD à 3/10, P 10, contexte uvéitique. La LAF retrouve une cataracte sous-capsulaire postérieure, ne pouvant expliquer à elle seule la BAV de près dissociée par rapport à la BAV de loin. La visibilité rétinienne est limitée dans ce genre de cataracte. L'OCT maculaire mettra en évidence un œdème maculaire cystoïde signant une inflammation postérieure.

il est recommandé de réaliser un OCT maculaire au moindre doute. Il permettra de ne pas passer à côté de différents troubles rétinien (œdème maculaire diabétique, membrane épirétinienne, trou maculaire, traction vitréomaculaire...) pouvant aggraver la BAV.

De même, lorsqu'il existe une pathologie générale avec un traitement systémique connu pour pouvoir donner des atteintes maculaires (antipaludéen de synthèse, tamoxifène, sels de platine...), un OCT maculaire pourra être réalisé en préopératoire pour s'assurer de l'absence d'atteinte concomitante rétinienne, d'autant plus que cet examen fait partie de la stratégie de dépistage des effets secondaires de certaines thérapies.

Discussion

L'OCT a révolutionné la pratique et la prise en charge ophtalmologique. Cet examen rapide, non invasif et non douloureux permet une analyse rétinienne fine, même en cas de cataracte (de par son spectre d'émission), alors que l'examen clinique peut être limité par l'opalescence cristallinienne, mais également cornéenne. Il possède donc plusieurs intérêts en préopératoire d'une PKE : diagnostique, pronostique, thérapeutique (traiter un œdème maculaire préalable, traitement combiné en cas de membrane épirétinienne) et médico-légal (en cas d'absence de remontée de l'acuité visuelle après PKE).

Une étude [6] s'est intéressée au pouvoir discriminant de l'OCT maculaire par rapport à l'examen clinique en préopératoire de PKE. Sur 218 yeux examinés au biomicroscope, 10 (4,6 %) ont présenté une anomalie en OCT (néovaisseaux, œdème maculaire diabétique, membrane épimaculaire, trou maculaire), alors qu'ils avaient été classés par des médecins seniors expérimentés (mais non rétinologues) comme

POINTS FORTS

- ➔ L'OCT maculaire ne se substitue pas à l'examen clinique en préopératoire d'une chirurgie de cataracte, mais en devient son parfait complément/prolongement pour apprécier le segment postérieur.
- ➔ Il est indispensable, lorsqu'il existe une pathologie maculaire, une baisse d'acuité visuelle rapide ou disproportionnée par rapport à la cataracte, ou un syndrome maculaire.
- ➔ L'OCT doit être discuté au moindre doute devant un contexte pathologique suspect (drusen, myopie forte...), ou des symptômes atypiques.
- ➔ En revanche, l'OCT n'est pas recommandé si le fond d'œil ne présente pas d'anomalie, qu'il n'y a pas d'antécédent maculaire ou général (diabète...) ni de baisse d'acuité visuelle disproportionnée.
- ➔ Cet examen doit, dans notre pratique, s'intégrer dans une démarche globale de santé publique en gardant à l'esprit son coût financier et temporel.

indemnes de pathologies maculaires [6]. La chirurgie a été reportée pour 5 patients.

En termes de santé publique, cet examen ne peut pas être réalisé systématiquement pour tous les patients en préopératoire de PKE. Il engendrerait

un coût trop important pour la Sécurité sociale (remboursement de 47,88 euros pour un œil).

L'examen doit donc être réalisé avec tact et mesure. Une indication large et raisonnée dès qu'une atypie se présente semble être un bon compromis (**fig. 2**).

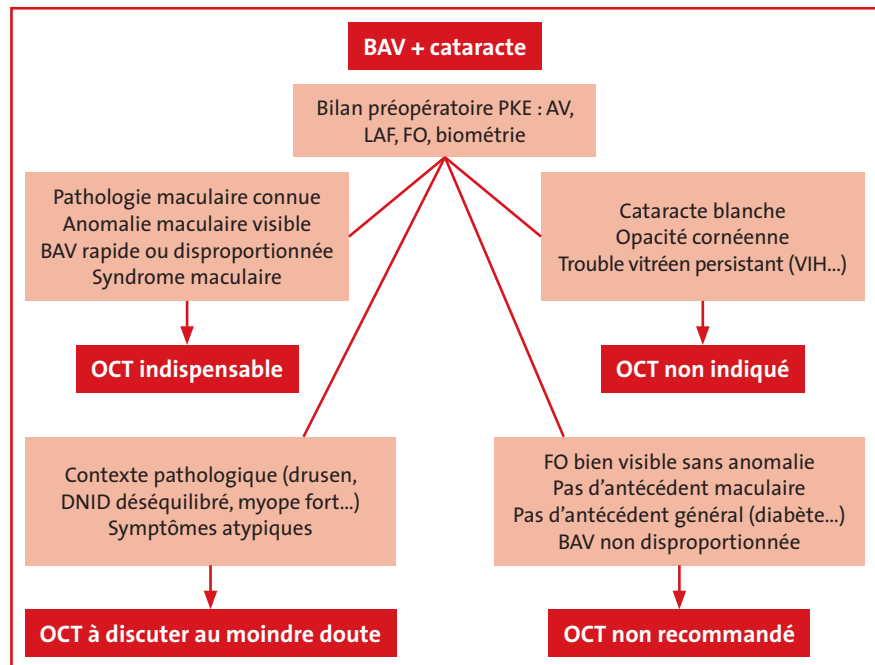


FIG. 2 : Arbre décisionnel.

Bibliographie

1. DAVIEL J. On a new method to cure cataract by extraction of the lens. *Br J Ophthalmol*, 1967;51:449-458 (Originally published in 1753 in Mémoire de l'Académie Royale de Science, vol 2, p. 337).
2. RIDLEY H. Intra-ocular acrylic lenses after cataract extraction. *Lancet*, 1952;1:118-121.
3. KELMAN CD. Phaco-emulsification and aspiration. A new technique of cataract removal. A preliminary report. *Am J Ophthalmol*, 1967;64:23-35.
4. DAIEN V, LE PAPE A, HEVE D *et al*. Incidence and Characteristics of Cataract Surgery in France from 2009 to 2012: A National Population Study. *Ophthalmology*, 2015 Jun 4.
5. JØRGENSEN TM *et al*. Enhancing the signal-to-noise ratio in ophthalmic optical coherence tomography by image registration-method and clinical examples. *J Biomed Opt*, 2007;12(4), 041208. doi:10.1117/1.2772879
6. CREESE K, ONG D, ZAMIR E. Should macular optical coherence tomography be part of routine preoperative cataract assessment? *Clin Experiment Ophthalmol*, 2012;40:e118-e119.



→ F. MATONTI

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

réalités

OPHTHALMOLOGIQUES

☐ **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 :

L'œdème maculaire diabétique : intégration des nouvelles AMM

RÉSUMÉ : L'OMD s'inscrit dans une pathologie systémique dont il est l'une des complications. Sa pathogénie est complexe, et il existe plusieurs formes d'OMD. Un bilan préthérapeutique complet de l'OMD et du patient diabétique est indispensable ; il permettra de déterminer le phénotype de l'OMD et d'évaluer les facteurs influençant la décision thérapeutique. L'équilibre strict des facteurs systémiques est toujours indispensable. Le laser garde sa place dans le traitement de l'OMD lorsqu'il n'atteint pas la région centrale. La vitrectomie est réservée aux OMD tractionnels. En cas d'OMD atteignant la région centrale associé à une baisse d'acuité visuelle, un traitement par injections intravitréennes sera proposé de première intention.

Le traitement par injections mensuelles d'anti-VEGF sera proposé de première intention dans la majorité des cas, d'autant plus qu'il existe une ischémie rétinienne périphérique sévère, et *a fortiori* une rubéose irienne, en l'absence de contre-indications cardiovasculaires et de grossesse, à condition qu'un suivi mensuel soit possible.

L'implant de dexaméthasone peut être proposé en première intention chez le patient pseudophaque, chez le patient phaqué, pour lequel un traitement non corticoïde ne convient pas, ou en deuxième intention après échec des anti-VEGF, en l'absence de contre-indications.

→ P. MASSIN
Cabinet d'Ophtalmologie, PARIS.

L'œdème maculaire diabétique (OMD) reste la cause principale de malvoyance au cours de la rétinopathie diabétique (RD) [1]. Il peut s'associer à tous les stades de RD, même si sa prévalence augmente avec la sévérité de la RD.

L'arsenal thérapeutique de l'OMD s'est considérablement enrichi au cours de ces dernières années. Plusieurs molécules ont maintenant l'AMM, et sont remboursées pour le traitement de l'OMD. Afin de clarifier la prise en

charge et le traitement de l'OMD, des fiches d'information concernant le bilan préthérapeutique de l'OMD et un schéma thérapeutique, validées par le CFSR, la SFR et la SFO sont proposées par la SFO (www.sfo.asso.fr) [2, 3]. Elles seront détaillées dans cet article.

Définition et pathogénie de l'OMD

D'après la classification internationale de l'*American Academy of Ophthalmology*, l'OMD est défini par la présence de tout épaissement rétinien ou exsudat lipidique du pôle postérieur, chez un patient diabétique, porteur d'une rétinopathie diabétique [4]. L'OMD peut être diagnostiqué au cours de l'examen biomicroscopique du fond d'œil, mais l'OCT est devenu la méthode

de référence indispensable pour le diagnostic et le bilan de l'OMD. Il a l'avantage sur l'examen biomicroscopique de permettre un diagnostic objectif, et d'être beaucoup plus sensible pour détecter un épaissement débutant. Ainsi, on parlera en OCT d'OM lorsque l'épaisseur de la rétine est supérieure à la valeur moyenne normale + deux écart-types, dans un des neuf secteurs de la grille d'évaluation de l'œdème maculaire de l'*Early treatment diabetic retinopathy study* (ETDRS).

À noter que ces valeurs "normales" varient avec chaque machine OCT. En pratique clinique, on estime par exemple que la rétine centrale est épaissie lorsque l'épaisseur centromaculaire (mille microns centraux de la grille ETDRS) est supérieure à environ 300-350 µ pour les *spectral domain* OCT [3].

La pathogénie de l'OMD est complexe, elle fait intervenir plusieurs mécanismes intriqués (rupture de la barrière hématorétinienne, altération des mécanismes de déshydratation de la rétine). Dans ces mécanismes, de nombreuses cytokines sont impliquées dont le *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), mais aussi des cytokines inflammatoires. L'OMD peut être aussi aggravé par des facteurs systémiques tels que l'HTA, ou oculaires tels qu'une traction vitréomaculaire.

Il existe donc plusieurs formes cliniques de l'OMD, et il est indispensable de réaliser un bilan préthérapeutique complet afin de phénotyper au mieux l'OMD et d'identifier d'éventuels facteurs aggravants.

[Bilan préthérapeutique

Le bilan préthérapeutique vise à évaluer le retentissement fonctionnel de l'OMD, déterminer le phénotype de l'OMD, rechercher les facteurs (notamment systémiques) d'aggravation de l'OMD et évaluer les facteurs influençant la décision thérapeutique.

Il ne faut pas perdre de vue que l'OMD s'inscrit dans une pathologie systémique dont il est l'une des complications, et il est donc essentiel de recueillir l'ensemble des données concernant le diabète et les facteurs de risque associés (HTA, dyslipidémie...). Une **collaboration interdisciplinaire** avec le diabétologue, le médecin généraliste, le cardiologue est donc un préalable indispensable à la bonne prise en charge d'un OMD.

L'interrogatoire doit recueillir les données cliniques concernant le patient diabétiques et l'OM (**tableau I**).

L'**examen clinique** comprendra une mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée pour évaluer le retentissement fonctionnel, un examen biomicroscopique complet du segment antérieur, sans oublier de rechercher une éventuelle rubéose irienne, une mesure de la pression intraoculaire et un examen biomicroscopique du segment postérieur, qui doit préciser l'état du vitré, la sévérité de la RD associée.

Les **examens complémentaires** comprennent :

■ La **tomographie en cohérence optique (OCT)**. C'est l'examen de référence pour le diagnostic de l'OMD. Elle permet d'objectiver l'épaississement maculaire, de le localiser et de le quantifier précisément. Elle permet en outre l'analyse des modifications des structures intrarétiniennes associées à l'OMD et de l'interface vitréomaculaire. L'OCT permettra ainsi d'objectiver la présence de facteurs prédictifs péjoratifs pour l'acuité visuelle (atrophie étendue des photorécepteurs ou amincissement de la rétine interne par exemple), une traction vitréomaculaire ou une membrane épimaculaire (fine ou épaisse avec plis rétiens).

■ Les **photographies couleur du fond d'œil** du pôle postérieur et de la périphérie rétinienne permettent de voir les lésions rétinienne avec une plus grande sensibilité que l'examen du fond d'œil, et permettent de quantifier la sévérité de la RD associée à l'OMD.

■ L'**angiographie à la fluorescéine** est utile en cas d'OMD pour préciser les sources des diffusions à l'origine de l'OMD, ainsi que la sévérité des occlusions capillaires maculaires associées à l'OMD, facteur pronostique important.

[Classification de l'OMD

Au terme de ces examens, il sera possible de préciser la sévérité et le type de l'OMD selon la classification de celui-ci. Plusieurs classifications de l'OMD ont été proposées. La classification internationale de l'ETDRS demeure la référence, mais elle est trop complexe pour la pratique courante [5]. C'est pourquoi une classification simplifiée de l'ETDRS a été proposée : la classification internationale de l'*American Academy of Ophthalmology* [4], qui est basée sur la localisation de l'œdème par rapport au centre de la macula. Elle est évaluée sur des photographies du pôle postérieur : plus l'œdème est proche du centre, plus la menace visuelle est grande.

Données à recueillir concernant	Le patient et son diabète	L'OMD
	• L'âge du patient • Le type de diabète, sa durée et son traitement • La qualité de l'équilibre glycémique (HbA1c) • L'équilibre de la pression artérielle et son traitement • La fonction rénale (protéinurie, fonction rénale) • L'existence d'une dyslipidémie • L'existence d'une apnée du sommeil • L'état général du patient, difficulté de déplacement, grossesse, antécédents cardiovasculaires récents, glaucome associé et son traitement	• Durée depuis le diagnostic • Traitements antérieurs

TABLEAU I.

Œdème maculaire diabétique minime (cf. <i>fig. 1</i>)	Épaississement rétinien ou exsudats secs au pôle postérieur mais distants du centre de la fovéa.
Œdème maculaire diabétique modéré (cf. <i>fig. 2</i>)	Épaississement rétinien ou exsudats secs s'approchant du centre de la macula mais n'atteignant pas le centre.
Œdème maculaire diabétique sévère (cf. <i>fig. 3</i>)	Épaississement rétinien ou exsudats secs atteignant le centre de la macula.
Œdème maculaire diabétique tractionnel (cf. <i>fig. 4</i>)	Épaississement rétinien maculaire associé à une traction vitréo-maculaire* ou à une membrane épimaculaire**.
Éléments de pronostic péjoratif (cf. <i>fig. 5</i>)	• Ischémie maculaire : occlusion étendue des capillaires maculaires, avec au minimum un doublement du diamètre normal de la ZAC. • Placard exsudatif rétrofovéolaire. • Atrophie étendue des photorécepteurs au centre de la macula***.

* La traction vitréomaculaire est suspectée à l'examen biomicroscopique devant l'absence de décollement postérieur du vitré et un aspect de hyaloïde postérieure brillante et tendue. L'OCT affirme la traction : le sommet de l'œdème est au niveau ou en dessous de la hyaloïde postérieure en OCT. La hyaloïde est habituellement épaissie ; l'adhérence vitréenne peut être unique ou multiple, focale (largeur inférieure à 1500 microns) avec un sommet rétinien aigu ou plus étendue, réalisant un aspect en toit de pagode. Elle peut être isolée ou associée à une fine membrane épirétinienne.

Cet aspect est à différencier de l'adhésion vitréomaculaire : s'il y a bien une hyaloïde postérieure touchant le sommet de l'œdème, elle est rarement épaissie, et surtout elle descend de part et d'autre de l'œdème.

** Membrane épimaculaire : membrane épimaculaire épaisse, entraînant des plis rétiens.

*** Interruption étendue de la ligne ellipsoïde.

TABLEAU II : Classification moderne de l'OMD.



FIG. 1 : Œdème maculaire minime.

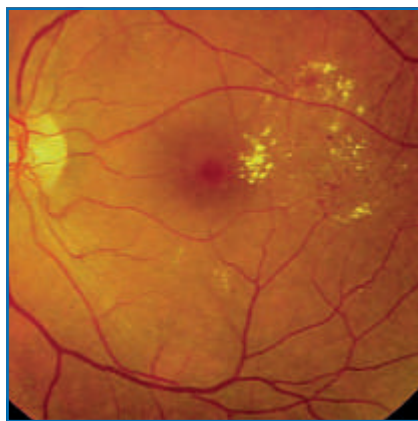


FIG. 2 : Œdème maculaire modéré.



FIG. 3 : Œdème maculaire sévère.

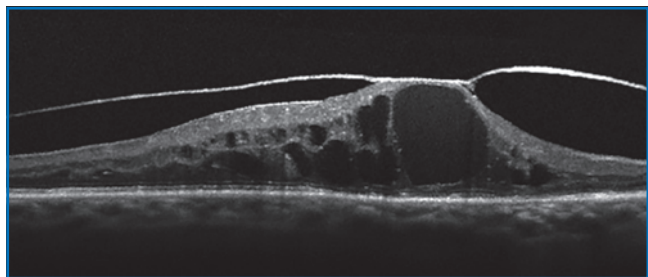


FIG. 4 : Œdème maculaire tractionnel.

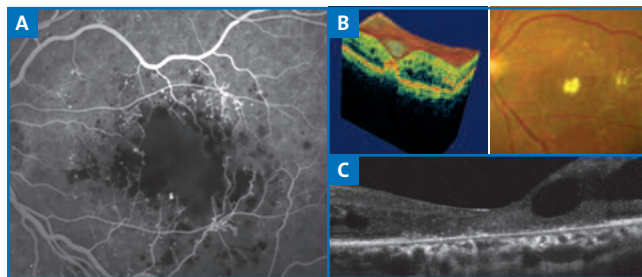


FIG. 5 : Facteurs de pronostic péjoratif. A : ischémie maculaire ; B : placard exsudatif sous-fovéolaire (photo couleur et OCT) ; C : atrophie des couches externes de la rétine.

La classification angiographique de l'OMD – en OMD focal, diffus et mixte, selon la source des diffusions – est controversée. Il n'y a pas de consensus international sur les définitions d'OMD focal et diffus [6], et les études cliniques n'ont pas permis de démontrer la valeur pronostique de cette classification.

Enfin, même si l'OCT permet d'objectiver de nombreuses anomalies rétinienues associées à l'OMD, il n'y a, à ce jour, aucune classification admise internationalement de l'OMD basée sur l'OCT. En effet, il n'y a pas de parallélisme strict entre l'épaisseur maculaire et l'acuité visuelle, ce paramètre ne permet donc pas, à lui seul, de décrire la sévérité de l'OMD. Quant à la plupart des anomalies rétinienues objectivées par l'OCT, leur valeur pronostique n'a pas encore été clairement démontrée.

On peut néanmoins proposer à ce jour une classification “moderne” de l'OMD, à partir de la classification internationale de l'AAO, en y adjoignant les signes reconnus comme étant associés à un pronostic fonctionnel péjoratif (**tableau II**). **À noter qu'il s'agit d'une classification provisoire, amenée à évoluer dans le futur, lorsque la valeur pronostique des différents signes observés en OCT sera établie.**

Traitements de l'OMD

1. Les acteurs

L'arsenal thérapeutique de l'OMD comprend, en 2015, l'équilibre des facteurs systémiques, la photocoagulation au laser, les injections intravitréennes (IVT) d'Anti-vascular endothelial growth factors (VEGF) et de corticoïdes, la vitrectomie.

● **L'équilibration des facteurs systémiques est toujours indispensable**, notamment du diabète et de l'hypertension artérielle. Un équilibre insuffi-

isant de la TA, notamment nocturne, doit être recherché afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique de l'OMD. D'autres facteurs jouent un rôle probablement plus modeste, tels que la dyslipidémie (notamment une élévation du cholestérol plasmatique), la néphropathie, l'anémie, l'apnée du sommeil, les glitazones et la grossesse.

● **La photocoagulation au laser** : le traitement par laser a été pendant de nombreuses années le seul traitement disponible pour l'OMD, et est longtemps resté son traitement de référence. Mais il ne permettait que la réduction de la baisse visuelle, rarement son amélioration [5]. Récemment, le DRCR.net a montré des résultats plus favorables du laser avec une amélioration de l'acuité visuelle dans environ 25 % des yeux traités par laser, mais l'effet bénéfique du traitement par laser est retardé et n'apparaît que plusieurs mois après le traitement [7-9]. Par ailleurs, l'association de la photocoagulation au laser au traitement par anti-VEGF n'a pas démontré d'effet supérieur par rapport au traitement par anti-VEGF seul [10, 11], tout au plus une réduction du nombre d'IVT, mais avec des résultats fonctionnels moins bons.

● **La vitrectomie** : plusieurs études ont montré l'effet bénéfique anatomique et fonctionnel de la vitrectomie en cas d'OMD associée à une traction vitréomaculaire avérée, ou à une membrane épimaculaire épaisse et rétractile [12]. En l'absence de traction, les résultats de la vitrectomie ne sont pas probants, et une méta-analyse récente a conclu à l'absence de preuve de l'intérêt d'une intervention chirurgicale pour œdème maculaire diabétique en l'absence de membrane épirétinienne ou de traction vitréomaculaire [12].

● **Les anti-VEGF** : deux anti-VEGF ont une AMM pour le traitement de l'OMD atteignant la région centrale, associé à une baisse de l'acuité visuelle, le ranibi-

zumab et l'aflibercept, et sont remboursés pour ce traitement.

>>> Le ranibizumab

L'efficacité du ranibizumab a été démontrée dans plusieurs études randomisées, notamment RESTORE, DRCR.net et RISE and RIDE [8-11, 13, 14]. Les études RESTORE et du DRCR.net ont montré une supériorité du ranibizumab par rapport au laser, avec un gain moyen de +7 à +9 lettres à 1 an, *versus* un gain de 2,3 lettres à 4 lettres pour les patients traités par laser seul. Ce résultat a été obtenu avec un nombre moyen de 7,4 injections dans RESTORE et 8 à 9 injections dans le DRCR.net pendant la première année; il s'est maintenu au cours de la 2^e et 3^e années dans les deux études avec un besoin décroissant d'injections. À 5 ans, dans l'étude du DRCR.net, plus de 50 % des patients traités par ranibizumab n'avaient plus besoin d'injections [11]. Les études RISE et RIDE ont comparé deux doses de ranibizumab en monothérapie (0,3 et 0,5 mg) en injections mensuelles au traitement par laser. Les deux groupes de patients traités par ranibizumab ont obtenu un gain moyen de 11 lettres à 24 mois, sans différence entre les deux doses, significativement supérieur au gain obtenu par le laser.

Dans toutes les études, la tolérance au ranibizumab a été bonne, notamment sans excès d'accidents cardiovasculaires. Ces études ont montré également qu'un délai à l'initiation du traitement par ranibizumab de 1 an (dans RESTORE) à 2 ans (RISE et RIDE) s'accompagnait d'une moindre amélioration de l'acuité visuelle [10, 15].

L'étude RETAIN a évalué un schéma thérapeutique “*treat and extend*”, après avoir atteint la phase de stabilisation de l'acuité visuelle : les patients ont été traités par injections intravitréennes avec des intervalles progressivement croissants [16]. Ce schéma thérapeutique a

été comparé à un schéma PRN, avec des résultats fonctionnels comparables.

Enfin, il a été montré un ralentissement de la progression de la RD chez les patients traités par ranibizumab pour leur œdème maculaire diabétique. À la suite de l'étude RESTORE, le ranibizumab a obtenu une AMM européenne en 2012, révisée en 2014. D'après cette AMM, le ranibizumab est indiqué en cas d'OMD atteignant la région centrale, associée à une baisse de l'acuité visuelle significative. Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu.

Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques. Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, le ranibizumab devra être arrêté.

>>> L'aflibercept

L'efficacité de l'aflibercept pour l'OMD a été démontrée par les études VIVID et VISTA [17]. Dans ces études, deux schémas thérapeutiques (injections intravitréennes mensuelles de 2 mg d'aflibercept, ou série de cinq injections mensuelles suivies d'une injection de 2 mg tous les 2 mois) ont été comparées au traitement par laser : les deux groupes de patients traités par aflibercept ont eu une amélioration rapide de l'acuité visuelle avec un gain moyen de 10 à 11 lettres à 1 an, significativement supérieur au gain obtenu avec le laser.

Ce résultat s'est maintenu au cours de la 2^e année. Aucune différence n'a été

observée entre les deux schémas thérapeutiques. Une moindre progression de la RD a été observée chez les patients traités par aflibercept.

L'aflibercept a obtenu, en 2015, une AMM dans le traitement de l'OMD :

- indiqué pour la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD ;
- la dose recommandée d'aflibercept est de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 50 microlitres ;
- à l'instauration du traitement, l'aflibercept est injecté une fois par mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections ;
- après les 12 premiers mois de traitement, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques.

Le DRRCR.net a comparé l'efficacité de trois anti-VEGF, le ranibizumab 0,3 mg, l'aflibercept 2 mg et le bevacizumab 1,25 mg, administrés selon un même schéma thérapeutique dans une étude dénommée protocole T [18]. Globalement, une efficacité clinique équivalente a été obtenue pour les trois traitements.

Mais des différences d'efficacité ont été observées en fonction de l'acuité visuelle : lorsque l'acuité visuelle initiale était égale ou supérieure à 20/40, l'efficacité des trois traitements était identique. En revanche, lorsque l'acuité visuelle était inférieure à 0,5, l'aflibercept était plus efficace que le ranibizumab à la dose de 0,3 mg ou que le bevacizumab (+19, +14 et +12 lettres respectivement à 1 an).

• Les corticoïdes

Deux corticoïdes ont une AMM pour le traitement de l'OMD : l'implant de dexaméthasone biodégradable et l'implant d'acétonide de fluocinolone. Mais seul l'implant de dexaméthasone est actuellement remboursé.

>>> L'implant de dexaméthasone

C'est un implant biodégradable, contenant 700 mg de dexaméthasone, à libération progressive. Sa durée d'action est de l'ordre de 4 à 6 mois.

L'étude MEAD, comprenant deux essais multicentriques, randomisés, de phase III, et de design similaire, a démontré l'efficacité d'un implant intravitréen contenant 0,7 mg de dexaméthasone par rapport à une dose moindre de dexaméthasone (DEX 0,35) à un placebo [19]. Le pourcentage de patients présentant une augmentation de l'acuité visuelle de trois lignes ou plus à 3 ans a été significativement plus important avec DEX 0,7 (22 %) que dans le groupe traité par DEX 0,35 (18,4 %) et que dans le groupe contrôle (12 % ; $p \leq 0,018$). Le taux de cataracte a été de 67,9 % et de 64,1 % pour DEX 0,7 mg et DEX 0,35 mg respectivement. Une augmentation de la PIO ≥ 10 mmHg a été observée dans 27,7 % et 24,8 % des yeux traités par DEX 0,7 mg et DEX 0,35 mg respectivement, et 1 patient dans chaque groupe ayant reçu de la dexaméthasone a eu besoin d'une chirurgie filtrante pour le glaucome.

Cet implant a obtenu une AMM pour l'OMD. Il est indiqué chez les patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas, chez les pseudophaques et chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.

>>> L'implant d'acétonide de fluocinolone

C'est un implant non biodégradable de 190 mg d'acétonide de fluocinolone, injecté dans la cavité vitréenne à l'aide d'une aiguille 25 G. Il permet la délivrance progressive de la fluocinolone sur une durée de 36 mois. Les études randomisées FAME A et B ont

démontré l'efficacité de ce traitement par rapport à un placebo pour améliorer l'acuité visuelle chez des patients atteints d'OMD réfractaire au laser [20]. Une sous-analyse a montré un bénéfice visuel plus important chez les patients rapportant une durée d'OMD supérieure à 3 ans.

Des effets secondaires ont été rapportés. Presque tous les patients phaqes ont développé une cataracte à 3 ans. L'incidence d'une augmentation de la PIO (37,1 % et 45,5 % pour les faible et haute doses respectivement), le besoin d'un traitement hypotonisant (38,4 % et 47,3 % respectivement), la nécessité d'une chirurgie filtrante (4,8 % et 8,1 % respectivement) et une trabéculoplastie (1,3 % et 2,5 % respectivement) ont été supérieurs dans les deux groupes traités par fluocinolone par rapport au groupe placebo.

Cet implant a une AMM pour le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique (OMD) chronique, lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante.

2. Quand traiter l'OMD ?

Le moment du traitement dépend de l'acuité visuelle et de la localisation de l'OM.

• En l'absence de baisse de l'acuité visuelle :

– La prévention primaire par l'équilibre des facteurs systémiques est toujours indispensable (notamment équilibre glycémique et de la pression artérielle).
– Outre l'équilibration des facteurs systémiques, le seul traitement recommandé lorsque l'acuité visuelle est normale, est le traitement par laser. Il est notamment indiqué en cas d'OMD modéré, n'atteignant pas la région centrale. Le traitement sera réalisé avec une intensité modérée et à distance prudente

du centre de la macula. Seules les lésions (notamment les microanévrismes) situées à plus de 750 à 1000 microns du centre de la macula seront traitées. L'application d'impacts de laser plus proches du centre de la macula n'est pas recommandée.

– OM sévère (avec atteinte centrale) sans baisse visuelle : si l'OMD est surtout secondaire à des diffusions à partir de microanévrismes, un traitement par laser peut être réalisé, en respectant les précautions énoncées ci-dessus. Sinon, une surveillance est recommandée (pas d'indication préventive aux IVT en l'absence de données complémentaires du fait du risque d'endophtalmie et de la possible amélioration spontanée de l'OMD).

• S'il existe une baisse de l'acuité visuelle significative :

– S'il existe un grand déséquilibre des facteurs systémiques "inaugural", sans prise en charge antérieure, on peut attendre 2 à 3 mois avant d'instaurer un traitement par injections intravitréennes, l'équilibration des facteurs systémiques pouvant permettre d'améliorer l'OMD.

– Sinon, même s'il n'y a pas d'urgence à traiter, il est recommandé de ne pas trop attendre, un trop grand retard à la mise en route du traitement par injections étant délétère.

Le choix thérapeutique se fera entre la vitrectomie et les injections intravitréennes d'anti-VEGF ou de corticoïdes.

3. Comment traiter ? [3] (fig. 6)

• Facteurs influençant le choix des traitements

Outre le contrôle des facteurs systémiques, le choix du traitement dépendra :

– de l'acuité visuelle et de la gêne fonctionnelle ressentie par le patient, en tenant compte des exigences profes-

sionnelles et notamment du besoin de conduire ;

– du type d'OMD : localisation et sources des diffusions (microanévrismes...);

– de la présence d'un élément tractionnel associé à l'OMD ;

– de la sévérité de l'ischémie rétinienne associée, notamment rubéose irienne ;

– de l'état du cristallin : cristallin clair, cataracte, pseudophaquie, implant à fixation irienne, aphaquie ;

– de la pression intraoculaire et de l'existence d'un glaucome ;

– de la possibilité du patient à venir tous les mois, de la compliance du patient ;

– de l'existence de contre-indications aux différents traitements, notamment antécédents cardiovasculaires récents, grossesse, antécédents oculaires infectieux (herpès, toxoplasmose...).

• Vitrectomie

Une **vitrectomie** peut être proposée en cas d'OMD tractionnel, c'est-à-dire s'il existe une traction vitréomaculaire évidente en OCT, ou une membrane épimaculaire épaisse. S'il existe un doute sur l'existence d'une traction, une vitrectomie pourra être proposée devant l'échec des traitements par injections intravitréennes. En l'absence de traction, un traitement par injections intravitréennes sera proposé en première intention. Seul ce traitement permettra d'obtenir un gain rapide d'acuité visuelle. Il sera éventuellement complété ultérieurement par un traitement par laser.

• Les injections intravitréennes

Trois traitements peuvent être proposés en première intention devant un OMD sévère associé à une baisse de l'acuité visuelle : les anti-VEGF (ranibizumab et aflibercept), ou l'implant de dexaméthasone.

Le traitement par injections mensuelles d'anti-VEGF sera proposé en première

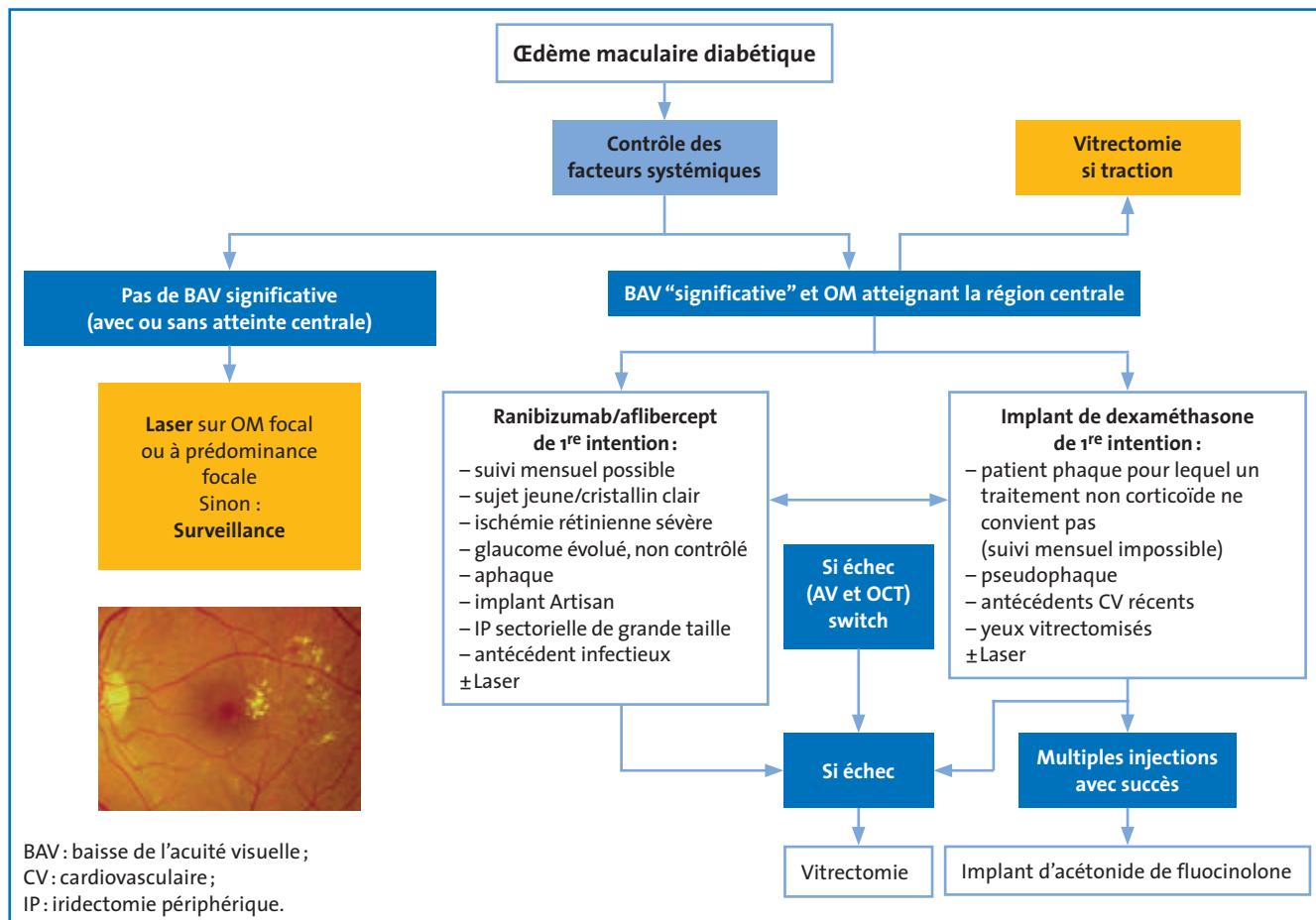


FIG. 6 : Arbre décisionnel pour le traitement de l'OMD.

intention chez les patients présentant un OMD atteignant la région centrale, associé à une baisse d'acuité visuelle, et ce d'autant plus qu'il existe une ischémie rétinienne périphérique sévère et, *a fortiori*, une rubéose irienne.

Ce traitement sera administré en l'absence de contre-indications aux anti-VEGF : antécédents cardiovasculaires récents (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral datant de moins de 3 mois théoriquement), grossesse, mais à condition qu'un suivi mensuel soit possible, indispensable au cours de la première année. Ce traitement sera proposé également en cas de contre-indications à l'implant de dexaméthasone.

Le choix entre les deux anti-VEGF disponibles sera laissé à la libre appréciation des ophtalmologistes prescripteurs, aucune donnée n'étant disponible sur la comparaison en face à face entre les deux traitements aux doses commercialisées en Europe.

• Schéma thérapeutique et de surveillance

>>> Traitement par ranibizumab

Après un traitement d'induction par trois à quatre injections mensuelles, s'il existe une amélioration de l'acuité visuelle et/ou une diminution de l'épaisseur maculaire à l'issue de cette phase, le traitement sera poursuivi

mensuellement jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale ainsi que la réduction maximale de l'épaississement rétinien maculaire soient atteints, c'est-à-dire jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de modification de l'acuité visuelle et de l'épaisseur maculaire pendant trois évaluations mensuelles successives. Après cette phase, deux stratégies sont possibles : soit suivi mensuel (*pro re nata* [PRN]) et reprise des injections en cas de diminution de l'acuité visuelle et/ou augmentation de l'épaisseur maculaire, soit stratégie "treat and extend" comprenant des injections fixes réalisées avec des intervalles croissants et une reprise des injections plus fréquentes en cas de récurrence de l'OMD.

POINTS FORTS

- ➞ Un bilan préthérapeutique complet de l'OMD et des facteurs de risque systémiques est indispensable avant toute décision thérapeutique.
- ➞ L'équilibre des facteurs systémiques est toujours indispensable.
- ➞ L'indication de choix du laser est l'OM modéré, n'atteignant pas la région centrale.
- ➞ En cas de baisse visuelle due à un OMD sévère, le traitement de première intention est un traitement par injections intravitréennes.
- ➞ En cas d'inefficacité du traitement intravitréen initial, un changement de traitement par une autre molécule pourra être réalisé, en respectant les contre-indications respectives.

Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la phase d'induction, le traitement par ranibizumab sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

>>> Traitement par aflibercept : il sera réalisé selon le schéma fixe de l'AMM. À l'instauration du traitement, l'aflibercept est injecté une fois par mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. L'AMM de l'aflibercept indique qu'il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections durant la première année. Il est recommandé néanmoins de s'assurer d'une réponse fonctionnelle et/ou anatomique au traitement après trois à quatre injections. Ultérieurement, il peut être utile en fonction du contexte clinique de réaliser un bilan fonctionnel et morphologique supplémentaire entre les injections.

Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la phase d'induction, le traitement par aflibercept sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

Après les 12 premiers mois de traitement par aflibercept, l'intervalle entre deux

injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques.

>>> Le traitement par injections intravitréennes d'implant de dexaméthasone pourra être proposé de première intention, conformément à l'AMM :

- chez le patient pseudophaque ;
- chez le patient phaqué pour lequel un traitement non corticoïde ne convient pas, particulièrement lorsqu'un suivi mensuel n'est pas possible (difficultés de déplacement, patient peu compliant, ou ne souhaitant pas venir tous les mois), ou lorsqu'il existe des contre-indications au traitement par anti-VEGF. S'il s'agit d'un sujet jeune dont le cristallin est clair, il devra être prévenu du risque de cataracte.

Ce traitement est contre-indiqué en cas de glaucome évolué ou non équilibré, d'aphaquie, en présence d'un implant à fixation irienne, ou d'une iridectomie périphérique de grande taille, en cas d'antécédents infectieux oculaires (herpès, toxoplasmose...).

Après la première injection, des visites de contrôle à 1, 2 et 4 mois sont recommandées pour contrôler l'efficacité du traitement et surveiller la tension oculaire. En cas d'hypertonie oculaire > 21 mmHg à l'initiation du traitement, un contrôle supplémentaire est recom-

mandé dans les 15 jours suivant l'injection, uniquement après la première injection. Ultérieurement, des contrôles plus espacés seront possibles. Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la première injection, ou si une hypertonie oculaire sévère non contrôlable survient, le traitement par l'implant de dexaméthasone sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

Un traitement par laser pourra être associé secondairement au traitement par injections intravitréennes, sur les zones d'OM périphériques persistantes, en respectant les précautions déjà énoncées.

En cas d'inefficacité du traitement intravitréen initial, un changement de traitement par une des autres molécules pourra être réalisé, en respectant les contre-indications respectives.

>>> Enfin, le traitement par l'implant d'acétonide de fluocinolone, lorsqu'il sera remboursé, pourra être proposé aux patients non répondeurs aux traitements par anti-VEGF. S'agissant d'un traitement de longue durée, il paraît logique de le proposer aux patients pour lesquels une efficacité des corticoïdes intravitréens de courte durée a déjà été démontrée, et n'ayant pas présenté d'hypertonie oculaire sévère lors des précédents traitements par corticoïdes.

Des visites de contrôle à 1, 2 et 4 mois sont recommandées pour contrôler l'efficacité du traitement et surveiller la tension oculaire. En cas d'hypertonie oculaire > 21 mmHg à l'initiation du traitement, un contrôle supplémentaire est recommandé au 7^e jour. Le contrôle de la pression oculaire sera poursuivi ultérieurement tous les 3 mois.

• Cas particuliers

>>> Grossesse : il est recommandé de ne pas traiter l'OMD pendant la

grossesse, celui-ci disparaissant après l'accouchement dans la majorité des cas. Les traitements par anti-VEGF doivent être évités pendant la grossesse.

>>> Rétinopathie diabétique floride et OMD : la RD floride est une forme rare mais grave de RD survenant chez le sujet jeune diabétique, remarquable par son évolutivité très rapide. La présence d'un OMD est habituelle. Cet OMD est principalement lié à l'ischémie rétinienne sévère et donc probablement au taux élevé de facteurs de croissance dans la cavité vitréenne. Si l'acuité visuelle est normale ou modérément diminuée, la PPR à elle seule peut permettre une disparition de l'OMD, même si l'injection d'anti-VEGF permet de réaliser plus lentement et donc avec moins de risque la PPR. Si l'acuité visuelle est sévèrement réduite, le traitement de choix est le traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGF. En cas de fibrose associée à la néovascularisation, on sera vigilant sur le risque de rétraction de la fibrose induite par les anti-VEGF.

>>> La chirurgie de la cataracte peut aggraver un OMD préexistant. En cas d'OMD préexistant atteignant la région centrale, un traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGF ou par implant de dexaméthasone sera entrepris avant la chirurgie et poursuivi en postopératoire. En cas d'apparition d'un OMD atteignant la région centrale après la chirurgie, le traitement de choix est l'implant de dexaméthasone en l'absence de contre-indications, du fait de la composante inflammatoire.

>>> Œil vitrectomisé : du fait de l'absence de gel vitréen, une clairance plus rapide des produits injectés dans le vitré peut être observée. Avec l'implant de dexaméthasone, les études ont montré des concentrations vitréennes de dexaméthasone équivalentes dans les yeux vitrectomisés et non vitrectomisés

[23]. Peu de données sont disponibles concernant les anti-VEGF.

Bibliographie

1. CIULLA TA, AMADOR AG, ZINMAN B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*, 2003;26:2653-2664.
2. MASSIN P, BAILLIF S, CREUZOT C *et al.* Œdème maculaire diabétique : diagnostic et bilan préthérapeutique. *J Fr Ophtalmol*, 2015; 38:e187-e189.
3. MASSIN P, BAILLIF S, CREUZOT C *et al.* Fiche d'information aux médecins : traitement de l'œdème maculaire diabétique. *J Fr Ophtalmol*, 2015;38:e191-e197.
4. WILKINSON CP, FERRIS III FL, KLEIN RE *et al.*, representing the Global Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 2003;110:1677-1682.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*, 1985;103:1796-1806.
6. BROWNING DJ, ALTAWHEEL MM, BRESSLER NM *et al.*; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol*, 2008;146:649-655.
7. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), BECK RW, EDWARDS AR, AIELLO LP *et al.* Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 2009;127:245-251.
8. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, ELMAN MJ, AIELLO LP, BECK RW *et al.* Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2010;117: 1064-1077.e35.
9. ELMAN MJ, BRESSLER NM, QIN H *et al.* Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011;118:609-614.
10. MITCHELL P, BANDELLO F, SCHMIDT-ERFURTH U *et al.* The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011;118:615-625.
11. ELMAN MJ, AYALA A, BRESSLER NM *et al.* Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*, 2015;122:375-381.
12. SIMUNOVIC MP, HUNYOR AP, HO IV. Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol*, 2014;49:188-195.
13. NGUYEN QD, BROWN DM, MARCUS DM *et al.*; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 2012;119:789-801.
14. BROWN DM, NGUYEN QD, MARCUS DM *et al.*; RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 2013;120:2013-2022.
15. SCHMIDT-ERFURTH U, LANG GE *et al.*; RESTORE Extension Study Group. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*, 2014;121:1045-1053.
16. PRÜNTE C, FAJNKUCHEN F, MAHMOOD S *et al.*; and the RETAIN Study Group. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*, 2015 Oct 9.
17. KOROBELNIK JF, DO DV, SCHMIDT-ERFURTH U *et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121:2247-2254.
18. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, WELLS JA, GLASSMAN AR, AYALA AR *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*, 2015;372:1193-1203.
19. BOYER DS, YOON YH, BELFORD R JR *et al.*; Ozurdex MEAD Study Group. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 2014;121:1904-1914.
20. CAMPOCHIARO PA, BROWN DM, PEARSON A *et al.*; FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2012;119:2125-2213.



→ P. MASSIN

L'auteur a déclaré être consultante pour les laboratoires Novartis, Bayer, Allergan et Alimera.

Rétinochoroïdite toxoplasmique : quel traitement en 2016 ?

RÉSUMÉ : Aucune étude thérapeutique fournie par la littérature n'a montré un niveau I de preuve scientifique pour les traitements standard ou corticoïdes dans la rétinochoroïdite toxoplasmique.

Toutefois, une étude a montré un niveau II de preuve scientifique pour le traitement préventif des récurrences de rétinochoroïdite toxoplasmique par l'association triméthoprime et sulfaméthoxazole.

Les effets secondaires des traitements classiques de la toxoplasmose oculaire sont retrouvés dans 25 % des cas et sont parfois très graves, ce qui complique leur utilisation et nécessite des recommandations concernant leur utilisation.

→ M.-H. ERRERA

Centre national hospitalier des Quinze-Vingts
DHU SightRestore, INSERM-DHOS
CIC 1423, INSERM et Université
Pierre-et-Marie-Curie-Paris 6, PARIS.

La toxoplasmose oculaire est provoquée par un parasite intracellulaire appelé *Toxoplasma gondii*, et représente la cause la plus fréquente d'uvéite postérieure [1] et de cécité unilatérale [2].

La forme végétative, appelée tachyzoïte, peut parasiter toutes les cellules du patient infecté qui est un hôte intermédiaire dont les cellules du système des phagocytes multinucléés. Les bradyzoïtes peuvent siéger dans les cellules rétinienne et représentent le stade ultérieur. Ces bradyzoïtes se regroupent au sein de kystes inaccessibles aux traitements actuels et aux défenses immunitaires de l'hôte.

La présentation la plus fréquente de toxoplasmose oculaire est la rétino-

choroïdite toxoplasmique (fig. 1), qui se présente classiquement par un foyer unilatéral, unique, associé à une hyalite. L'uvéite postérieure s'accompagne d'une inflammation granulomateuse de segment antérieur, volontiers hypertone. Une vascularite rétinienne est présente chez un tiers de patients. Elle est volontiers veineuse, diffuse ou segmentaire, adjacente ou non au foyer rétiniochoroïdien, mais peut également se présenter comme une artérite nodulaire (artérite de Kyrleis) (fig. 2 et 3).

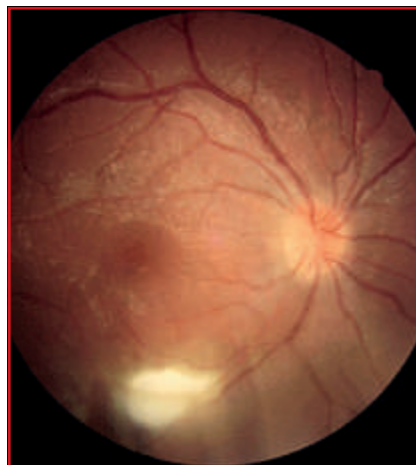


FIG. 1 : Toxoplasmose oculaire OD : foyer rétiniochoroïdien récent jaunâtre avec papillite.

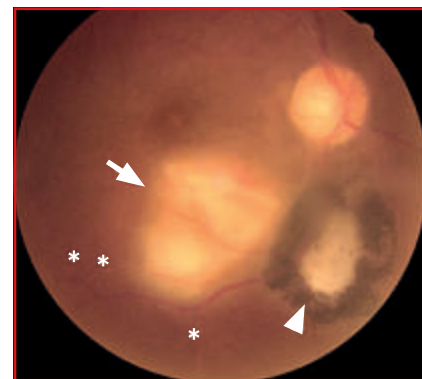


FIG. 2 : Toxoplasmose : foyer rétiniochoroïdien récent jaunâtre (flèche) proche d'un foyer ancien pigmenté (tête de flèche), une vascularite veineuse (périphlébite) et artérielle est présente (astérisques).



FIG. 3 : Foyer de toxoplasmose juxtapapillaire.

La baisse d'acuité visuelle dans la rétino-choroïdite toxoplasmique est causée par une hyalite et l'atteinte de la macula et du nerf optique, avec le risque de séquelle atrophique maculaire et/ou papillaire. Quand le foyer est proche du nerf optique, une perte du champ visuel (scotome de Jensen) peut être associée (*fig. 4 et 5*).

La survenue d'une toxoplasmose oculaire peut correspondre à une infection acquise aiguë, une réactivation d'infection acquise ancienne, ou à une réactivation d'infection congénitale. Des formes atypiques de la toxoplasmose oculaire ont été décrites comme des rétinites ponctuées internes, des neurorétinites, une inflammation oculaire sans rétinochoroïdite, des formes responsables de rétinopathie pigmentaire unilatérale des uvéites antérieures type Fuchs, des sclérites, des rétinites nécrosantes diffuses ou multifocales. Les récurrences de rétinochoroïdites toxoplasmiques ont été décrites comme survenant dans 57 à 79 % des cas lorsque la période de suivi était de 5 ans [3, 4].

Pour certaines équipes, la nécessité d'un traitement lors d'une toxoplasmose oculaire active pour limiter la multiplication du parasite se discute au cas par cas. En raison de l'absence de consensus officiel pour le traitement de la toxoplasmose oculaire active ou sur la prévention de ses récurrences, les différents traitements proposés ici sont le résultat d'une revue de la littérature. Chez les patients immunodéprimés, le mode de présentation le plus fréquent est l'encéphalite (toxoplasmose cérébrale) avec des signes neurologiques, une confusion, un méningisme et des crises comitiales allant jusqu'au décès. Une localisation oculaire souvent associée à l'atteinte cérébrale constitue la seconde localisation la plus fréquente. Il s'agit de la réactivation d'une infection ancienne ou d'une primo-infection secondaire à une transmission lors d'une transplantation.

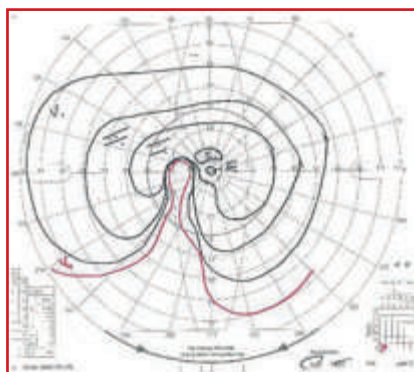


FIG. 4 : Les lésions situées au bord papillaire sont responsables de scotomes de Jensen, en "doigt de gant" vers la tache aveugle.



FIG. 5 : Images angiographiques (fluorescéine) montrant un effet masque de la lésion juxtapapillaire (temps précoce) et une hyperfluorescence tardive des bords du foyer.

Traitement classique versus schémas thérapeutiques récents

En 2013, une revue de la littérature de toutes les publications se rapportant au traitement de la toxoplasmose oculaire a montré que seulement huit études convaincantes étaient des études contrôlées. De plus, aucune de ces études n'a démontré d'effet favorable des traitements anti-toxoplasmose ou de la corticothérapie orale sur l'amélioration visuelle ou la réduction de taille des lésions. Une seule étude a montré, par une preuve de niveau II, l'efficacité du traitement à long terme de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole sur la prévention de la récurrence de la maladie dans les formes récidivantes [5].

Actuellement, le traitement classique de première intention de la toxoplasmose oculaire repose sur trithérapie associant sulfadiazine, pyriméthamine et corticothérapie systémique (cf. infra *tableau I*) [6]. Ce traitement agit à différentes étapes de la synthèse du tétrahydrofolate, et réduit la synthèse d'acide nucléique du parasite. Rothova *et al.* ont montré que ce traitement anti-toxoplasmique dit "traitement classique" permettait de réduire la taille de la lésion rétinienne chez les patients traités en comparaison aux autres traitements testés (association de clindamycine, sulfadiazine et corticoïdes systémiques ou l'association triméthoprime, sulfaméthoxazole et corticoïdes) et par rapport aux sujets contrôles non traités (preuve de niveau III) [7]. La durée d'activité de la rétinite au pôle postérieur n'était réduite par aucune de ces trois stratégies (en comparaison avec la durée de la rétinite périphérique chez les patients contrôles non traités). Le taux de récurrence n'était pas influencé par les traitements. Cette étude a permis d'établir une utilité du traitement "classique" associant sulfadiazine, pyriméthamine et une corticothérapie systémique pour

le traitement de lésions péri- ou fovéolaires en raison du risque visuel lié à la taille de la lésion [8].

Devant les effets secondaires de la pyriméthamine (gastro-intestinaux, dermatologiques et hématologiques avec neutropénie et thrombopénie) et de la sulfadiazine (réaction d'hypersensibilité grave à type de syndrome de Lyell), d'autres traitements anti-toxoplasmiques ont été étudiés : le Bactrim ou triméthoprime associé au sulfaméthoxazole (160-800 mg deux fois par jour par voie orale) et à une corticothérapie systémique. Une étude prospective chez 59 patients a montré que la taille de la lésion était réduite de façon comparable au traitement classique (59 % *versus* 61 %, respectivement) [7].

Ce même traitement par triméthoprime associé au sulfaméthoxazole a été étudié par Soheilian *et al.*, et comparé à la pyriméthamine associée à la sulfadiazine lors d'un essai clinique, randomisé, prospectif faisant référence (preuve de niveau II). L'étude n'a pas montré de différence entre les deux groupes en termes de modification de taille de la lésion, de gain visuel et de fréquence de récurrence. Il faut noter toutefois que la dose du traitement classique auquel il était comparé était diminuée par rapport à la dose usuellement utilisée (50 mg/jour de pyriméthamine est la dose habituelle pour le traitement de la toxoplasmose oculaire *vs* 25 mg/jour dans la présente étude. De même, la sulfadiazine était administrée à la dose de 4 g/jour *vs* 2 g/jour dans cette étude) [9].

Bosch-Driessen *et al.* ont réalisé une étude randomisée, prospective, comparant pyriméthamine associée à sulfadiazine (22 patients) contre pyriméthamine associée à l'azithromycine (24 patients). Aucune différence en termes de bénéfice visuel, de réduction du score de la hyalite, de taille de la lésion ou du nombre de récurrences n'a été montrée, mais les effets secondaires

étaient plus fréquents dans le groupe associant pyriméthamine et sulfadiazine. Le niveau de preuve de cette étude est bas [10].

Indications du traitement systémique

D'après les données de la littérature, un traitement anti-toxoplasmique [10-13] est instauré lorsque l'inflammation intraoculaire associée présente les caractéristiques suivantes [14] :

- lésions localisées à l'intérieur des arcades vasculaires (représentant une menace à la vision centrale) (zone 1) ;
- lésions proches de la papille (en raison d'une menace pour le champ visuel) ;
- larges lésions > 2 diamètres papillaires ;
- rétinobulbaires chez les patients immunodéprimés (risque de rétinobulbaires progressives fulminantes) ;
- lésions responsables d'une hyalite dense ($\geq 1+$) afin de débiter un traitement corticoïde systémique ou toute inflammation intraoculaire nécessitant de débiter un traitement corticoïde systémique ;
- présence d'une occlusion veineuse rétinienne ;
- présence d'un décollement de la rétine ;
- toute lésion active (pouvant être responsable d'une hyalite intense, traction

POINTS FORTS

- ➞ Pour l'instant, les trois traitements associant pyriméthamine et sulfadiazine, pyriméthamine et azithromycine et l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole sont les plus utilisés en pratique.
- ➞ Les indications de traitement de toxoplasmose oculaire sont les lésions menaçant le nerf optique, la macula ou responsables d'une hyalite majeure avec handicap visuel.
- ➞ Un traitement au long cours par triméthoprime-sulfaméthoxazole réduit le risque de récurrences (preuve de niveau 1).

vitréomaculaire, ou d'un décollement de la rétine) peut nécessiter un traitement anti-toxoplasmique [15, 16] ;

- toxoplasmose avec récurrences.

Un traitement corticoïde topique et des collyres mydriatiques sont utilisés, en fonction du degré d'inflammation du segment antérieur, et un collyre hypotonisant si besoin.

Les autres éléments de surveillance sont la prise de la tension artérielle, la glycémie au doigt (ou tout au moins exclure un diabète par l'interrogatoire) et l'absence de contre-indications avant de débiter la corticothérapie orale et les médicaments ayant une biodistribution rénale ou hépatique (pyriméthamine et clindamycine).

Une numération formule sanguine doit être prescrite de manière hebdomadaire pendant la durée du traitement, en raison du risque de neutropénie et de thrombopénie avec la pyriméthamine.

Traitements utilisés

1. Traitement adultes (tableau I) [6, 14]

La durée du traitement de la toxoplasmose est de 4 à 6 semaines en fonction de l'évolution clinique. Le traitement antiparasitaire doit dépasser en durée le traitement corticoïde.

Traitement	1 ^{re} intention : pyriméthamine			Acide folinique*		Sulfadiazine		2 ^e intention : triméthoprime- sulfaméthoxazole (160-800 mg) (Bactrim)				
Doses	50 mg par jour (100 mg le premier jour)			15 mg par jour		1 g 4 fois/j		1 cp 2 fois/j				
Traitement	Utilisé par certaines équipes en 1 ^{re} intention : azithromycine			Pyriméthamine			Acide folinique*					
Doses	250 mg 1 à 2 fois par jour			50 mg par jour (100 mg le premier jour)			15 mg par jour					
Autres alternatives de traitement	Pyriméthamine		Atovaquone		Acide folinique*		Pyriméthamine		Clindamycine (Dalacine)		Acide folinique*	
Doses	50 mg par jour (100 mg le premier jour)		750 mg toutes les 6 h		15 mg/j		50 mg/j (100 mg le premier jour)		300-600 mg 4 fois/j		15 mg/j	

* Acide folinique pour la protection contre le risque de leucopénie et thrombopénie. L'acide folinique est la forme réduite d'acide folique qui ne peut pas être métabolisée par *T. gondii*.

** La prednisone (1 mg/kg) est débutée par voie orale 48 h plus tard ou des flashs de Solumedrol intraveineux (pendant 3 jours) sont prescrits par certaines équipes dans les formes de toxoplasmose oculaire avec hyalite dense, atteinte maculaire et/ou papillite avec atteinte du champ visuel.

TABLEAU I.

	1 ^{re} intention enfants > 5 ans : pyriméthamine*	Sulfadiazine	2 ^e intention : cotrimoxazole (Bactrim)	3 ^e intention : clindamycine + sulfadiazine
Traitement	2 mg/kg la première dose et ensuite 1 mg/kg/j divisé en 2 doses pendant 4-5 semaines (maximum : 25 mg/j) (formes acquises)	50 mg/kg/j (dose maximum 6 g/j) pendant 4-5 semaines (formes acquises)	6-12 mg/kg/j, intervalle de dose toutes les 12 heures, soit : • 960 mg 2 x/j enfants >12 ans • 480 mg 2 x/j (6-12 ans) • 240 mg 2 x/j (6 mois-5 ans) • 120 mg 2 x/j (6 semaines-5 mois)	8-25 mg/kg/j en 3-4 doses, soit 300 mg 4 x/j (enfants > 12 ans) 6 mg/kg 4 x/j (enfants 1 mois à 12 ans)

* Ajouter de l'acide folinique : 7,5 mg/j.
 Prednisone débutée 48 h plus tard à la dose de 1 mg/kg/j.

TABLEAU II.

2. Traitement des enfants [17]

Le traitement des enfants est résumé dans le **tableau II**.

3. Traitement prophylactique

Un traitement préventif par triméthoprime (160 mg)/sulfaméthoxazole

(800 mg), à la dose d'un comprimé tous les 3 jours, s'est révélé efficace par rapport au placebo. Silveira *et al.* ont montré l'efficacité de ce traitement chez des patients ayant eu deux récides ou plus dans les 5 années précédentes. Il est préconisé en cas de récides fréquentes (à partir de deux poussées par an) [18].

4. Autres alternatives : traitement adultes

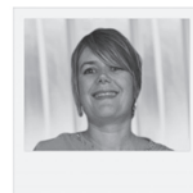
Les traitements proposés comme autre alternative sont :

- 1) clindamycine + sulfadiazine [19];
- 2) atovaquone (750 mg 2 à 3 fois par jour) avec corticothérapie orale [20];
- 3) clindamycine (1 mg) et dexaméthasone

sone (400 µg) en intravitréen (toutes les 2 semaines si nécessaire) [21].

Bibliographie

1. BODAGHI B *et al.* Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine*, 2001;80:263-270.
2. ROTHOVA A *et al.* Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*, 1996;80:332-336.
3. BOSCH-DRIESSEN LE *et al.* Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology*, 2002;109:869-878.
4. BOSCH-DRIESSEN EH *et al.* Recurrent ocular disease in post-natally acquired toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*, 1999;128:421-425.
5. KIM SJ *et al.* Interventions for toxoplasma retinochoroiditis: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 2013;120:371-378.
6. STANFORD MR *et al.* Treating ocular toxoplasmosis: current evidence. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2009;104:312-315.
7. ROTHOVA A *et al.* Therapy for ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*, 1993;115:517-523.
8. DELAIR E *et al.* Toxoplasmose oculaire uvéites. Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie. 2010. Éd. Masson.
9. SOHEILIAN M *et al.* Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*, 2005;11:1876-1882.
10. BOSCH-DRIESSEN LH *et al.* A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs. pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*, 2002;134:34-40.
11. BONFIOLI AA *et al.* Toxoplasmosis. *Seminars in Ophthalmology*, 2005;20:129-141.
12. HOLLAND GN *et al.* An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*, 2002;134:102-114.
13. DE-LA-TORRE A *et al.* Therapy for Ocular Toxoplasmosis. *Ocular Immunol Inflamm*, 2011;19:314-320.
14. HOLLAND GN. Prospective, randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole vs. Pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis: discussion. *Ophthalmology*, 2005;112:1882-1884.
15. BODAGHI B *et al.* Toxoplasmosis: new challenges for an old disease. *Eye*, 2012;26:241-244.
16. STANFORD MR, GILBERT RE. Treating ocular toxoplasmosis: current evidence. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2009;104:312-315.
17. WAKEFIELD D *et al.* Controversies in ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2011;19:2-9.
18. SILVEIRA C *et al.* The effect of long-term intermittent trimethoprim/ sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*, 2002;134:41-46.
19. TABBARA KF, *et al.* Treatment of ocular toxoplasmosis with clindamycin and sulfadiazine. *Ophthalmology*, 1980;87:129-134.
20. WINTERHALTER S *et al.* Does atovaquone prolong the disease-free interval of toxoplasmic retinochoroiditis? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010;248:1187-1192.
21. SOHEILIAN M *et al.* Randomized trial of intravitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine, and prednisolone in treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*, 2011;118:134-141.



→ M.-H. ERRERA

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

CRSR chronique : laser, anti-aldostérone ou photothérapie dynamique ?

RÉSUMÉ : La CRSC est une maladie qui présente des fluctuations spontanées, et la prise en charge peut débuter par une surveillance de l'évolution spontanée des signes exsudatifs et l'éviction des facteurs de risque, en particulier l'arrêt des corticoïdes.

La photocoagulation au laser thermique des points de fuite focaux actifs sur l'angiographie à la fluorescéine peut être proposée après 6 semaines à 3 ou 4 mois d'exsudation rétinienne centrale, selon les cas. Les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde sont bien tolérés, et peuvent être utilisés en première intention dans la CRSC chronique, en particulier quand les cibles de traitement par PDT sont centrales, en cas de fibrine sous-rétinienne et en cas d'atrophie du pôle postérieur déjà étendue. En cas de cible de PDT extrafovéolaire sur l'angiographie au vert d'indocyanine, on pourra proposer une PDT demi-fluence ou demi-dose hors AMM en première intention.

La surveillance après une séance de PDT sera prolongée, car des complications rares et potentiellement graves à type d'atrophie de l'EPR et de néovaisseaux choroïdiens peuvent apparaître de façon retardée.

→ S. MREJEN

Service du Professeur Sahel,
CHNO des Quinze-Vingts, PARIS.

La chorioretinite séreuse centrale (CRSC) est une maladie rétinienne non rare et une des principales causes de baisse d'acuité visuelle chez les sujets en âge de travailler [1]. Cependant, compte tenu de la grande variabilité clinique de la maladie et de l'absence de traitement validé par de larges essais cliniques contrôlés randomisés, aucun traitement n'a encore d'AMM dans cette indication. La CRSC est caractérisée par la possibilité de guérison ou de fluctuations spontanées des signes exsudatifs rétiens, aussi bien dans sa forme aiguë

que chronique. Dès lors, la décision d'entreprendre un traitement n'est pas systématique, et la question de savoir quand entreprendre un traitement actif ne fait pas l'objet d'un consensus et intégrera plusieurs facteurs.

La photocoagulation du point de fuite au laser thermique et la photothérapie dynamique à la vertéporfine (PDT) demi-fluence ou demi-dose sont les traitements les plus classiques de la CRSC. Depuis 2012, les antiminéralocorticoïdes constituent une nouvelle option thérapeutique, qui semble efficace et moins invasive.

Traitements physiques

La décision de traitement peut faire l'objet de controverse et, selon les auteurs,

on peut proposer un traitement à partir de 6 semaines à 3 ou 4 mois de durée des signes exsudatifs centraux. Cette durée peut être modulée en fonction de l'âge du patient, du handicap visuel et de l'accessibilité d'un point de fuite focal extrafovéolaire à un traitement par laser thermique. Si les signes exsudatifs centraux ont tendance à diminuer spontanément, même après 3 mois, on sera encouragé à surseoir à un traitement actif plus longtemps. L'exclusion des facteurs de risque est souhaitable avec arrêt si possible de la prise de corticoïdes, traitement d'une hypertension artérielle et éviction du stress.

1. Photocoagulation au laser thermique

Dans la CRSC chronique, le laser thermique peut constituer une option thérapeutique s'il existe un ou plusieurs

points de fuite focaux actifs sur l'angiographie à la fluorescéine situés à plus de 750 microns du centre de la fovéa. La photocoagulation au laser vert (514 nm) ou jaune (580 nm) agit en obturant la fuite au niveau de l'EPR, mais n'agit pas sur la congestion ou l'hyperperméabilité choroïdienne [2]. On réalise habituellement trois à cinq impacts confluent de faible intensité, permettant d'obtenir une discrète coloration blanc chamois. Le point de fuite apparaît grisâtre au sein des impacts blanchis.

Selon plusieurs études, le traitement par photocoagulation au laser thermique semble accélérer la résorption du liquide sous-rétinien (LSR), mais n'a pas d'effet sur le taux de récurrences ni sur l'acuité visuelle finale au long terme [1, 3-5]. Les effets secondaires rapportés après photocoagulation au laser sont l'apparition d'un scotome paracentral et/ou de néovaisseaux choroïdiens secondaires, surtout si le laser est réalisé dans la zone juxtafovéolaire.

2. Photothérapie dynamique à la vertéporfine

La première étude ayant proposé d'utiliser la photothérapie dynamique à la vertéporfine (PDT) pour traiter la CRSC chronique a été réalisée par Yannuzzi *et al.* en 2003 [6]. Comme les molécules de vertéporfine et d'ICG ont des propriétés biochimiques similaires et se bio-conjuguent aux mêmes protéines, les auteurs ont proposé de réaliser les spots de PDT au niveau des zones d'hyperperméabilité choroïdiennes hyperfluorescentes visualisées sur l'angiographie au vert d'indocyanine [6]. La PDT agit sur la vascularisation choroïdienne, et induit une occlusion vasculaire de la choriocapillaire à court terme et un remodelage vasculaire avec diminution de l'hyperperméabilité vasculaire choroïdienne au long terme. L'efficacité de la PDT est corrélée à l'intensité de l'hyperfluorescence sur l'angiographie au vert d'indocyanine [7].

Les PDT demi-fluence (**fig. 1**) et demi-dose ont été proposées dans un deuxième temps pour diminuer les risques d'hypoperfusion choroïdienne, et semblent avoir une efficacité et sécurité similaires à la PDT standard. Les PDT demi-fluence et demi-dose ont démontré une efficacité anatomique et fonctionnelle dans la CRSC chronique dans de nombreuses études [1]. L'efficacité anatomique est bien démontrée sur les signes exsudatifs sous-rétiniens [1]. Leur efficacité sur les décollements de l'EPR séreux a été moins étudiée, mais quelques études sur de faibles effectifs ont montré une efficacité anatomique et fonctionnelle à court terme [8]. Par ailleurs, la PDT demi-fluence ou demi-dose présente une efficacité plus controversée sur les signes exsudatifs intrarétiniens. De même, la résolution des kystes intrarétiniens ne semble pas toujours corrélée à une amélioration

fonctionnelle, car la dégénérescence maculaire cystoïde est souvent associée à un certain degré d'atrophie de la rétine externe et de l'EPR. Deux études au long terme, avec un suivi supérieur à 4 ans, ont démontré le maintien des bénéfices anatomiques et fonctionnels de la PDT standard [9] et demi-dose [10] dans la CRSC chronique.

Plusieurs études comparatives d'imagerie ont montré que la photothérapie dynamique à la vertéporfine (PDT) demi-fluence agissait sur la congestion choroïdienne en diminuant significativement l'épaisseur choroïdienne en OCT-SD ainsi que l'hyperperméabilité choroïdienne sur l'angiographie au vert d'indocyanine à 1 mois puis à 1 an [2, 11]. Par ailleurs, Razavi *et al.* ont démontré que les zones d'épaississement choroïdien, mises en évidence par l'OCT *swept source*, étaient corrélées aux

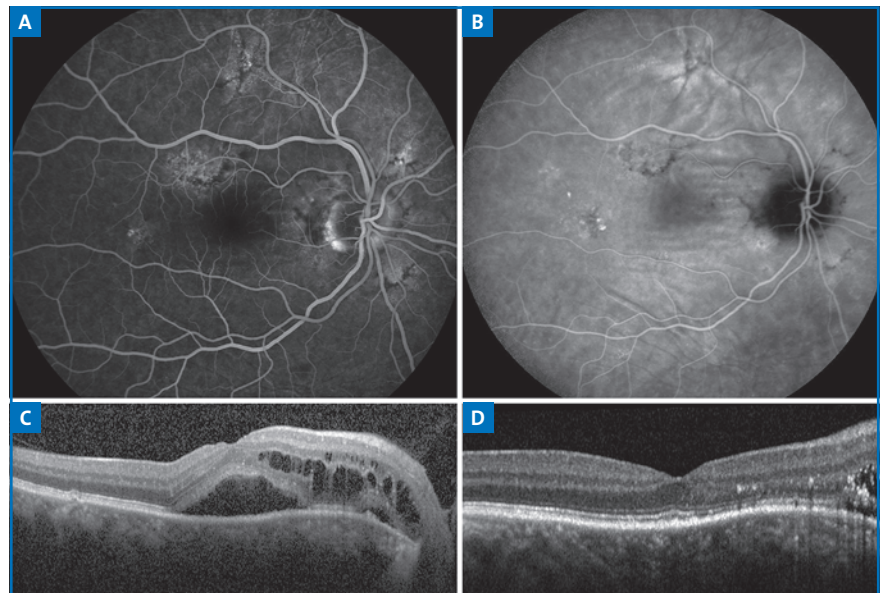


FIG. 1 : Homme de 54 ans, avec CRSC chronique bilatérale, a présenté une baisse de vision à 4/10 à l'œil droit depuis 4 mois. Le cliché à 2 minutes de l'angiographie à la fluorescéine (A) ne montre pas d'œdème maculaire cystoïde central ni de diffusion anormale à partir des vaisseaux rétinien, mais des plages d'hyperfluorescence diffuses mal limitées, correspondant aux zones de décompensation de l'EP. Le cliché de l'angiographie au vert d'indocyanine aux temps intermédiaires (B) montre des plages hyperfluorescentes correspondant aux zones d'hyperperméabilité choroïdienne. La coupe horizontale foveolaire d'OCT SD (C) montre un décollement séreux rétinien central associé à une dégénérescence maculaire cystoïde. Trois mois après une séance de PDT demi-fluence guidée par l'angiographie au vert d'indocyanine, la coupe horizontale foveolaire d'OCT-SD (D) montre la résolution des signes exsudatifs intra et sous-rétiniens centraux, même s'ils persistent en péripapillaire. Cette amélioration anatomique était corrélée à une amélioration visuelle à 8/10.

zones d'hyperperméabilité choroïdiennes visualisées sur l'angiographie au vert d'indocyanine [12].

Kim *et al.* ont réalisé une étude rétrospective observationnelle pour corrélérer la réduction de l'épaisseur choroïdienne à l'efficacité de la PDT demi-dose ou demi-fluence, à propos de 57 yeux de 52 patients après un suivi moyen de 34 mois. Ils ont trouvé que l'efficacité anatomique et le taux de récurrence étaient corrélés à la réduction de l'épaisseur choroïdienne, obtenue à 1 mois et au cours du suivi. Cependant, d'autres études prospectives comparatives au long terme seront nécessaires pour confirmer l'efficacité de la PDT afin de réduire le taux de récurrences dans la CRSC chronique.

La PDT apparaît donc comme un traitement efficace et relativement bien toléré au long cours dans la CRSC chronique. Il existe cependant quelques complications rares, et possiblement graves, de la PDT demi-fluence ou demi-dose dans la CRSC, comme l'apparition d'une hypoperfusion choroïdienne, le développement d'une atrophie de l'EPR (0 à 2 % des cas) et la survenue de néovaisseaux choroïdiens secondaires (0 à 4 % des cas) [10]. Ces complications peuvent survenir de façon retardée, d'où l'importance d'une surveillance prolongée [10]. Yannuzzi a aussi rapporté la possibilité d'une réponse exagérée à la PDT et développement d'une atrophie de l'EPR, et de la rétine en cas d'exsudat fibrineux dans l'espace sous-rétinien [13].

Un nouveau traitement médical : les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde

Le Pr Behar-Cohen et son équipe ont décrit un nouveau mécanisme biologique impliqué dans la CRSC. L'activation inappropriée du récepteur minéralocorticoïde apparaît responsable d'une dilatation et d'une augmen-

tation de la perméabilité des vaisseaux choroïdiens chez le rat [14]. Deux antagonistes du récepteur minéralocorticoïde ont été évalués chez l'homme : l'éplérénone (Inspra®) et la spironolactone (Aldactone®). L'Aldactone® a une affinité supérieure pour le récepteur minéralocorticoïde, mais est moins spécifique, avec de possibles effets antian-drogéniques à type de gynécomastie et de dysfonction érectile dont les patients seront informés. Ce traitement médical est moins invasif que les traitements physiques destructifs et possède une action bilatérale et diffuse, alors que le laser et la PDT ont un effet focal. Ces traitements sont utilisés hors AMM dans cette indication, et nécessitent une surveillance rapprochée de la kaliémie et créatininémie.

Une première étude pilote non randomisée, sur 13 patients avec un DSR persistant plus de 4 mois, a montré une efficacité anatomique et fonctionnelle de l'éplérénone (Inspra®) à la dose de 50 mg/jour [15] (*fig. 2*). Une résolution du DSR a été obtenue dans 67 % des cas après 3 mois de traitement, et le traitement était bien toléré. D'autres études évaluant l'éplérénone, ou la spironolactone dans la CRSC chronique, ont retrouvé une résolution du liquide sous-rétinien dans de 20 à 50 % des cas [16-19]. Ces études rétrospectives ont

évalué de faibles effectifs de patients avec un suivi court et des schémas de traitement variables [16-19]. Bousquet *et al.* ont trouvé, dans une étude randomisée contrôlée *versus* placebo, un effet significatif de la spironolactone à 50 mg/j sur la diminution du liquide sous-rétinien et de l'épaisseur choroïdienne centrale sur 16 patients [20]. Dans cette étude, les résultats à 3 mois ne montrent pas d'amélioration significative de l'acuité visuelle, et le traitement était bien toléré [20].

Des études à plus long terme sur de plus larges effectifs seront nécessaires pour déterminer l'efficacité et la tolérance des anti-minéralocorticoïdes dans la CRSC chronique, et le schéma de traitement optimal (molécule, durée et dosage). En attendant, ces traitements ont un bon profil de tolérance, et pourront donc être utilisés en première intention dans la CRSC chronique – en particulier dans les cas où les possibles cibles de traitement par PDT sont centrales – en cas de fibrine sous-rétinienne et en cas d'atrophie du pôle postérieur déjà étendue.

Conclusion

Il n'y a pas de consensus thérapeutique dans la CRSC chronique, et aucun trai-

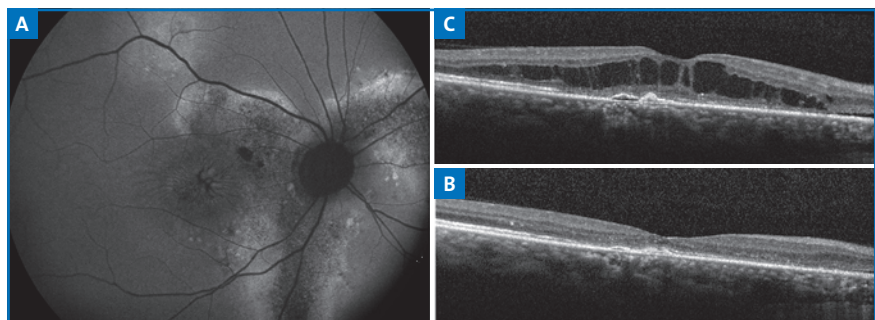


FIG. 2 : Homme de 50 ans, avec CRSC chronique bilatérale, a présenté une baisse de vision à 3/10 à l'œil droit depuis 4 mois. Le cliché en autofluorescence (A) montre de multiples coulées gravitationnelles hypoautofluorescentes avec un liseré hyperautofluorescent. La coupe horizontale fovéolaire d'OCT SD (B) montre une dégénérescence maculaire cystoïde centrale associée à un décollement séreux rétinien inter-papillomaculaire. Six semaines après le début d'un traitement par éplérénone à 50 mg/j, la coupe horizontale fovéolaire d'OCT-SD (C) montre une résolution complète de la dégénérescence maculaire cystoïde centrale. L'acuité visuelle n'a pas changé. (Clichés dus à l'amabilité du Dr Alexandra Pierru).

POINTS FORTS

- ➡ La CRSC est caractérisée par des fluctuations spontanées des signes exsudatifs, et une simple surveillance est recommandée en première intention avec éviction des facteurs de risque, en particulier l'arrêt des corticoïdes.
- ➡ La photocoagulation au laser sur les points de fuite focaux extrafovéolaires actifs, visualisés sur l'angiographie à la fluoresceïne, est indiquée en cas de persistance du décollement séreux rétinien central plus de 6 semaines à 3 ou 4 mois, selon les patients.
- ➡ La photothérapie dynamique demi-fluence ou demi-dose peut être réalisée hors AMM dans la CRSC chronique. La PDT est guidée par l'angiographie au vert d'indocyanine. Une surveillance prolongée est recommandée, car des complications rares mais graves peuvent survenir de façon retardée.
- ➡ Les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde peuvent être utilisés en première ligne, car ils ont un très bon profil de tolérance, mais une confirmation de leur efficacité par des études randomisées contrôlées au long terme est attendue.

tement n'a encore reçu d'AMM. Les différentes options thérapeutiques devront donc être discutées avec chaque patient. Les traitements physiques de la CRSC chronique sont la photocoagulation au laser thermique et la PDT demi-fluence ou demi-dose. La photocoagulation au laser thermique agit en obturant le defect au niveau de l'EPR, et n'agit pas au niveau de la congestion choroïdienne, alors que la PDT réduit de manière focale l'hyperperméabilité vasculaire choroïdienne. La photocoagulation au laser ne diminue donc pas le taux de récurrences, et ne semble pas avoir d'effet sur l'acuité visuelle au long terme.

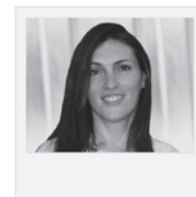
Par comparaison, la diminution de l'épaisseur choroïdienne post-PDT semble être corrélée à la réduction du taux de récurrences exsudatives. L'efficacité anatomique et fonctionnelle de la PDT demi-fluence ou demi-dose a été démontrée dans de nombreuses études dont certaines au long terme. Les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde sont un traitement médical plus récent, moins invasif, ayant déjà démontré des bénéfices anatomiques

à court et moyen termes sur de faibles effectifs de patients. Ces bénéfices devront être confirmés dans des études comparatives *versus* placebo au long terme, sur de plus larges effectifs.

Bibliographie

1. DARUICH A *et al.* Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new pathophysiology hypothesis. *Prog Retin Eye Res*, 2015;48:82-118.
2. MARUKO I *et al.* Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*, 2010;117:1792-1799.
3. BRANCATO R *et al.* Eight-year follow-up of central serous chorioretinopathy with and without laser treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1987;225:166-168.
4. FICKER L *et al.* Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 1988;72:829-834.
5. GILBERT CM *et al.* Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*, 1984;68:815-820.
6. YANNUZZI LA *et al.* Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina*, 2003;23:288-298.
7. INOUE R *et al.* Association between the efficacy of photodynamic therapy and indocyanine green angiography findings for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2010;149:441-446 e441-442.

8. GOTO S *et al.* Reduced-fluence photodynamic therapy for subfoveal serous pigment epithelial detachment with choroidal vascular hyperpermeability. *Am J Ophthalmol*, 2012;154:865-871 e861.
9. SILVA RM *et al.* Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: a 4-year follow-up study. *Retina*, 2013;33:309-315.
10. TSENG CC *et al.* Long-term efficacy of half-dose photodynamic therapy on chronic central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*, 2015;99:1070-1077.
11. MARUKO I *et al.* One-year choroidal thickness results after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Retina*, 2011;31:1921-1927.
12. RAZAVI S *et al.* Assessment of choroidal topographic changes by swept source optical coherence tomography after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2014;157:852-860.
13. YANNUZZI LA. Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. *Am J Ophthalmol*, 2010;149:361-363.
14. ZHAO M *et al.* Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest*, 2012;122:2672-2679.
15. BOUSQUET E *et al.* Mineralocorticoid receptor antagonism in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina*, 2013;33:2096-2102.
16. BREUKINK MB *et al.* The use of eplerenone in therapy-resistant chronic central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*, 2014;92:e488-e490.
17. CHIN EK *et al.* Oral mineralocorticoid antagonists for recalcitrant central serous chorioretinopathy. *Clin Ophthalmol*, 2015;9:1449-1456.
18. HEROLD TR *et al.* Spironolactone in the treatment of central serous chorioretinopathy – a case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014; 252:1985-1991.
19. SINGH RP *et al.* Oral eplerenone for the management of chronic central serous chorioretinopathy. *Int J Ophthalmol*, 2015; 8:310-314.
20. BOUSQUET E *et al.* Spironolactone for nonresolving central serous chorioretinopathy: A Randomized Controlled Crossover Study. *Retina*, 2015;35:2505-2515.



→ S. MREJEN

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

Comment optimiser le traitement d'entretien des patients traités par aflibercept pour une DMLA néovasculaire

RÉSUMÉ : Les anti-VEGF sont devenus le traitement de référence de la DMLA néovasculaire. L'initiation du traitement consiste en trois injections intravitréennes (IVT) mensuelles, suivi d'une phase d'entretien.

L'objectif du traitement d'entretien est d'éviter la repopulation des NVC et ainsi de maintenir le gain ou la stabilisation de l'acuité visuelle initiale. La prise en charge des patients à moyen et long terme dans cette phase d'entretien est encore en cours d'évaluation.

Dans l'étude VIEW, la majorité des patients ont présenté une bonne réponse au schéma d'IVT bimestrielles fixes. Cependant, selon une analyse *post hoc*, 20 % des patients avaient présenté une réponse incomplète à la phase d'induction, c'est-à-dire qu'il persistait du fluide intrarétinien 1 mois après la 3^e IVT d'aflibercept. Ces patients avaient ensuite bien répondu au régime d'IVT mensuelle fixe d'aflibercept.

Ces données confirment l'hétérogénéité de réponse aux anti-VEGF et la nécessité d'une surveillance et de schémas d'entretien adaptés en conséquence.

→ V. KRIVOSIC

Centre ophtalmologique de l'Odéon,
Hôpital Lariboisière, Université Paris 7, PARIS.

Les anti-VEGF ont nettement amélioré la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative en permettant de stabiliser voire d'améliorer leur acuité visuelle. L'aflibercept est un anti-VEGF remboursé en France dans le traitement de la DMLA néovasculaire depuis 2 ans. Le schéma d'injection autorisé par l'Agence européenne de médecine (EMA) et la Haute Autorité de santé (HAS) a été établi à partir des études

cliniques VIEW 1 et VIEW 2, qui ont démontré son efficacité en termes de gain puis de maintien d'acuité visuelle [1, 2]. Il consiste à injecter l'aflibercept tous les 2 mois après la phase d'induction de trois injections mensuelles la première année, puis à utiliser un protocole de type *treat and extend*.

Les résultats des études VIEW ont montré que, même si la grande majorité des patients traités présentaient une stabilisation de leurs néovaisseaux choroïdiens, une petite proportion de patients traités par ranibizumab et aflibercept présentaient une persistance de signes exsudatifs après la phase d'induction [3]. Cette observation a amené à s'interroger sur la nécessité d'adapter le schéma d'entretien de la première

année en fonction de la réponse initiale des patients.

Les études pivotales VIEW 1 et 2

Les études pivotales VIEW 1 et VIEW 2 ont permis de d'évaluer l'efficacité de l'aflibercept dans le traitement de la DMLA exsudative. Réalisées sur de larges cohortes de patients, elles montrent que les injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF entraînent à 1 an un maintien de la vision (perte d'acuité visuelle inférieure à 15 lettres) chez 95,2 % des patients traités par aflibercept tous les 2 mois (2Q8) et chez 94,4 % des patients traités par ranibizumab tous les mois, avec un gain d'acuité

visuelle de +8,4 lettres chez les patients traités par aflibercept 2Q8 et +8,7 lettres chez les patients traités par ranibizumab. À 2 ans, le gain d'acuité visuelle est de +7,6 lettres avec l'aflibercept 2Q8 et +7,9 lettres avec ranibizumab.

En outre, ces études mettent en évidence la possibilité d'étendre le schéma d'administration de l'aflibercept à une IVT tous les 2 mois après la phase d'induction, tout en maintenant le gain d'acuité visuelle initiale. Ces études rapportent également l'efficacité anatomique de l'aflibercept avec une diminution de l'épaisseur rétinienne centrale et de la surface de néovaisseaux choroidiens. Par ailleurs, à la fin de l'étude, une proportion importante de patients (68 %) ne présentaient plus de fluide intrarétinien ni d'œdème maculaire [1, 2].

Les enseignements des études VIEW 1 et 2

Durant la deuxième année des études VIEW, l'administration des traitements a été réalisée selon un schéma *pro re nata* (PRN) capé à 3 mois. Les résultats montrent une discrète augmentation de l'épaisseur rétinienne moyenne (6 mm avec l'aflibercept [2Q8] et 10 mm avec le ranibizumab) ainsi qu'une augmentation du nombre de patients présentant du fluide intrarétinien entre les semaines 52 et 96 (32,3 % vs 49,9 % pour l'aflibercept 2Q8 et 38 % vs 54,5 % pour le ranibizumab). Ainsi, le passage du schéma fixe d'administration des anti-VEGF au schéma PRN, malgré un suivi mensuel strict et capé à 3 mois, ne semble pas être adapté à tous les patients. Il a en outre été confirmé par plusieurs études de "vraie vie" que ce schéma d'administration était difficile à mettre en place en pratique clinique [5, 6].

D'autre part, une analyse *post hoc* des études VIEW, réalisée par Kitchens,

a montré que 20 % des patients traités par l'aflibercept et 30 % des patients traités par le ranibizumab présentaient une persistance de fluide intrarétinien à la fin de la phase d'induction. La **figure 1** montre l'intérêt d'ajuster la fréquence des IVT d'aflibercept chez ces patients. En effet, à 1 an, le gain d'acuité visuelle a été significativement plus important chez les patients ayant bénéficié d'un schéma fixe d'injection mensuelle par rapport à ceux traités tous les 2 mois. [3].

Dans une autre étude *post hoc*, réalisée sur le pool des différents groupes traités dans l'étude VIEW 2 (aflibercept Q4,

2Q4, 2Q8, et ranibizumab Q4), la présence d'un OMC – au début ou au cours du suivi – a été corrélée à un moindre gain d'acuité visuelle (**fig. 2**) [4]. La présence d'un DSR aurait un pronostic fonctionnel visuel moins défavorable.

Ces données indiquent que, bien que l'administration de l'aflibercept puisse être étendue à une IVT tous les 2 mois la première année après la phase d'induction pour la grande majorité des patients, un certain nombre (20 %) pourraient bénéficier d'un gain d'acuité visuelle plus important avec un rythme d'IVT plus soutenu.

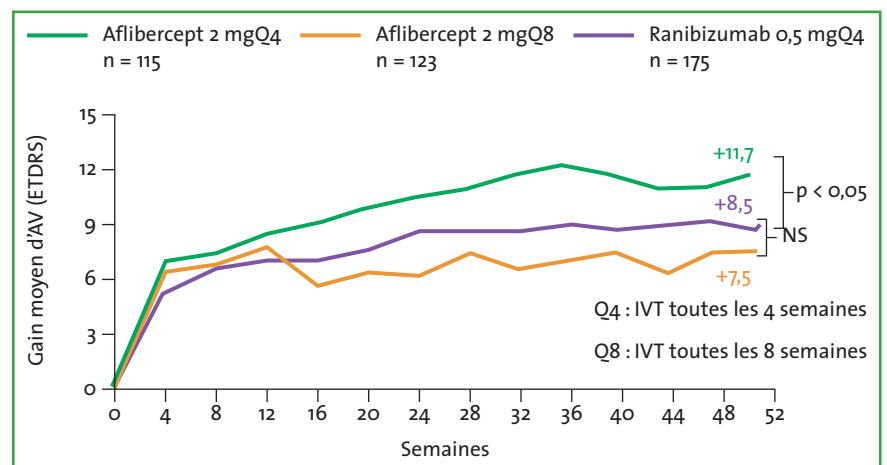


Fig. 1 : Gain moyen d'acuité visuelle (ETDRS) chez les patients présentant une persistance de fluide au décours de la phase d'induction (d'après [3]).

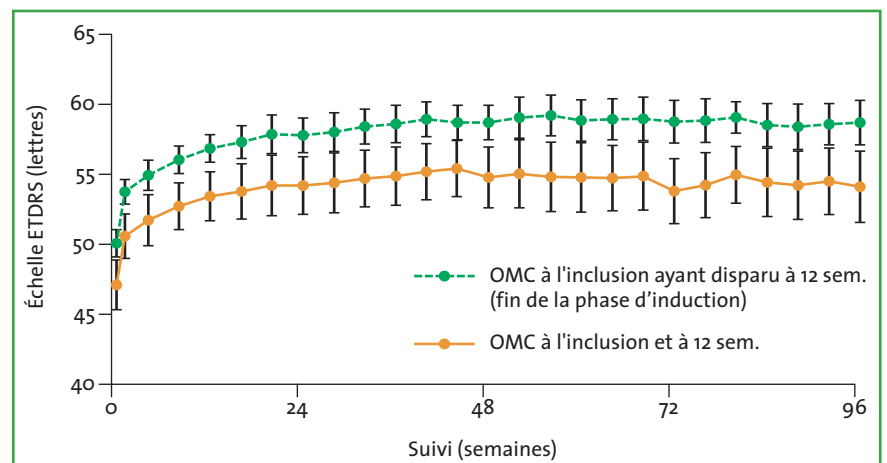


Fig. 2 : Effet de la présence de kyste intrarétinien à l'inclusion sur l'acuité visuelle des patients traités avec les anti-VEGF (d'après [4]).

Comment adapter le schéma d'aflibercept en pratique ?

La HAS et l'EMA recommandent un schéma d'administration d'aflibercept d'une IVT tous les 2 mois après la phase d'induction durant la première année, suivie d'un protocole de type *treat and extend*.

En pratique, il pourrait être envisagé d'adapter le schéma de traitement du patient dès la fin de la période d'induction, avec comme alternative aux IVT bimestrielles systématiques la première année, un schéma de type *treat and extend* ou *pro re nata* (fig. 3) [7].

Chez les patients présentant encore du fluide intrarétinien au décours de la phase d'induction, il est recommandé de poursuivre les IVT mensuelles jusqu'à l'assèchement de la rétine [7]. Cette

surveillance mensuelle des patients sous aflibercept au cours des premiers mois de traitement serait en conformité avec les recommandations de la HAS. Chez les patients présentant une bonne réponse à la phase d'induction, le schéma d'IVT bimestrielles semble tout à fait acceptable. Cependant, une phase de suivi mensuel strict pendant 3 à 6 mois peut également être réalisée, dans l'objectif de définir l'intervalle de récurrence propre au patient. Il est à noter que peu de publications rapportent cette notion d'intervalle de récurrence [8].

Enfin, le traitement d'entretien peut également se faire selon un schéma de type *treat and extend*, visant à espacer progressivement l'intervalle entre les visites et les IVT. Ce protocole *treat and extend* a été récemment étudié avec l'aflibercept dans l'étude ATLAS [9]. Cette étude prospective a été réa-

lisée sur 40 yeux de patients naïfs sur une durée de 2 ans, et a montré un gain d'acuité visuelle de +11 lettres à 1 an conservé à 24 mois. Près de la moitié des patients présentaient une acuité visuelle supérieure à 20/40 à 1 an et à 2 ans. Sur le plan anatomique, l'épaisseur rétinienne centrale était diminuée de 163 µm en moyenne à 1 et 2 ans.

La figure 4 présente la répartition des patients en fonction des intervalles de réinjection la première (A) et la deuxième année (B). La première année, 71 % des patients ont été réinjectés toutes les 8 semaines ou plus et 35 % toutes les 12 semaines ou plus. Cet allongement du délai entre les injections est encore plus marqué la seconde année, puisque 82 % des patients n'ont été réinjectés que toutes les 8 semaines ou plus et 41 % toutes les 12 semaines ou plus.

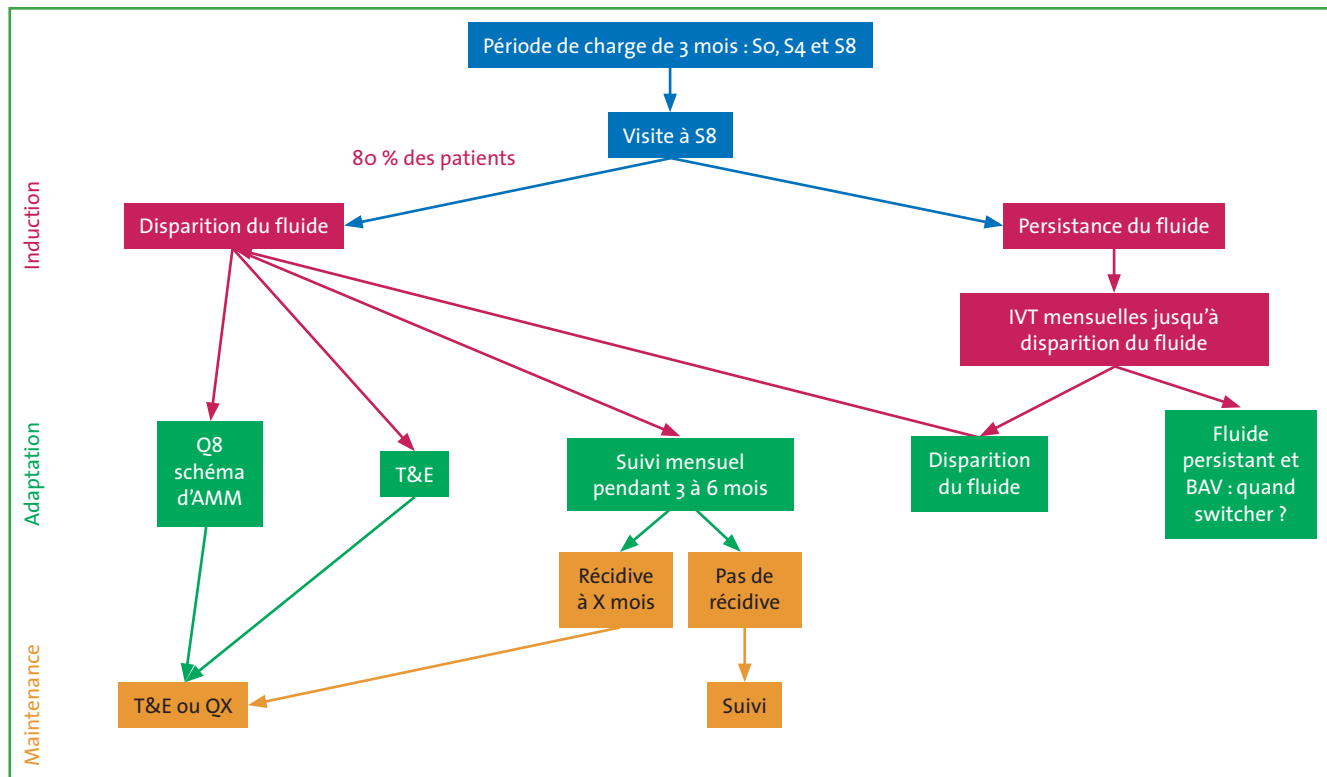


Fig. 3 : Algorithme thérapeutique de la DMLA avec aflibercept chez le patient naïf, élaboré par un groupe d'ophtalmologistes spécialisés dans la DMLA au cours de la journée *Eyes expert* organisée par le laboratoire Bayer. Cet algorithme a été développé sur la base d'expériences acquises au cours de la première année d'utilisation d'aflibercept en France.

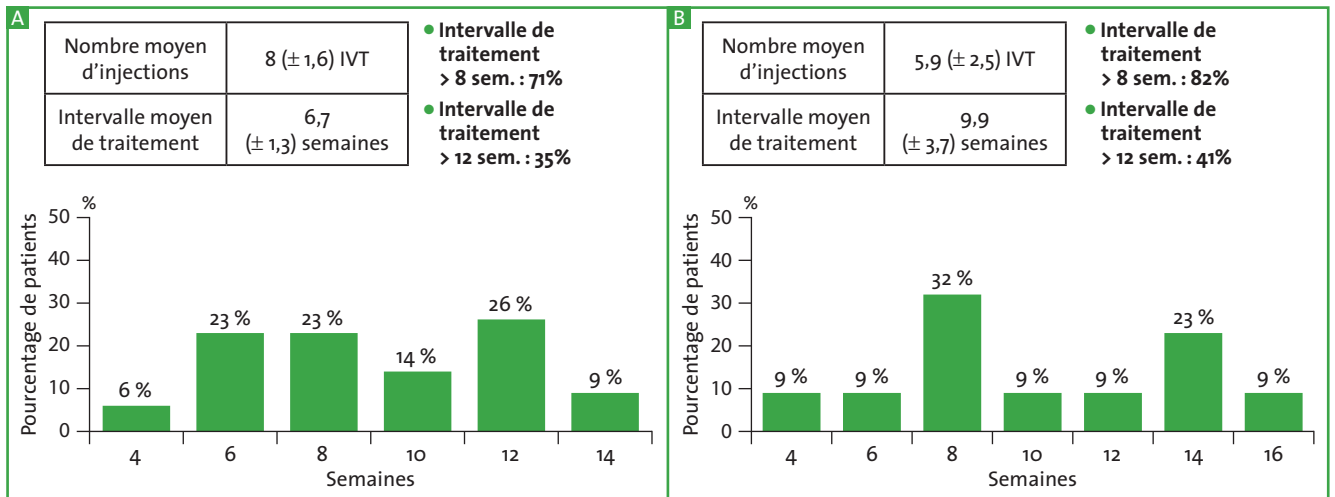


FIG. 4 : Répartition des patients en fonction des intervalles de réinjection la première (A) et la deuxième année (B) (d'après [8]).

Conclusion

Le meilleur schéma de traitement des anti-VEGF pour la DMLA néovasculaire est probablement une phase d'attaque suivi d'IVT mensuelles. Ce schéma permet en effet de traiter les patients les plus difficiles (20 % avec l'aflibercept). Il est en revanche associé à un surtraitement d'un bon nombre de patients. Par ailleurs, étant donné la pénibilité des IVT, leur fréquence et leur coût, ce rythme mensuel est difficilement acceptable en pratique clinique. De plus, la réponse au traitement peut être variable d'un patient à l'autre, et va nécessiter des ajustements.

L'objectif du traitement d'entretien va donc être de maintenir le gain ou la stabilisation de l'acuité visuelle obtenue au décours de la phase d'induction, avec le moins d'IVT possible et le plus longtemps possible. Plusieurs schémas de traitement d'entretien ont été proposés afin d'essayer d'y parvenir et de standardiser la prise en charge.

Le schéma PRN, même réalisé de manière optimale dans le cadre d'étude prospective, est associé à une dégradation de l'acuité visuelle dans le temps, probablement du fait de la répétition des

récidives, d'autant plus que le délai entre la récurrence et son identification est long.

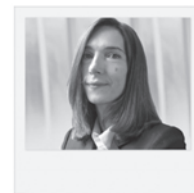
Le schéma *treat and extend* permet de traiter les patients avant la récurrence, ou au maximum 2 semaines après le début de la récurrence. Les quelques études publiées sont en faveur d'un maintien de l'acuité visuelle. Il est à noter que ce schéma *treat and extend* n'a pas été comparé au schéma PRN. Ses principaux avantages sont qu'il permet une bonne surveillance, tout en allongeant le délai des visites et en diminuant le nombre des IVT chez les patients qui peuvent le tolérer. La tendance actuelle serait plutôt de traiter les patients avant la récurrence et donc d'orienter les patients vers le schéma *treat and extend*, ou les régimes d'injections mensuelles ou bimestrielles systématiques.

Bibliographie

1. HEIER JS *et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012; 119:2537-2548.
2. SCHMIDT-ERFURTH U *et al.* Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*, 2014;121:193-201.
3. KITCHENS J, Subspecialty days. AAO 2013.
4. SCHMIDT-ERFURTH U *et al.* Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid

degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2015;122:822-832.

5. COHEN SY *et al.* Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina*, 2013;33:474-481.
6. WEBER M *et al.* Suivi à 2 ans des patients atteints de DMLA humide traités par Lucentis® en utilisation réelle en France : Étude LUEUR 2. SFO, 2012.
7. KODJIKAN L *et al.* Traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge : avis d'experts et algorithme thérapeutique. *J Fr Ophtalmol*, 2015;38:639-645.
8. MANTEL I *et al.* Reducing the clinical burden of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration using an individually planned regimen. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:1192-1196.
9. AAO 2015, d'après REGILLO CD. Prospective, multicentre investigation of aflibercept treat and extend therapy for neovascular age-related macular degeneration (ATLAS study): two year results. Session XII: Late Breaking Developments, Part II, actualisé.



→ V. KRIVOSIC

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



Stellaris® PC: Next Generation



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

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

BAUSCH + LOMB
Mieux voir. Mieux vivre.

OPHTA+

Une nouvelle plateforme d'échanges
et de services, dédiée à la pratique
quotidienne des ophtalmologistes
et des orthoptistes



Retrouvez Ophta+ sur www.ophtaplus.fr

INNOVER AVEC VOUS C'EST NOTRE EMPREINTE